

## **CAPÍTOL II**

### **CIRCUIT I MODEL D'AVALUACIÓ DE FÀRMACS EN UN HOSPITAL**

- A. CIRCUIT D'AVALUACIÓ A L'HOSPITAL
- B. MODEL DE SOL·LICITUD D'INCLUSIÓ
- C. MODEL D'INFORME D'AVALUACIÓ
- D. MANUAL DE PROCEDIMENTS PER A LA REDACCIÓ DE L'INFORME

-

En aquest capítol presentam el circuit i les bases metodològiques per redactar un informe d'avaluació a l'hospital.

## A- Circuit d'avaluació a l'hospital

Circuit d'avaluació de nous medicaments. Exemple Hospital Son Dureta

**Model de sol·licitud** que incorpora l'avaluació d'evidències

**Informe d'avaluació** realitzat pel Servei de Farmàcia amb la participació de membres de la comissió

- Estudi de l'evidència científica
- Estudi farmacoeconòmic
- Propostes

**Es presenta l'informe per** conèixer les opinions dels altres facultatius, del mateix servei que ha sol·licitat el nou fàrmac

Inclusió en l'ordre del dia de la comissió

Discussió i presa de decisions en la reunió del CFT:

- Aprovació. Sí, No
- Condicions d'ús



El primer pas és la sol·licitud. El facultatiu ha d'emplenar una sol·licitud per demanar la inclusió d'un nou medicament a la Guia. Aquesta petició ha d'anar firmada pel facultatiu sol·licitant i pel responsable del servei. Les peticions han d'estar ben documentades i acompanyades de referències bibliogràfiques.

El segon pas és la redacció d'un informe d'avaluació per part dels farmacèutics més experts en l'àrea terapèutica específica i pel farmacèutic del Centre d'Informació de Medicaments, també hi participen, com a revisors, altres membres de la Comissió de Farmàcia.

Es dona difusió a l'informe per recollir l'opinió del sol·licitant i dels membres del servei que han demanat el nou medicament, perquè hi puguin realitzar les seves aportacions. Tot el procés es pot consultar a les pàgines de la intranet de l'hospital

A la reunió de la Comissió de Farmàcia es comenta l'informe i es convida, a vegades, el metge que sol·licita el nou medicament per escoltar les seves propostes i aclariments. Es pren la decisió de: incloure, no incloure, incloure amb condicions d'ús o incloure en programa d'intercanvi terapèutic el nou medicament.

Circuit d'avaluació de nous medicaments a un hospital comarcal

El circuit i el mètode per a l'avaluació en un **hospital comarcal** és bàsicament el mateix que en un hospital gran amb especialitats. Cal assenyalar que hi ha algunes diferències i fer alguns matisos. El farmacèutic d'un hospital comarcal realitza múltiples funcions i activitats simultàniament, la qual cosa dificulta centrar la seva atenció a l'estudi i l'avaluació d'un nou fàrmac. Per contra té l'avantatge de la comunicació i relació diària tant amb els metges com amb els gestors del seu hospital, cosa que li permet situar amb facilitat la rellevància i els avantatges potencials del nou fàrmac, tant des d'un punt de vista clínic com econòmic. En un hospital petit, el metge amb criteris crítics i rigorosos és fàcil d'identificar i és un bon col·laborador en el procés d'avaluació, ja que facilita que es puguin definir condicions d'ús del nou fàrmac i actualitzar protocols que després se segueixin de forma efectiva. En general el circuit d'avaluació en un hospital comarcal pot ser molt més simple i directe.

Encara que pràcticament les novetats terapèutiques són les mateixes per a ambdós tipus d'hospital, en els hospitals d'especialitats se sol centrar l'interès en l'avaluació de nous medicaments emprats pels serveis i les especialitats més sofisticades (per exemples: els medicaments indicats en trasplantaments, els medicaments per als pacients d'UCI, etc.), mentre que el màxim interès en els hospitals comarcals pot trobar-se en àrees més generals ( per exemple: analgèsics nous) i en medicaments amb impacte posterior al tractament del pacient després de l'alta, moltes vegades amb interessos de promoció de la indústria farmacèutica. La selecció de medicaments ha de respondre al tipus de població atesa a cada hospital, en aquest sentit les malalties, el tipus de pacient d'edat avançada atès usualment a l'hospital comarcal han de definir també el fàrmac i l'especialitat més idònia que s'ha d'incloure en la GFT.

**Un punt fort que tenen els hospitals comarcals és la relació i la integració amb l'assistència primària i les àrees bàsiques de salut** amb l'hospital comarcal de referència, que permet desenvolupar les activitats de selecció de medicaments de forma participativa, i també la redacció, difusió i implantació de la GFT d'atenció especialitzada/primària ( Vegeu la Taula 1).

<b>Taula 1</b>		
<b>Selecció de medicaments en els hospitals comarcals i en els hospitals grans d'especialitats. Alguns factors que s'han de tenir en compte</b>		
<b>Tipus de:</b>	<b>Hospitals d' especialitats</b>	<b>Hospitals comarcals</b>
<i>Medicament</i>	<i>Dirigit a patologies específiques</i>	<i>Menys selectius i específics</i>
<i>Farmacèutic</i>	<i>Farmacèutic "especialitzat" en àrees funcionals i clíniques</i>	<i>Farmacèutic amb múltiples funcions Farmacèutic a prop de la gestió Farmacèutic a prop del metge</i>
<i>Metge</i>	<i>Major especialització, expert en àrees, més participació en assaigs clínics</i>	<i>Patologies bàsiques. Accessibilitat</i>
<i>Circuit d'avaluació</i>	<i>Complex</i>	<i>Simple i directe</i>
<i>Relació amb atenció primària</i>	<i>Menys intens</i>	<i>Més intens</i>

## B- Model de sol·licitud d'inclusió. La guia GINF

El model de sol·licitud d'inclusió d'un medicament més complet emprat en els hospitals del nostre entorn, és el desenvolupat per l' Hospital Verge del Rocio de Sevilla. La Guia GINF ("Guía para la Valoración de Inclusión de Nuevos Fármacos") consta de quatre apartats generals, el més exhaustiu dels quals és el dedicat a les evidències sobre l'eficàcia, l'efectivitat i la seguretat. ( Ref.: J Bautista Paloma J 2003. Ponència sobre "Estratègies de selecció de medicaments" .Jornada Societat Catalana de Farmàcia Clínica. Juny 2003).

El model de sol·licitud segueix una metodologia similar al de la Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías, que és l'instrument que utilitza l'Agència d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries d'Andalusia, i que, bàsicament, pretén donar resposta, mitjançant un qüestionari estructurat que el sol·licitant ha d'emplenar, a les següents qüestions:

- Que la indicació per a la qual se sol·licita el medicament estigui reconeguda oficialment.
- Que el medicament hagi demostrat eficàcia i seguretat a la indicació sol·licitada, a partir de resultats d'assaigs clínics ben dissenyats.
- Que el fàrmac nou porti algun avantatge en eficàcia, seguretat o eficiència davant els fàrmacs inclosos per a aquesta indicació.
- Que l'ús clínic al qual es destina sigui una patologia habitualment atesa a l'hospital.
- Que el fàrmac tingui una relació cost/efectivitat adequada.

Els criteris de la comissió de farmàcia per procedir a l'aprovació del fàrmac s'inclouen en un apartat del model de sol·licitud. Facilita que el metge sol·licitant conegui els criteris usats per la comissió de farmàcia i que es presentin les evidències que donen suport a la introducció del fàrmac d'una forma ordenada i amb rigor.

A l'Hospital Son Dureta hem adaptat, amb petites modificacions, l'esmentada Guia. **Vegeu annex 1** .

Segons la nostra experiència permet disminuir el nombre de peticions d'inclusió, ja que només es complimenten quan l'aportació terapèutica és rellevant.

El grau d'acompliment de cada un dels apartats és variable i, de vegades, s'ha detectat que en la pràctica la realitza el laboratori farmacèutic.

L'aportació principal és la difusió de la imatge de rigor i d'objectivitat de la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'hospital, i l'aportació de dades i d'informació bàsica per realitzar posteriorment l'informe d'avaluació.

## C- Model d'informe d'avaluació

L'informe d'avaluació ha de contenir els aspectes més rellevants per a la selecció.

Els apartats de què consta són els següents:

1. Identificació del fàrmac i autors de l'informe
2. Metge que el sol·licita i serveis
3. Àrea descriptiva del medicament
4. Àrea de farmacologia
5. Avaluació de l'eficàcia
6. Avaluació de la seguretat
7. Avaluació econòmica
8. Indicacions i serveis aprovats. Condicions d'ús a l'hospital
9. Bibliografia

A la **taula 2** i a l'**annex 2** es presenten amb detall cada un dels apartats amb els criteris emprats per a la seva redacció.

<b>Taula 2. Punts més importants per redactar l'informe d'avaluació de nous fàrmacs. Vegeu text complet a l'annex 2</b>
<b>1. IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME</b>
Fàrmac (nom genèric). Autors de l'informe. Data de redacció.
<b>2. SOL·LICITUD:</b>
Facultatiu que efectua la sol·licitud d'inclusió del medicament a la Guia Farmacoterapèutica, servei i data.
<b>3. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT</b>
Grup terapèutic, nom comercial, presentacions, via d'administració i laboratori que el fabrica, preu.
<b>4. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA</b>
4.1 Indicacions clíniques formalment aprovades.
4.2 Mecanisme d'acció.
4.3 Posologia .
4.4 Farmacocinètica.
<b>5. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA</b>
5.1 L'eficàcia s'ha de basar en els assaigs clínics disponibles.
5.2 Es tabulen els assaigs clínics comparatius del fàrmac: RAR. Quan en els assaigs comparatius es presenten resultats d'eficàcia amb diferències significatives, s'ha de calcular l'NNT (Nombre Necessari de pacients que s'han de Tractar, per aconseguir una unitat d'eficàcia adicional).
5.3 S'han d'especificar si existeixen revisions sistemàtiques publicades i les seves conclusions.
5.4 Avaluació de fonts secundàries.
<b>6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT</b>
6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat).
6.2 Assaigs Clínics comparatius. Cal seguir el mateix esquema que en el punt 5.2. En aquest cas si és possible s'ha de calcular l'NNH.
6.3 Fonts secundàries.
6.4 Precaucions de l'ús en casos especials.
6.5 Selecció i prevenció d'errors de medicació.

<b>7. ÀREA ECONÒMICA</b>
7.1 Cost tractament/dia i cost/tractament complet. Comparació amb la teràpia de referència a dosis usuals.
7.2 Cost-eficàcia incremental. Quan sigui possible s'ha de calcular a partir de l'NNT: es multiplica el cost d'un tractament complet pel nombre de pacients necessari per produir una unitat d'eficàcia addicional.
7.3 Estimació del nombre de pacients/any candidats al tractament a l'hospital. Cost estimat anual i unitats d'eficàcia anual.
7.4 Estimació de l'impacte econòmic global per a l'hospital en base als costos reals del medicament.
7.5 Estimació de l'impacte econòmic sobre la prescripció d'atenció primària.
<b>8. ÀREA DE CONCLUSIONS</b>
8.1 Resum dels aspectes més significatius. Lloc en terapèutica. Discussió i consideracions.
8.2 Condicions d'ús a l'hospital. Aplicació de les dades i conclusions a l'hospital.
8.3 Indicacions i serveis aprovats.
8.4 Especificar si la inclusió del fàrmac va acompanyada amb la proposta de retirada d'algun altre fàrmac.
8.5 Especificar si es produeix algun canvi en el PIT (Programa d'Intercanvi Terapèutic).
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>
• Referències emprades per redactar l'informe

En la nostra experiència, el model d'informe es pot emprar tant per a l'avaluació de fàrmacs de la Comissió de Farmàcia i Terapèutica, com per a la Comissió d'Infeccions, en aquest cas cal fer-hi unes petites adaptacions que incloguin, per exemple, un apartat d'eficàcia microbiològica i un d'eficàcia clínica.

S'aplica per a l'avaluació dels nous principis actius i també per a les noves indicacions de medicaments ja inclosos quan representen un impacte important a nivell econòmic o terapèutic.

A l'**annex 3** es poden consultar els resultats obtinguts de l'experiència d'aplicació d'aquest esquema a l'Hospital Son Dureta. Durant un període de 25 mesos (juny 2001-juny 2003) s'han realitzat 28 informes d'avaluació, 21 per a la Comissió de Farmàcia i 7 per a la Comissió d'infeccions. A la pàgina d'internet <http://usuarios.lycos.es/FARHSD/ENLACESEVALUACION.htm> es pot accedir al text complet dels esmentats informes.

## D- Informe d'avaluació. Estructura, criteris de redacció i manual de procediments

A continuació es presenten els criteris de redacció de cada apartat.

### Punt 1: Identificació del fàrmac i autors de l'informe

#### 1. IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME

Fàrmac (nom genèric). Autors de l'informe. Data de redacció.

**Bases:** usualment l'informe el redacta un farmacèutic del servei, es revisat per part de, com a mínim, un metge membre de la Comissió de Farmàcia.

Seguint un criteri de transparència i difusió, els noms dels autors i dels revisors es fan constar en aquest primer apartat de l'informe. D'aquesta forma també s'afavoreix que la redacció i la revisió es faci amb el major interès i rigor possible per part dels autors.

Els metges revisors se solen elegir entre els que, pels seus coneixements o per la seva especialitat, estan més vinculats a l'àrea terapèutica a la qual pertany el medicament.

En el cas dels informes de la Comissió d'Infeccions es nomena un coordinador de l'informe i uns autors, que usualment són tres facultatius: un microbiòleg, un farmacèutic i un metge de la unitat de malalties infeccioses. El coordinador és l'encarregat de la redacció de l'esborrany inicial de l'informe i de realitzar les reunions necessàries per discutir i consensuar el seu contingut, abans de la presentació a la reunió de la comissió.

### Punt 2. Sol·licitud

#### 2. SOL·LICITUD

Nom del facultatiu que efectua la sol·licitud d'inclusió del medicament a la Guia Farmacoterapèutica, servei i data.

**Bases:** la sol·licitud inclou la data d'entrada. Com a norma s'estableix que el medicament ha de ser avaluat per la comissió en un termini màxim de 3 mesos.

### Punt 3. Àrea descriptiva

#### 3. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Denominació comuna internacional; grup terapèutic formalment adjudicat en la classificació ATC "Anatomical Therapeutic Chemical" actualització 2003 ; nom comercial; presentacions (s'hi han d'incloure totes les que hi ha al mercat), via d'administració i laboratori que el fabrica, preu de venda laboratori per unitat i presentació.



**Bases:** el preu del medicament és per unitat i preu oficial de venda laboratori. Es descriu si és disponible en envàs clínic i en envàs normal. Els preus reals de les possibles ofertes i dels descomptes es descriuen més endavant, a l'apartat d'anàlisi econòmica, punt 7. La classificació emprada és la de l'ATC actualitzada i adaptada.

#### Punt 4. Àrea farmacològica

##### 4. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

**4.1 Indicacions clíniques** formalment aprovades a l'Estat Espanyol (vegeu fitxa tècnica).

**4.2 Mecanisme d'acció.** Grup farmacològic en el qual s'inclou des del punt de vista del seu mecanisme d'acció.

**4.3 Posologia.** Dosi usual i durada de tractament per a cada una de les indicacions.

**4.4 Farmacocinètica.** S'hi ha d'incloure si constitueix un element diferencial i decisiu.

**Bases:** en aquest apartat de l'informe reproduïm els aspectes més rellevants de la fitxa tècnica. És important la **indicació clínica formalment aprovada, la posologia i la durada** del tractament. En general els aspectes de mecanisme d'acció i de farmacocinètica s'exposen d'una forma molt resumida, ja que no solen ser d'interès per als resultats de l'avaluació.

##### Taula 3

##### EXEMPLE: Informe punt 4, àrea d'acció farmacològica

Àcid zoledrònic( informe 15-04-2002).

**Indicació clínica formalment aprovada a Espanya (\*):** tractament de la hipercalcèmia induïda per tumor (HIT). S'entén per HIT vàlida una concentració de calci corregida respecte a albúmina de  $\leq 12$  mg/dl (3 mmol/l).

**Mecanisme d'acció.** Els bifosfonats s'uneixen a la matriu òssia, disminueixen l'activitat osteoclàstica i preveuen la resorció òssia.

**Posologia:** 4 mg com a perfusió intravenosa única durant 15 minuts..

**Durada del tractament:** l'assaig clínic de referència només avalua una dosi única (Major et alii 2001). Formalment no està establert el seu ús en els pacients que no responen a la primera dosi. En dos estudis aproximadament una quarta part dels pacients refractaris a la primera dosi van respondre a una segona dosi de 8 mg .

**Farmacocinètica.** Igual que altres bifosfonats el Zoledronat no es metabolitza i s'excreta inalterat per via renal. Un 44 +/- 18% de la dosi administrada pot recuperar-se en l'orina de 24 hores, la resta s'uneix a l'os i s'allibera lentament a la circulació. La semivida d'eliminació del Zoledronat en plasma és de 7 dies aproximadament. Les concentracions en plasma són perceptibles fins a 28 dies. El fàrmac roman unit a l'os des de mesos fins a anys.

(\*) en el moment de redactar l'informe.

#### Punt 5 de l'informe. Avaluació de l'eficàcia

Aquest és un dels apartats més importants de l'informe.

## 5. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

- 5.1 L'eficàcia s'ha de basar en els assaigs clínics disponibles.
- 5.2 S'han de tabular els assaigs clínics comparatius del fàrmac: RAR. Quan en els assaigs comparatius es presenten els resultats d'eficàcia amb diferències significatives, s'ha de calcular l'NNT.
- 5.3 S'han d'especificar si existeixen revisions sistemàtiques publicades i les seves conclusions.
- 5.4 Avaluació de les fonts secundàries.

### 5.1 L'eficàcia s'ha de basar en els assaigs clínics disponibles

Cal fer recerca bibliogràfica de les fonts primàries, s'han de localitzar els articles originals publicats en revistes mitjançant bases de dades bibliogràfiques (exemples: Med-line, Iowa Drug Information System, informació dels laboratoris o altres fonts disponibles). S'han de consultar els estudis disponibles a internet a les pàgines de l'EMA (Agència Europea d'Avaluació de Medicaments) i de la FDA (Food Drug Administration).

**Bases:** per a l'avaluació d'un nou fàrmac hem de basar-nos en les fonts primàries. Això és un punt clau i crític. El denominat **assaig clínic "pivot"** és la font d'informació primària sobre la qual es basa tota l'avaluació. Es tracta de l'assaig que ha justificat l'aprovació del medicament per part de les agències reguladores (EMA, FDA) i la base de la fitxa tècnica. En aquest assaig hi participen diversos hospitals o centres, amb la col·laboració d'investigadors de diferents països. En moltes ocasions es disposa d'un únic assaig clínic "pivot".

L'accés a la informació continguda en l'esmentat assaig clínic es pot realitzar a diversos nivells (vegeu fonts d'informació útils en l' **annex 4**):

#### - *Laboratori farmacèutic*

En general disposa de fullets de promoció que exposen les dades més favorables per al seu producte. S'han de conèixer bé, en primer lloc perquè ens ajuden en una primera fase a situar el fàrmac i, en segon lloc perquè d'aquesta manera coneixem quin és el missatge que rebrà el mèdic sobre els "avantatges" del nou fàrmac. En general els resultats de l'assaig clínic "pivot" s'expressen en forma de RRR (Reducció Relativa del Risc) la qual cosa permet expressions molt espectaculars i impactants.

#### - *Revistes*

L'assaig clínic "pivot" se sol publicar en una revista de gran difusió. Quan es tracta d'un medicament nou la seva publicació sol ser recent i fàcil de localitzar a les bases de dades bibliogràfiques usuales. El laboratori també sol facilitar separatades de l'estudi original publicat, encara que en algunes ocasions s'ha donat el cas que el fàrmac s'ha comercialitzat, però l'assaig clínic no ha estat publicat. En aquests casos només disposam de la

informació subministrada pel laboratori fabricant en forma de monografies i de les dades presentades als congressos.

- *Agència reguladora EMEA*

Una altra font d'informació per accedir als resultats de l'assaig clínic "pivot" és l'informe d'avaluació realitzat per l'agència europea de medicaments EMEA, el poden consultar a internet amb accés lliure a l'adreça <http://www.emea.eu.int/>. Són els informes EPAR (European Public Assessment Reports) els que reflecteixen la conclusió científica assolida pel comitè en el procés centralitzat de l'avaluació i proporcionen un resum dels arguments a favor de concedir una autorització de la comercialització d'un producte medicinal específic. L'apartat "**scientific discussion**" té aproximadament 25 pàgines i és disponible en internet d'accés lliure i en format pdf (<http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>). A la secció d'avaluació clínica s'analitzen les dades originals de l'assaig clínic "pivot" i els aspectes més rellevants quant a l'eficàcia, la seguretat i el risc-benefici. Ocasionalment aquesta informació es presenta de manera més extensa que la publicació en una revista i també inclou un apartat final de discussió amb l'opinió dels experts de l'agència, la qual cosa ens **permet contrastar la informació original** en el cas que sigui publicada o bé disposar d'una font informativa alternativa en cas que no ho sigui.

Entre les limitacions hi ha la falta de discussió sobre quin lloc pot ocupar el nou fàrmac en la terapèutica. D'altra banda no es té cap informe de la EMEA dels medicaments retirats per a l'avaluació o presentats a una Agència d'Avaluació Nacional pel procediment de reconeixement mutu de registre, aquests problemes ja s'han exposat en el capítol I.

- *Agència reguladora FDA*

Als EUA, la FDA és la responsable de fer les anàlisis i les avaluacions (són disponibles a internet amb accés lliure, *vegeu l'índex a partir del nom comercial a l'adreça <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm> i a l'adreça <http://www.fda.gov/cber/products.htm>*). En opinió d'alguns autors, la informació que facilita la FDA és més transparent que la de la EMEA. Les anàlisis de resultats i les discussions solen ser més exhaustives i les conclusions presenten matisos i diferències amb les de la EMEA, fet que, moltes vegades, ens pot ajudar a clarificar i formar la nostra opinió.

**Taula 4**

**EXEMPLE: Accés a dades primàries de l'assaig clínic "pivot"**

***Drotrecogina alfa en casos de sepsis.***

*Font d'informació primària.*

*Es disposa d'un sol assaig pilot, l'assaig "Prowess". Podem accedir a la informació original a partir de tres fonts diferents.*

*- La publicació en revista: Bernard GP N Eng J Med 2001, 334: 609-709. Publicat l'any 2001.*

*-EMEA: l'informe EPAR consta de 37 pàgines. Vegeu l'apartat científic discussió amb l'avaluació clínica. Disponible en internet 2002.*

*-FDA: l'informe consta de 157 pàgines només d'avaluació clínica. Disponible en internet 2001.*

**Taula 5**

**EXEMPLE: Matisacions aportades a l'informe de discussió científica i conclusions de l'informe de la EMEA**

**Drotrecogina alfa en sepsis**

*El Comitè d'Especialitats Farmacèutiques de l'EMEA va recomanar la concessió de l'autorització de la comercialització de la Drotrecogina alfa "en circumstàncies excepcionals" ja que, a causa de l'estat actual del coneixement científic el sol·licitant no pot proporcionar informació exhaustiva sobre la seguretat i l'eficàcia del medicament, i també diu que "el titular de l'autorització de comercialització ha de presentar informació addicional sobre la possible interacció entre la Drotrecogina alfa activada i l'Heparina, així com, també, informació sobre els casos de sagnia provocats per aquest medicament. Tots els estudis addicionals han de ser objecte d'un seguiment curós i els resultats els han d'examinar pel Comitè d'Especialitats Farmacèutiques. (EMEA 2002: CPMP/2471/02).*

## 5.2 Forma de presentar els resultats dels assaigs clínics en l'informe

**S'han de tabular els assaigs clínics comparatius** del fàrmac avaluat respecte al producte de referència.

- A la taula s'han d'exposar els resultats principals i els secundaris més rellevants, la magnitud de les diferències entre els grups ( la Reducció Absoluta del Risc o RAR entre les opcions avaluades) i el nivell de significació estadística.
- Quan els assaigs comparatius presentin resultats d'eficàcia amb diferències significatives, i les variables siguin binàries, s'ha de calcular i fer constar l'NNT (Nombre Necessari de pacients a Tractar) per aconseguir una unitat d'eficàcia addicional.
- Avaluar l'aplicabilitat i la utilitat pràctica dels resultats.

### Bases:

#### a) Identificació dels resultats de l'estudi d'interès per a l'avaluació

Hem d'extreure de l'assaig clínic "pivot" la màxima informació útil per determinar els avantatges del nou fàrmac.

##### - Resultats principals

S'han d'identificar els **resultats principals** que són els que donen resposta a l' objectiu prèviament definit com a tal en el mètode, que han estat definits prèviament en el mètode, per a l'obtenció dels quals s'ha dissenyat l'estudi i calculat el tamany de la mostra. En general aquests resultats ja vénen en el resum de l'assaig publicat.

Aquest resultat se sol presentar com una variable final consistent (mortalitat, curació). En altres casos el resultat principal és una variable intermèdia. En ambdós casos hem d'incloure a l'informe quina és la definició de l'esmentada variable.

A més del resultat principal, hem d'identificar quins resultats secundaris i quins resultats de l'anàlisi de subgrups ens poden ser d'utilitat.

- *Resultats secundaris.* Ens aporten informació addicional en els casos següents:

- *Assaigs en els quals la variable avaluada en l'objectiu principal és de dubtosa rellevància clínica.* Els resultats secundaris aporten informació sobre resultats d'impacte clínic, (Veure taula 6: Palivizumab)

- *Assaigs en els quals el resultat principal s'expressa en forma d'una variable composta que inclou variables simples.* L'anàlisi de les variables simples, de forma individual o separada, ens pot donar informació addicional sobretot, com en el cas anterior, si alguna es relaciona millor amb l'efectivitat clínic (Veure taula 7: Fondaparinux)

- *Dades de subgrups.* Si a l'assaig clínic hi ha subgrups de pacients amb una relació d'eficàcia diferent, això és important per estratificar i establir un protocol d'indicació del fàrmac. L'estratificació dels pacients, segons els resultats d'eficàcia sobre cada subgrup, ens ha d'ajudar a definir les condicions d'ús a l'hospital que són les propostes que normalment elaboram a les Comissions de Farmàcia. (Veure taula 8: Peg-interferon)

Si es presenten diferències estadístiques significatives d'eficàcia en els subgrups i la magnitud és clínicament rellevant cal exposar-les en l'informe d'avaluació. Si les diferències no són significatives, això no implica automàticament que siguin d'eficàcia equivalent, s'ha de tenir en compte la mida/la dimensió de la mostra del subgrup, si és molt gran, com sol ocórrer en els assaigs pilots, segurament és perquè la magnitud de la diferència és molt petita, en funció de la seva importància des del punt de vista clínic podem valorar-la.

Els resultats d'eficàcia en els subgrups han de ser curosament estudiats; veure si estan definits prèviament en el mètode i per tant si existeix una hipòtesi que precedeix a l'anàlisi, si hi ha plausibilitat biològica, etc.

Quan la diferència d'eficàcia (RAR) en un subgrup particular és molt diferent que la del resultat global, és més plausible que es degui a un resultat real. Quan en un subgrup no hi ha diferències significatives i en altre complementari si, pot ser a causa de una grandària muestral petita del primer. En aquest cas cal valorar si la magnitud del resultat és similar al global i al del grup complementari. Si és així, encara que no sigui estadísticament significatiu, no podem pensar que sigui realment diferent

Els resultats secundaris de les **anàlisis "post hoc"** (taula 9), és a dir, els resultats no previstos inicialment a l'apartat dels objectius i dels mètodes de l'assaig, solen aportar informació addicional sobre el resultat principal, però estan sotmesos a biaixos importants i, en general, cal ser prudent en la seva interpretació. Especialment criticable és la pràctica d'anar "de pesca", és molt possible que si es realitzen moltes agrupacions diferents alguna d'elles presentarà diferències significatives per atzar.

**Taula 6**  
**EXEMPLE: Dades d'interès per a l'avaluació. Resultats principals i secundaris**  
 Assaig clínic *IMPact*, que compara placebo i Palivizumab en prevenció de la infecció per Virus Sincicial Respiratori (VSR). Ref.: *The impact-RSv study group. Pediatrics* 1998, 102:531-3

Tipus de resultat	Variable	% d'eficàcia		Significació. (p)
		Palivizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	
Resultats principal	Pacients hospitalitzats per VSR	4,8 %	10,6 %	<0,001
Resultats secundaris	Ingressos UCI	1,3 %	3 %	=0,026
	Necessitat de ventilació mecànica	0,2%	0,7 %	ns
	Mortalitat per VRS durant hospitalització	0 %	0,2 %	ns

**Taula 7**  
**EXEMPLE: Dades d'interès per a l'avaluació. Resultats principals (variable composta) i secundaris (variable desagrupada)**  
 Assaig clínic *Penthatlon* que compara Fondaparinux i Enoxaparina en prevenció de tromboembolisme venós (TV) en cirurgia electiva de maluc. Ref. *Turpie Lancet* 2002; 369:1721-6.

Tipus de resultat	Variable	% d'eficàcia		Significació. (p)
		Fondaparinux n= 787	Enoxaparina n=797	
Resultats principals Variable composta	TV simptomàtica, asimptomàtica o embòlia pulmonar dia 11	6,1%	8,3%	ns
Resultats secundaris, variables individuals desagrupades	TV asimptomàtica proximal dia 11	1,7%	1,2%	ns
	TV asimptomàtica distal dia 11	4,3%	6,7%	0,037
	TV simptomàtica dia 11 + EP 11	0,9%	0,1%	0,006

**Taula 8**  
**EXEMPLE: Dades d'interès per a l'avaluació. Resultats primaris i anàlisi de subgrups**  
 Assaig clínic de Peg interferó alfa 2.b en combinació amb Ribavirina i Interferó alfa 2-b en combinació amb Ribavirina per a tractament Hepatitis C. Ref.: *Manns MP Lancet* 2001, 358: 958-65.

Tipus de resultat	Variable: resposta viral sostinguda a les 24 setmanes del final d'un període de tractament de 48 setmanes.	% d'eficàcia		Significació. (p)
		PegIntrón 1,5 mcgKg/sem + Rbv	Interferon 2 b + Rbv	
Resultat principal	Total pacients	54%	47 %	0,01
Resultats subgrups	Pacients amb virus genotip 1	42%	33 %	0,02
	Pacients amb virus genotip 2-3	82 %	79 %	ns

<b>Taula 9</b>				
<b>EXEMPLE: Dades d'interès per a l'avaluació. Resultat principal i anàlisi "post hoc"</b>				
<i>Assaig PROWESS Drotrecogin/Proteïna C activa versus placebo Bernard GP NEJM 2001, 334. Informes EMEA i FDA</i>				
	<i>Variable: la variable clínica principal va correspondre a la mortalitat, de qualsevol causa, a partir d'un període de 28 dies després de l'inici de la infusió</i>	<b>Eficàcia</b>		<b>significació ( p )</b>
		<b>Drotrecogina alfa (n= 840)</b>	<b>Placebo (n= 850)</b>	
<i>Resultats principals</i>	<i>Total pacients</i>	30,8 %	24,7%	0,005
<i>Resultats anàlisi "post hoc"</i>	<i>APACHE II &gt;=25</i>	30,9 %	43,7 %	s
	<i>APACHE II &lt;25</i>	19 %	19 %	ns
	<i>Disfunció orgànica aguda basal dos o més</i>	26,5 %	33,9%	s
	<i>Disfunció orgànica aguda basal &lt;dos</i>	20,2%	23,9%	ns

## b) Forma d'expressió dels resultats dels assaigs clínics en les publicacions

Manejar i familiaritzar-se amb la forma de presentació dels resultats en els assaigs clínics publicats és **imprescindible** per interpretar els assaigs i les evidències (Vegeu informació ampliada al Tema A del capítol III).

En la majoria dels estudis pilots s'empren variables binàries de tipus "sí" o "no", per a l'obtenció dels resultats principals ( exemples: % de mort de pacients, % de curació de pacients, % de pacients amb una determinada resposta clínica). En la publicació original és habitual transformar i presentar moltes variables contínues en forma binària.

La forma d'expressar els resultats pot ser diferent i és necessari familiaritzar-se amb els diferents índexs i les seves relacions. Moltes vegades els resultats s'expressen en mesures relatives, sobretot la Reducció del Risc Relatiu (RRR), ja que, d'aquesta manera, s'obtenen valors més espectaculars i aparents. També, amb freqüència, s'usen el Risc Relatiu (RR) i l'Odds Ratio (OR) que s'han incorporat com a elements d'expressió de resultats no només en els estudis d'observació, sinó també en els assaigs clínics i en les metanàlisis.

La formes habituals de presentació dels resultats són:

Mesures absolutes:

- Reducció Absoluta del Risc (RAR)
- Número Necessari a Tractar (NNT)

Mesures relatives:

- Risc Relatiu del grup de tractament respecte al grup control (RR)
- Reducció Relativa del Risc ( RRR)
- Odds Ratio (OR)

Vegeu exemples de concepte i de càlcul a la taula 10.

**Taula 10**

**EXEMPLE: Forma de presentar les dades d'eficàcia d'un assaig clínic**

Exemple sobre els resultats de mortalitat d'un assaig clínic en el qual el Grup A correspon al grup control i el Grup B al grup intervenció.

Fórmula	Terminologia	Càlcul i resultat
A	Risc (incidència, proporció) grup control o risc base	Exemple 20/100 = 20% = 0,2
B	Risc (incidència, proporció) grup intervenció :	Exemple 15/100 = 15% = 0,15
A - B	RAR (Reducció Absoluta del Risc o Diferències de Risc o Risc atribuïble )	0,2-0,15 = 0,05
1 / (A-B)	NNT (Número Necessari a Tractar). És a dir que és igual a 1/RAR	1/(0,2-0,15) = 20
B / A	RR (Risc Relatiu o Raó de Riscs)	0,15 / 0,20 = 0,75
B' / A'	OR (Odds Ratio)	15/85 : 20/80 = 0,176/0,25 = 0,706
$[(A-B) / A] \times 100$	RRR (Reducció Relativa del Risc). És a dir que és igual a 1-RR	$[(0,2-0,15) / 0,2] \times 100 = 25\% = 0,25$
B' = casos/no casos grup intervenció: 15/85 = 0,176		
A' = casos/no casos grup control: 20/80 = 0,25		

**Taula 11**

**Alerta amb la forma de presentar les dades d'eficàcia: els % relatius**

Exemple: si un fàrmac disminueix la mortalitat d'un 6% a un 3%, podem dir realment que :

- Ha disminuït la mortalitat un 3% en termes absoluts (6% -> 3%) (RAR).
- Ha disminuït la mortalitat un 50% en termes relatius (6% -> 3%) (RRR).
- Ha augmentat la supervivència del 94% al 97%, és a dir un 3,2% en termes relatius (RRR)

En tots els casos deim la veritat.

Per això és millor parlar en termes de RAR (Reducció Absoluta del Risc) perquè tots els entenem de forma més clara i precisa.

En el **tema A del capítol III** es desenvolupen, de forma ampliada, els esmentats conceptes: índexs relatius i absoluts, les seves relacions i la manera de calcular-los i d'interpretar-los.

**c)- Manera de presentar la taula de resultats en l'informe d'avaluació**

**- Es recomana emprar mesures absolutes:**

Encara que a l'assaig els resultats d'eficàcia solen presentar-se en forma de mesures relatives, per al nostre propòsit és **millor emprar les mesures absolutes**, ja que ens faciliten una lectura i una interpretació més apropiada de les diferències d'eficàcia. Per això convé extreure'n les dades de l'assaig clínic original i expressar-les en el nostre informe d'avaluació de la següent forma:

- Resultat d'eficàcia de cada grup en %
- Reducció Absoluta del Risc (RAR) en %



- Número Necessari a Tractar (NNT)

**S'han de tabular els assaigs clínics comparatius del fàrmac avaluat respecte al producte de referència, és a dir, respecte al placebo o al medicament de control o amb el de no tractament).**  
**Presentació dels resultats segons el següent esquema orientatiu:**

<i>Referència xxx, núm. de pacients estudiats (exemple xxx pacients)</i>				
<i>Paràmetre mesura d'eficàcia</i>	<i>% d'eficàcia</i>	<i>RAR. Reducció Absoluta del Risc</i>	<i>Significació</i>	<i>Càlcul del NNT (Número Necessari a Tractar) <math>NNT = 100 / (\% \text{eficàcia Grup estudi} - \% \text{eficàcia Grup control}) = 100 / (a - b)</math></i>
<i>(Exemple: % de curacions clíniques)</i>	<i>Grup estudi (a) (exemple: 90 %)</i>	<i>Grup control (b) (exemple: 70%)</i>	<i>a - b = 90% - 70% = 20%</i>	<i>p &lt; 0,05</i>
				<i>En l'exemple: <math>NNT = 100 / (90 - 70) = 100 / 20 = 5</math>.</i>

Vegeu l'exemple a la taula 12.

<b>Taula 12</b>					
<b>EXEMPLE. Forma de presentar els resultats en l'informe</b>					
<i>Assaig PROWESS Drotrecogin/Proteïna C activa versus placebo Bernard GP NEJM 2001, 334: 609.</i>					
<i>La variable clínica principal va correspondre a la mortalitat, de qualsevol causa, després d'un període de 28 dies a partir de l'inici de la infusió.</i>	<b>Eficàcia</b>		<b>RAR</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
	<b>Percentatge de mortalitat</b>				
	<b>Drotrecogina (n= 850)</b>	<b>Placebo (n= 840)</b>			
	24,7%	30,8 %	6,1 %	0,005	16,3

### - Concepte i càlcul de l'NNT

L'NNT és el Número Necessari de pacients a Tractar per produir una unitat addicional d'eficàcia. L'NNT és una dada fàcil d'obtenir dels resultats dels assaigs clínics, sempre que la mesura d'eficàcia s'expressi en forma d'una variable binària, forma que és cada vegada més habitual en la presentació dels resultats dels assaigs.

L'NNT ens és útil per dimensionar l'eficàcia del fàrmac mitjançant l'expressió del grau "d' esforç" que s'ha de realitzar per aconseguir una unitat addicional d'eficàcia. Més endavant ens serà molt útil per al càlculs farmacoeconòmics.

<b>Taula 12.</b>	
<b>Càlcul del Número Necessari de Pacients a Tractar (NNT)</b>	
<i>L'NNT és l'invers de la reducció del risc absolut (1/RAR) i es pot calcular a partir dels resultats d'eficàcia d'un assaig clínic i amb l'aplicació d'una fórmula senzilla.</i>	
<b>Número Necessari a Tractar</b>	Resultats d'un assaig clínic:
100	a: percentatge de pacients del grup que s'ha tractat amb el nou fàrmac amb resultats d'eficàcia (braç experimental).
$NNT = \frac{100}{a - b}$	b: percentatge de pacients del grup que s'ha tractat amb un placebo o amb el fàrmac de referència amb resultats d'eficàcia (braç control).
	a - b: Reducció del risc absolut (RAR) expressat en percentatge.

## - Valor de p i IC95%

A la taula també hi hem d'incloure:

- El grau de significació estadística o valor de p
- L'interval de confiança al 95% (IC95%) als índexs RAR i NNT

- *Significació estadística.* Es presenten diferències significatives? S'expressa com un valor de  $p < 0,05$  habitualment. És interessant també tenir en compte el tamany de la mostra de cada grup ja que ens ajuda a interpretar millor el resultat.

- *Intervals de confiança.* L'efecte vertader d'un tractament és desconegut. Si s'hagués estudiat una mostra de subjectes diferents s'hauria obtingut una estimació probablement similar, però no exactament igual. Els Intervals de Confiança ens informen de l'interval dins del qual es troba el valor vertader. **A més de saber si el resultat és o no és estadísticament significatiu, l'IC permet conèixer entre quins límits és probable que es trobi la magnitud vertadera, i veure si inclou o exclou el mínim valor considerat de rellevància clínica.** El IC disminuirà al augmentar el tamany de la mostra. L'Interval de Confiança (IC) del 95% és l'interval entre els límits del qual es té el 95% de confiança que es troba la vertadera magnitud de l'efecte. L'IC presenta grans avantatges respecte al grau de significació estadística.

Quan s'utilitza com a mesura de l'efecte una diferència com ara RAR o RRR, si l'IC del 95% inclou el valor 0, es conclou que el resultat no és estadísticament significatiu. Però si exclou el valor 0, es conclourà que la diferència és estadísticament significativa.

Quan l'IC s'aplica a l'estimació d'un RR o OR no es presenten diferències estadísticament significatives quan l'IC 95% inclou el valor 1.

La majoria de les publicacions incorporen actualment els IC95%, però no sempre. Hi ha programes que ens ajuden a calcular els intervals de confiança de l'NNT i de les altres mesures.

**Taula 13.**  
**Càlcul d'NNT, RR, OR i RRA amb intervals de confiança 95%**  
**Programes d'accés lliure a internet**

**"Risk Reduction Calculator"** <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/nntcalc.pl> (gratuït)

**"EBM calculator"** <http://www.cebm.utoronto.ca/palm/ebmcalc/ebm.zip> (gratuït). És un programa per a agendes PDA del tipus PALM

**"UBC Clinical Significance Calculator"**  
<http://www.healthcare.ubc.ca/calc/clinsig.html>  
<http://www.healthcare.ubc.ca/calc/clinsig.html>

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

**Altres programes estadístics d'accés lliure a internet:**

[Http://www.fisterra.com/material/investiga/program\\_internet/program\\_internet.htm](http://www.fisterra.com/material/investiga/program_internet/program_internet.htm)

*Nota: per calcular l'IC, cal conèixer: - el núm. de cada grup i els resultats d'esdeveniments (+/-) de cada grup per fer la taula de 2 x 2. Si es disposa del núm. i del % es poden obtenir amb una simple calculadora.*

Generalment només exposam els intervals de confiança a la taula quan hi ha diferències estadístiques significatives ( $p < 0,05$ ). Exemple d'intervals de confiança:

**Taula 14**  
**EXEMPLE: Forma de presentar els resultats en l'informe. Taula definitiva**

*Assaig clínic en cirurgia electiva de maluc que compara Fondaparinux i Enoxaparina. 2.275 pacients (estudiats per a eficàcia 1.584). Inici administració: Fondaparinux 4-6 h després de la intervenció. Enoxaparina 30mg/12h amb dosi inicial 12 -24 h després de la intervenció. Durada del tractament en assaig 9 dies però un 25-28%-28 dels pacients van rebre profilaxi prolongada, Ref.: Turpie, 2002. Lancet 2002; 359:1721-6.*

*Notes: Els IC 95 s'han calculat amb el programa x. Només incloem els IC quan  $p < 0,05$ .*

Resultats avaluats en l'estudi	Fondaparinux 2,5 mg/24h	Enoxaparina 30mg/12h	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
TV (TVP, EP, venogràfica) dia 11	6,1%	8,3%	-2,1%	ns	--
-TV proximal	1,7%	1,2%	+0,5%	ns	--
-TV distal	4,3%	6,7%	-2,5% (0,0-5,6)	0,037	40 (21-410)
- TV simptomàtica	0,9%	0,1%	+0,8%(0,0-1,9)	0,006	125 (73-445)
Embòlies pulmonars fatals dia 49	0,1%	0,2 %	-0,1%	ns	--

En la presentació dels resultats o en l'apartat de la discussió científica d'alguns estudis i sobretot en articles de promoció s'exposen els resultats d'eficàcia no significatius estadísticament. En aquests casos l'aplicació dels IC 95% ens pot donar una idea més aproximada de la tendència del resultat. Si volem ser estrictes també podem aplicar els IC 95% als resultats de seguretat, per exemple: és freqüent un augment del percentatge estadísticament no significatiu d'un determinat efecte advers en el grup d'estudi respecte al grup control, l'IC 95% ens ha d'indicar fins a quin punt pot ser important la diferència.

**d)- Avaluar l'aplicabilitat i la utilitat pràctica dels resultats**

La decisió ha d'estar ben recolzada per l'evidència. És important determinar la validesa interna i la validesa externa o aplicabilitat de l'assaig clínic "pivot" als nostres pacients. El tema de la validesa interna es tracta en el **capítol III** d'aquests apunts, per la qual cosa no el desenvoluparem aquí en profunditat però, l'evidència i la força de les conclusions de l'informe en depenen.

Quant a l'aplicabilitat és convenient tenir en compte les següents qüestions sobre la utilitat pràctica dels resultats de l'assaig. Respondre a unes simples preguntes ens ajuden a centrar el tema:

El fàrmac amb què es compara és l'estàndard adequat i el que s'empra en la pràctica habitual del meu hospital? Sí, No.

En cas que el fàrmac de comparació no sigui l'estàndard del meu hospital, l'assaig "pivot" aporta evidències indirectes d'utilitat? Sí, No.

Les característiques basals dels meus pacients són similars a les de l'assaig? Sí, No. Vegeu criteris d'inclusió i exclusió.

Els resultats poden aplicar-se a la meva pràctica? Sí, No.

El seguiment clínic i assistencial dels meus pacients és similar als de l'assaig? Sí, No.

- En els assaigs en els quals s'utilitza una variable intermèdia, aquesta variable és consistent amb el resultat final?

S'han tingut en compte tots els desenllaços clínicament importants?

<b>Taula 15</b> <b>EXEMPLES: Assaigs clínics pilots amb limitada utilitat pràctica</b>
<i>No es compara amb l'estàndard en el nostre entorn.</i> <i>-Tobramicina solució per a inhalacions es compara amb placebo no amb colimicina.</i> <i>-Peg-interferó alfa 2-a es compara amb interferón alfa , no amb peg-interferó alfa 2-b.</i> <i>-Voriconazol en aspergillosis invasora es compara amb Anfotericina B, no amb Anfotericina liposomal.</i>
<i>Característiques basals dels pacients</i> <i>-Drotrecogina alfa</i>
<i>Seguiment clínic i assistencial</i> <i>-Fondaparinux, els assaigs es basen en la detecció de trombosi per venografia, procediment diagnòstic no usat en clínica.</i>

## Les evidències de superioritat

Per considerar un fàrmac superior a un altre i justificar la seva inclusió a l'hospital, hem de tenir en compte dos punts bàsics més:

- Valorar si la **magnitud de l'efecte del tractament** és de rellevància clínica
- Les dades dels subgrups i l'anàlisi detallada de l'assaig són de gran interès per determinar al final les **condicions d'ús** del nou fàrmac. Això ajuda a delimitar els subgrups de pacients que es poden beneficiar més amb els efectes del medicament i establir les condicions d'ús a l'hospital. De fet la majoria dels medicaments nous s'introdueixen per la seva superioritat en grups petits de pacients i condicions d'ús estrictes.

## Les evidències d'equivalència terapèutica

La decisió d'incloure un nou medicament com a equivalent terapèutic es realitza segons les evidències. Diferents tipus d'estudis ens aporten informació per a la presa de decisions:

- Assaigs pragmàtics i estudis observacionals.

- Assaigs directes entre dues opcions amb l'objectiu de demostrar l'equivalència o la no inferioritat. (Exemple: Alteplasa i Tenecteplasa en l'infart agut de miocardi).
- Estudis directes entre dues opcions amb l'objectiu de demostrar una superioritat però no apareixen diferències estadístiques significatives entre les opcions.
- Evidències indirectes per l'existència d'assaigs amb un tercer element comparatiu. (Exemple: Peg-Interferó alfa 2.b i Peg-Interferó alfa 2-a en tractament d'Hepatitis C)

Cada una de les circumstàncies següents requereix una anàlisi diferent. Vegeu el **capítol III tema B**.

### 5.3 Revisions i metanàlisis: Forma de presentació en l'informe

S'han d'especificar si existeixen metanàlisis o revisions publicades i les seves conclusions.

#### Bases:

**Metanàlisis.** Aproximadament la meitat dels nous medicaments són recolzats per més d'un assaig clínic. De vegades es tracta de dos assaigs formalment diferents però realitzats exactament amb la mateixa metodologia (indicació, criteris d'inclusió, seguiment, etc.). Altres vegades hi ha assaigs per a diferents indicacions (per exemple: Fondaparinux). Si ja es disposa de metanàlisis publicades, els seus resultats expressen les diferències entre els grups d'intervenció i de control de forma més significativa, ja que s'amplia la mostra total. Això és d'interès per determinar les dades d'eficàcia però sobretot per determinar les de seguretat. L'objectiu dels assaigs sol determinar l'eficàcia entre les opcions estudiades. La mida de la mostra s'ha calculat per a això. Quan la incidència d'un efecte és baixa, no solen aparèixer diferències estadístiques significatives en un assaig individual i, en canvi, és possible que es mostrin en les metanàlisis. **La forma de presentar els resultats en l'informe d'avaluació ha de ser similar a la d'un assaig individual.**

**Taula 16**

**EXEMPLE : Presentació de dades de les metanàlisis en l'informe**

*Fondaparinux (Metanàlisis Turpie, 2002). Es presenten els resultats de 4 assaigs primaris. En total 7.344 pacients (avaluats per a eficàcia 5.385 pacients (73%)). Durada del tractament en assaig de 9 dies però un 41% dels pacients van rebre profilaxi prolongada. Les hemorràgies greus es van produir a la zona operatòria en un 78% dels pacients.*

Resultats d'eficàcia	Fondaparinux	Enoxaparina	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
TV (TVP, EP, venogràfica) dia 11	6,8%	13,7%	-6,4%(4,9-8,0)	p<0,001	15,5(13-20)
-TV proximal	1,3%	2,9%	-1,6%(0,8-2,3)	p<0,001	64,1(42-112)
-TV distal	5,2%	10,8%	-5,6%(4,2-7,0)	p<0,001	17,8(14-24)
-TV simptomàtica	0,6%	0,4%	+0,2%	ns	--
Embòlies pulmó fatals dia 49	0,3%	0,3%	0 %	ns	--
Resultats de seguretat	Fondaparinux	Enoxaparina	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC95%)
Hemorràgies majors	2,7%	1,7%	+0,9% (0,2-1,6)	0,008	109 (63-417)

Quan els assaigs inclosos en les metanàlisis són per a indicacions clíniques distintes ens pot interessar representar els resultats de cada assaig de forma

independent, ja que pot ser d'utilitat veure si els resultats de cada un són diferents i ens ajuden a establir condicions d'ús diverses, de forma similar a com es fa a les anàlisis de subgrups.

#### 5.4 Avaluació de fonts secundàries en l'informe

Opinions d'experts expressades en recomanacions o Guies de pràctica clínica, editorials de revistes.

**Bases:** les fonts secundàries de revisió crítica que analitzen els nous fàrmacs poden ser de gran ajuda, fonamentalment les avaluacions realitzades per algunes revistes i butlletins independents; no obstant això s'ha de tenir en compte que no substitueixen l'anàlisi de la font primària.

*Avaluacions publicades.* La revista **Prescrire** aporta anàlisis molt actuals i rigoroses. **Micromedex Drug Dex** té un apartat amb estudis comparats i del lloc del fàrmac en terapèutica. També cal determinar les avaluacions de medicaments per a atenció primària de diferents comunitats autònomes i també les publicades per diferents hospitals. (Vegeu l'annex 4, fonts d'informació per elaborar informes).

*Opinions.* Les **editorials** publicades a les revistes, la majoria de vegades en el mateix número en el qual s'ha publicat l'assaig clínic "pivot", també ens són de gran interès.

##### **Taula 17**

##### **EXEMPLE: Punt 5.3 Avaluació de fonts secundàries**

*Avaluació de fonts secundàries incloses a l'informe Atosiban ( 26-02-03)*

*-Micromedex 2003: el paper de l'Oxitocina en el part prematur és controvertit. S'hauria de poder identificar els pacients amb una sensibilitat augmentada a l'Oxitocina com a requisit per usar l'Atosiban d'una forma àmplia. Fins que no es disposi d'estudis, Atosiban s'ha de considerar com a alternativa en els pacients amb factors de risc o amb efectes adversos inacceptables amb la teràpia tocolítica convencional.*

*-Prescrire 2002 exposa que no està demostrat que Atosiban sigui més eficaç que els beta-2 estimulants, ni que el placebo. Tenir menys efectes adversos els pacients, especialment els cardiovasculars, és l'únic avantatge, encara que amb els beta-2 estimulants és excepcional que aquests siguin greus. No hi ha diferències en l'edema agut de pulmó. La Nifedipina és una bona alternativa però no està formalment aprovada..*

*-PAM 2002. L'eficàcia d'Atosiban és superposable a la dels altres agents beta-adrenèrgics i el seu perfil de millor seguretat. La Nifedipina es pot considerar com una de les millors opcions tant en seguretat com en eficàcia.*

*Guies de Pràctica Clínica (GPC), recomanacions d'experts.* Les recomanacions d'experts de societats científiques poden ser útils però, en aquest cas, les conclusions a què s'arriba han de ser observades amb cautela. És més interessant disposar d'una GPC redactada des del punt de vista d'una institució per professionals independents i que apliquen una metodologia objectiva d' MBE. Fins i tot en aquest cas, moltes GPC es

basen exclusivament en l'evidència d'eficàcia i no tenen en compte els estudis d'economia de la salut. D'altra banda les GPC, de vegades, no són tan independents i contenen biaixos de promoció.

**Taula 18**  
**Bibliografia d'interès.**  
**Guies de Pràctica Clínica**

-Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et alii *BMJ* 1999; 318:327-330.  
-Healthcare rationing-are additional criteria needed for assessing evidence based clinical practice guidelines ?. Norheim OF: *BMJ* 1999; 319: 1426-1419  
-Limited Incorporation of Economic Analyses in Clinical Practice Guidelines Joel F. Wallace et alii *Journal of General Internal Medicine* Volume 17 Issue 3Page 210 - March 2002:  
-How to develop cost-conscious guidelines. Eccles M, Mason JA <http://www.ncchta.org>

Com a fonts d'informació per accedir a la GPC publicada, vegeu annex 4.

**Taula 19**  
**EXEMPLE de fonts secundàries.**  
**Guies de Pràctica Clínica i recomenacions d' experts**

Informació de la GPC incloses en l'informe Peg-linterferó alfa 2-a en l'informe HSD 26-02-03  
**5.4 Avaluació de fonts secundàries.** Opinions d'experts expressades en recomanacions o Guies de pràctica clínica.

-*National Institutes of Health*: document de consens per al Maneig de l'Hepatitis C crònica publicat el mes de juny de 2002 i revisat per última vegada el setembre de 2002. En l'esmentat document s'estableix que els Interferons pegilats combinats amb Ribavirina són més efectius que l'Interferó estàndard més la Ribavirina o que els Interferons pegilats en monoteràpia. **Estableix que ambdós Interferons pegilats (alfa-2a i alfa-2b) són similars quant a resposta viral sostinguda quan es combinen amb Ribavirina, i afirma que en els genotips 2 o 3 la resposta viral sostinguda és similar amb l'Interferó estàndard, per la qual cosa es pot utilitzar per tractar els esmentats genotips.**

**Punt 6 de l'informe: La seguretat**

**6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT**

- 6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat).  
 6.2 Assaigs Clínics comparatius. Segueix el mateix esquema que el punt 5.2. En aquest cas si és possible s'ha de calcular l'NNH.  
 6.3 Fonts secundàries.  
 6.4 Precaucions d'ús en casos especials.

**6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius** per la seva freqüència o gravetat i la incidència en % (Vegeu informe tècnic i assaigs clínics).

**Bases:** a la fitxa tècnica del producte hi consta una llista dels efectes secundaris detectats del nou medicament en els assaigs clínics abans de la comercialització. S'ha de tenir en compte que el disseny i el càlcul de la grandària de la mostra d'un assaig clínic es realitza segons el seu objectiu principal que, en la majoria dels casos, és demostrar més eficàcia. La mida de la mostra no sol definir-se per determinar diferències en els efectes adversos. En relació als efectes adversos, moltes vegades en els assaigs clínics publicats es presenta una simple taula de percentatges d'incidència comparada del medicament estudiat i del medicament de referència de tipus descriptiu i de la qual en podem extreure, únicament, dades parcials sobre les diferències de seguretat.

**Taula 20**

**EXEMPLE: Presentació de les dades de seguretat en l'informe**

Zoledronat en hipercalcèmia indicada per tumor. Informe

**Efectes adversos**

Es presenten en un 21% dels pacients a la dosi de Zoledronat 4 mg. La febre és molt habitual i les altres reaccions adverses habituals (incidència 1-10 %) són: pancitopènia, fatiga, artràlgia, nàusees, hipocalcèmia, hipofosfatèmia, confusió, augment dels nivells de creatinina, alteracions del gust, set. (Fitxa tècnica)

Taula 3. Efectes adversos en els assaigs clínics comparatius

	Zoledronat 4 mg	Pamidronat 90 mg
Febre	44,2 %	33 %
Artràlgia	8,1 %	1,9 %
Miàlgia	2,3 %	1,0 %
Hipocalcèmia	5,8 %	1,9 %
Hipofosfatèmia	12,8 %	1,9 %
Hipocalèmia	11,6 %	15,5 %
Hipomagnasèmia	10,5 %	4,9 %
Fallada renal aguda	1,2 %	0 %
Funció renal anormal	4,7 %	1%
Urèmia	2,3 %	0 %
Anormalitat ocular	5,8 %	4,9 %



A la taula s'observen les reaccions adverses del Zoledronat 4 mg de forma comparativa amb el Pamidronat 90 mg (Informe EMEA 2001). S'observa una major incidència amb Zoledronat, tanmateix l'informe de l'EMEA conclou que en els assaigs clínics realitzats en pacients amb hipercalcèmia per tumor, el perfil global de seguretat de Zoledronat i de Pamidronat va ser similar quant a tipus i a gravetat.

**Efectes adversos a nivell renal:** l'EMEA també exposa que els efectes adversos renals són més freqüents amb Zoledronat que amb Pamidronat ( 16,3% i 9,7%, respectivament) encara que les diferències estadístiques no arriben a ser significatives (  $P=0,194$ ), com a mínim ens alerten sobre unes precaucions d'ús. Adverteix que s'ha d'hidratar bé el pacient, evitar els aminoglucòsids i altres agents nefrotòxics, controlar la funció renal, enlentir la velocitat d'administració.

A vegades, no es comparen les dosis equipotents de fàrmacs. De vegades aconseguir una major eficàcia amb un fàrmac respecte a un altre és per mor de l'ús d'una potència relativa superior, la qual cosa duu associats problemes de seguretat també superiors per a les reaccions adverses del tipus A o dosis dependents, un exemple n'és el cas de la Cerivastatina amb una major activitat hipolipemiant, però també amb un major risc de causar una rabdomiòlisi.

## 6.2 Efectes adversos en assaigs clínics comparatius

**Bases.** Si hi ha assaigs clínics que avaluen aquest aspecte es manifesta en l'informe, de forma similar a les dades d'eficàcia. En comptes de l'NNT empram el nombre necessari de pacients tractats per obtenir una unitat addicional de l'efecte indesitjable o dany ( NNH en anglès o NND en català).

### Taula 21

#### EXEMPLE : Presentació de les dades de seguretat d'un assaig clínic

L'estudi ASSENT-II (Lancet 1999) 16.949 pacients de 1.021 hospitals i de 29 països, mostra que no hi ha diferències significatives entre TPA i TNK-TPA en la presentació d'hemorràgies intracranials, ni en hemorràgies no cerebrals menors. El perfil és favorable a TNK-TPA en hemorràgies no cerebrals majors i en aquest cas l'NNH (Número Necessari a Tractar per evitar un mal és de 78,1.

<b>Seguretat</b>					
	TPA	TNK-TPA	RAR	p	NNH o NND
Hemorràgia intracranial	0,94 %	0,93 %	0,01 %	ns	--
Complicacions hemorràgiques no cerebrals totals	28,95 %	26,43 %	-2,52 %	0,0003	39,7
- Complicacions hemorràgiques no cerebrals majors	5,94%	4,66 %	-1,28 %	0,0002	78,1
- Complicacions hemorràgiques no cerebrals menors	22,99 %	21,76%	-1,23	0,0553	--

## 6.3 Fonts secundàries sobre seguretat

Els assaigs clínics només detecten les RAM d'alta incidència. Amb relativa freqüència les dades inicials de benefici/risc aportades per un assaig clínic són modificades posteriorment en obtenir-se una nova informació de reaccions adverses. En una revisió es van estudiar els principis actius comercialitzats a Estats Units durant el període 1975-1999. Un 2,9% dels principis actius es varen retirar del mercat per problemes de seguretat i en un 8,2% es varen establir noves precaucions d'ús. La probabilitat que un medicament sigui retirat del mercat o que es defineixin nous advertiments de seguretat és d'un 20% en 25 anys. (Lasser Ke JAMA 2002; 287: 2215-2220).

Les alertes dels sistemes de farmacovigilància ens aporten informació sobre aquest tema, també poden revisar-se les fonts secundàries esmentades a l'apartat de l'eficàcia.

**Taula 22**

**Exemple: Informació sobre la seguretat dels sistemes de farmacovigilància i altres fonts secundàries**

**-Eritropoetina alfa (Eprex, Epopen).** En els últims mesos s'ha comunicat la sospita d'aplàsia pura d'eritrocits (eritroblastopènia) en relació amb l'administració subcutània d'Eritropoetina alfa. Vegeu taula (AEM ref.: 2002/08, juliol 2002).

La nota de l'AEM 2002/12, de 2 de desembre 2002, contraindica l'administració subcutània d'Eritropoetina alfa en pacients amb IRC.

**-Eritropoetina beta (Neo-Recormon).** També s'han descrit casos d'Eritroblastopènia (Prescrire 2002; Casadevall N 2002, Casadevall carta 2002), la relació i la incidència no és clara i no ha generat, fins al moment, cap alerta de farmacovigilància. El laboratori ofereix la possibilitat de determinació d'anticossos davant l'Eritropoetina, en cas de sospita.

**-Darbepoetina alfa (Aranesp).** No es coneixen dades que relacionin la Darbepoetina alfa amb l'Eritroblastopènia fins ara. S'ha relacionat la capacitat antigènica de les Eritropoetines per produir aquest efecte advers amb la presència d'una estructura glicosilada. S'han comunicat casos amb Eritropoetina alfa i beta i no es pot descartar que també ocorri amb Darbepoetina (Bunn HF 2002). Existeix reactivitat creuada entre les eritropoetines i la darbepoetina i no es recomana l'administració d'una altra, si s'és sensible a una d'elles. (AEM 2002/8; Prescrire 2002, Casadevall 2002). També és preocupant l'augment progressiu de casos d'eritroblastopènia que s'han comunicat en els últims anys (vegeu taula anterior), segurament relacionada amb el seu major ús per via subcutània. Encara que no es coneix la relació, els estudis mostren que la Darbepoetina presenta una incidència major de reaccions locals després de l'administració subcutània enfront de les altres Eritropoetines.

**6.4 Precaucions d'ús** en casos especials, pediatria, embaràs, ancians, insuficiència renal, etc. Interaccions.

**Bases:** descriure si pot ser significatiu en relació amb els medicaments per a la mateixa indicació. Cal descriure també les contraindicacions rellevants.

En moltes ocasions hi ha medicaments nous amb indicació aprovada en els pacients adults, però no per a pediatria (per exemple: Azitromicina injectable), per la qual cosa en el cas d'inscriure el medicament en la GFT no pot substituir, de forma completa, el més antic; la GFT ha de mantenir els dos medicaments.

De vegades les interaccions (per exemple: Voriconazol) poden ser un punt rellevant per a la decisió sobre les condicions d'ús del fàrmac. Les limitacions pràctiques per garantir l'ús correcte d'un fàrmac que presenta riscos potencials importants si el seu ús és generalitzat poden ajudar a decidir sobre la idoneïtat d'incloure'l en la GFT .

## 6.5 Seguretat: prevenció d'errors de medicació en la selecció i en la introducció d'un nou fàrmac

**Bases:** quan els medicaments s'inclouen en la GFT és un moment clau i una oportunitat per revisar la possibilitat que causin errors de medicació i, si és necessari, establir pràctiques, protocols d'utilització o mesures dirigides a millorar la seguretat de l'ús del nou fàrmac, **abans i no després** que s'utilitzi a l'hospital.

Uns exemples poden ser la utilització d'impresos normalitzats de prescripció, la restricció de la prescripció a determinats especialistes, l'establiment de dosis màximes, l'elaboració de notes informatives per a la correcta preparació o administració, etc.

L' Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos” (ISMP-Espanya) ha revisat aquesta qüestió en un recent article i defineix:

a)- Els aspectes generals que s'han de tenir en compte en la selecció de medicaments per part del Servei de Farmàcia i per part de la Comissió de Farmàcia per evitar errors de medicació (vegeu els detalls en l'annex 5).

b)- Adoptar una tècnica de prevenció d'errors en la selecció i en la introducció d'un nou medicament, “Análisis de los Modos de Fallo y de sus Efectos” (AMFE) (vegeu els detalls en l'annex 5).

Es recomana la lectura de l'article *MJ Otero et al: Importancia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de errores de medicación. Farm Hosp.2003; 27,4: 264-70*

## Punt 7 de l'informe: anàlisi econòmica

### 7. ÀREA ECONÒMICA

- 7.1 Cost tractament/dia i cost/tractament complet. Comparació amb la teràpia de referència a dosis usuales.
- 7.2 Cost/eficàcia incremental. Quan sigui possible s'ha de calcular a partir de l'NNT.
- 7.3 Estimació del nombre de pacients/any candidats al tractament a l'hospital: cost estimat anual i unitats d'eficàcia anual.
- 7.4 Estimació de l'impacte econòmic global per a l'hospital en base als costos reals del medicament.
- 7.5 Estimació de l'impacte econòmic sobre la prescripció d'atenció primària.

### Bases:

Quan l'eficàcia i la seguretat d'un medicament són similars, el punt decisiu per a la selecció és el cost. La decisió és simple, elegir el més barat després d'aplicar una anàlisi de minimització de costos.

És habitual que el nou medicament sigui més eficaç, més segur o que presenti algun tipus d'avantatge sobre el medicament de referència, però també ho és que sigui molt més costós. En aquest cas l'estudi econòmic ha d'anar orientat a estimar quin és el cost/eficàcia incremental, és a dir, quants de recursos addicionals haurem d'aportar per a cada unitat addicional d'eficàcia. Això ajuda a dimensionar l'esforç econòmic real que ha de realitzar l'hospital i aporta una dada molt més rellevant per a la decisió que la simple comparació de costos dels tractaments.

En l'informe d'avaluació hem de fer constar:

#### 7.1 Cost tractament/dia i cost/tractament complet

Comparació amb la teràpia de referència a dosis usuales. Únicament el cost de la medicació.

El **cost incremental** per pacient és la diferència entre el cost del tractament per pacient d'una alternativa i el cost del tractament per pacient del tractament de referència.

Si la utilització del fàrmac implica un ús de recursos no farmacològics importants s'ha de tenir en compte.

#### **Taula 24**

**Exemple: Càlcul del cost del tractament complet comparat amb el producte de referència.**

*Atosiban i Ritodrine en part prematur.*

Una pacient tractada amb Atosiban durant 48 h: 852 euros, el mateix temps amb Ritodrine: 32 euros \*. Dosi i durada segons l'assaig clínic i les recomanacions de la fitxa tècnica. El més usual són unes 24 hores de tractament per afavorir la maduració fetal.

	Dosi de càrrega	Infusió 3 hores	Infusió 45 hores
Atosiban inj.	6,75 mg en bolus en 1 minut	300 mcg /min fins a 3 hores	100 mcg/min fins a 45 hores
	1 vial de 6,75 mg	54 mg ( 2 vials de 37,5 mg)	270 mg ( 8 vials)
Ritodrine inj.	100 mcg/min inicial	350 mcg/min màxim	200 mcg/min usual
			546 mg (11 amp de 50 mg)**

Atosiban: 10 vials de 37,5 mg ( 826 euros) +1 vial de 6,75 mg ( 26,5 euros) = **852,5 euros per pacient Atosiban.**  
Ritodrina: 2,9 euros x 11 amp. = **32 euros per pacient Ritodrine.**  
\*S'hauria de calcular el cost de la sueroteràpia, però es pot estimar com a poc important.

### Taula 25

#### Exemple: Càlcul del cost del tractament complet comparat amb els productes de referència.

El cost de Caspofungina per a 30 dies de tractament és de 14.616 € ( 2.431.890 ptes.). A dosis equivalents és intermedi entre Abelcet i Ambisome ( un 22% superior Abelcet, i 13% a 30% inferior a Ambisome, i molt superior a Fungizona, (vegeu taula). Preus aproximats a PVL mitjà.

Cost anual per pacient comparat (ptes.)

	Dosi	Dosi dia pac. 65 Kg	Viaris/ dia	Cost viari	Cost 30 dies de tractament
Anfotericina B	1 mg/Kg/dia	65 mg	2 de 50	21,71 € 3.612 ptes.	1.302 € 216.720 ptes.
Anfotericina B lipídica	5 mg/Kg/dia	325 mg	4 de 100	99,38 € 16.536 ptes.	11.926 € 1.984.320 ptes.
Anfotericina B liposomal	3 mg/Kg/dia	195 mg*	4 de 50*	141,19 € 23.492 ptes.	16.943 € 2.819.040 ptes*
Caspofungina	50 mg/dia	50 mg	1 de 50	487,20 € 81.063 ptes.	14.616 € 2.431.890 ptes

\*Per a un pacient de 70 Kg s'emprarien 5 vials d'Ambisome/Dia i el cost pujaria a 21.178 € (3..523.800 ptes)

En general per realitzar les comparacions s'han d'emprar els preus PVL oficials per a l'hospital. Tanmateix ja que la decisió és a nivell d'un hospital específic, en aquest apartat es poden incloure les dades de preus oferts o negociats en el moment de la redacció de l'informe. L' estudi econòmic serà més real i vàlid per a la presa de decisions al nostre centre.

### Taula 26

#### Exemple: Càlcul del cost del tractament complet comparat amb el producte de referència tenint en compte els preus que s'han negociat.

Fàrmac	Dosi	PVL (€)	Cost Tractament 9 dies
Bemiparina (Hibor)	3.500 UI	2.46*	22
Fondaparinux (Arixtra)	2,5 mg	9.42	85

\*El preu de compra negociat per a l'hospital és d'1,31 €  
A l'hospital per a la profilaxi de tromboembolisme en cirurgia d'alt risc empram Bemiparina (Hibor) 3500 UI/24h. El preu unitari de Fondaparinux és 3-4 vegades superior al de la Bemiparina i, fins a 6 vegades més si ens basam en el preu real d'adquisició de la Bemiparina.

## 7.2 Cost/eficàcia incremental

És el cost econòmic que suposa aconseguir una unitat d'efecte addicional sobre la salut en canviar d'una alternativa a la següent.

### a) Càlcul del cost/eficàcia incremental a partir de dades pròpies

S'utilitza en comparar dues o més opcions (exemple dues branques d'un assaig clínic). El cost/eficàcia incremental és el cost de l'increment d'eficàcia

quan es passa d'una alternativa (b) a una altra (a). Una forma alternativa de calcular-lo és a partir de l'NNT, que es pot emprar quan la mesura d'efectivitat s'expressa en forma d'una variable categòrica, forma cada vegada més habitual de presentar els resultats dels assaigs clínics (Taula ).

<b>Càlcul cost/eficàcia incremental</b>
cost/eficàcia incremental = (cost per pacient d'opció a – cost per pacient d'opció b) / (eficàcia d'opció a – eficàcia d'opció b)
Cost/eficàcia incremental = NNT x (cost per pacient d'opció a – cost per pacient d'opció b).

**Bases** ( Vegeu informació ampliada al tema B del capítol III)

- Eficàcia: hem de partir dels resultats dels assaigs clínics i/o de les metanàlisis. Els efectes de les opcions comparades es mesuren en unitats clíniques segons el resultat dels esmentats estudis, com per exemple: proporció de curacions, supervivència, ingressos hospitalaris evitats, recidives evitades, etc. Una qüestió és l'eficàcia demostrada d'un fàrmac en un assaig clínic i una altra la seva efectivitat real quan s'aplica en les circumstàncies i condicions pròpies de l'activitat clínica habitual. En general ens basam en els resultats de l'assaig clínic “pivot” i, per això, ens estimam més emprar el terme cost/eficàcia que cost/efectivitat, encara que sigui el que ens interessa.

- Cost: habitualment es tenen en compte els costos directes sanitaris des del punt de vista de l'hospital o des del punt de vista del sistema públic de salut. Una primera aproximació és el càlcul del cost/eficàcia de l'increment tenint en compte només el cost del medicament. A causa de l'alt preu i les modestes millores que aporten la major part dels nous fàrmacs, el cost ens permet apropar al càlcul dels recursos necessaris per aconseguir una unitat addicional d'eficàcia, i ens ajuda a dimensionar l'esforç econòmic que ha de fer l'hospital. L'anàlisi detallada ha de tenir en compte els costos de la resta de recursos emprats (cost per estades a l'hospital, cost per seguiment i monitoratge del pacient, cost per tractament d'un efecte advers, etc.). El cost global és la suma del cost del medicament més el cost de la resta de recursos, cost dels fracassos, del tractament de les reaccions adverses, etc.

<b>Taula 27</b>					
<b>Exemples : Cost/eficàcia incremental</b>					
<i>(Puigventós F Med Clínic (Barc) 2001, 116:465-8.</i>					
<b>Fàrmac</b>	<b>Unitat d'Eficàcia</b>	<b>Placebo</b>	<b>Tractament</b>	<b>NNT</b>	<b>Cost per obtenir una unitat d'eficàcia addicional</b>
<i>Infliximab</i>	<i>-Millora dels paràmetres d'ACR en un 20% en un pacient amb artritis reumatoide durant un any</i>	<i>17 %</i>	<i>42 %</i>	<i>4</i>	<i>6.974.000 ptes. **</i>

Palivizumab	-Reducció d'una hospitalització per infecció per virus VSR en infants amb antecedents de prematuritat.	10,6 %	4,8 %	17	9.784.000 pts
	-Reducció d'un ingrés en UCI per infecció per virus VSR en infants amb antecedents de prematuritat	3 %	1,3%	59	33.950.000 ptes.
Verteporfino	-Evitar la progressió a ceguesa en un pacient amb degeneració macular senil severa durant un any.	46 %	61 %	6,7	4.448.000 ptes.**
Tirofiban	-Disminució d'una mort o infart de miocardi als 30 dies en un pacient que ha sofert una síndrome coronària aguda sense ST.	8,7 %	11,9%	31	3.054.000 ptes.
Temozolamida	-Supervivència de 6 mesos lliure de progressió de la malaltia en un pacient amb Glioblastoma.	8 %***	21 %	7,7	12.600.000 ptes.
* Cost derivat exclusivament del tractament (cost d'un tractament x NNT) a partir del preu del medicament per a un hospital de l'INSALUD (Preu venda laboratori -2% + IVA). ** Cost primer any de tractament. *** Grup control en tractament de referència.					

- Anàlisi de sensibilitat

En el càlcul del cost/efectivitat incremental s'ha de tenir en compte l'anàlisi de sensibilitat i estimar entre quins límits són vàlids o que ens poden donar els càlculs realitzats. Una primera aproximació és l'aplicació dels intervals de confiança al 95% dels assaigs clínics i per tant dels intervals de confiança de l'NNT. A més si disposam de dades pròpies per estimar un resultat esperat més pròxim a l'efectivitat, les podem aplicar i comparar amb les dades d'eficàcia de l'assaig clínic de referència, També pot ser d'interès aplicar diferents costos del medicament (preus negociats, costos monitoratge, etc.) i dels altres costos sanitaris associats al tractament.

**Taula 28**  
**EXEMPLE: Càlcul cost/eficàcia incremental**  
**Fondaparinux**

<i>Taula 10. Cost-eficàcia incremental a partir dels resultats de la metanàlisi Turpie 2002</i>				
		<i>Cost/eficàcia incremental a partir de 9 dies de tractament</i>		
	NNT (IC 95%)	Valor mitjà	Valor alt (límit superior IC)	Valor baix (límit inferior IC)
Evitar una TVP venogràfica	15,5(13-20)	972 €	1254 €	815 €
Evitar una TVP venogràfica proximal	64,1(43-125)	4019 €	7837 €	2696 €
<i>El cost/eficàcia per evitar una TVP clínica no es pot obtenir ja que no hi ha diferències demostrades d'eficàcia en la metanàlisi. La TVP venogràfica proximal és la que més a prop pot estar de les TVP clíniques.</i>				
<i>A causa de l'absència d'estudis comparatius Fondaparinux/Bemiparina, hem calculat el cost/eficàcia incremental a partir dels NNT obtinguts en els estudis que comparen el Fondaparinux i l'Enoxaparina, hem assumit per a la Bemiparina resultats similars. El cost-eficàcia incremental és de l'ordre de 4.019 € ( cost d'evitar una TVP venogràfica proximal). Si realitzam el càlcul a partir del cost real d'adquisició de la Bemiparina, el cost incremental és de 4.679 € . Si consideram 30 dies de tt. en ambdues branques el cost-eficàcia incremental és de 15.595 € .</i>				

Les dades anteriors només es basen en els costos d'adquisició del medicament, a més s'han de tenir en compte les hemorràgies addicionals greus per Fondaparinux i el cost del seu tractament.

- Aplicació de programes per facilitar el càlcul

Es disposa de recursos en internet per als càlculs de l'NNT i els seus intervals de confiança, i altres càlculs relacionats amb l'MBE ( vegeu taula 13). També existeixen programes informàtics (per ex.: PharmaDecision) que faciliten la realització dels estudis econòmics.

**b) Cost/efectivitat incremental i estudis publicats**

Estudis farmacoeconòmics publicats s'han de revisar per veure el grau d'aplicabilitat dels seus resultats al nostre hospital i per orientar la realització dels nostres propis estudis. Tanmateix la validesa i sobretot l'aplicabilitat al nostre medi sol ser limitada, a causa de l'existència de diferències entre països o entre diferents llocs d'un mateix país, quant a estratègies terapèutiques, organització sanitària, utilització de recursos, costos unitaris. L'orientació de promoció i altres biaixos poden ser també importants (A Ortega. *Farm Hosp* 2003; 27(4): 205-9).

<b>Taula 29</b>						
<b>EXEMPLE. : Estudis farmacoeconòmics publicats.</b>						
<b>Drotrecogina alfa</b>						
<p>- Manns BJ <i>NEJM</i>, 2002, 347:993-1000. En un estudi farmacoeconòmic posterior a l'assaig PROWESS publicat a <i>NEJM</i> s'estableix una anàlisi de cost/efectivitat en cohort de pacients ingressats en UCI per sepsis severa es va realitzar un seguiment durant tres anys en els quals es va determinar el cost per any de vida guanyat i cost per anys de vida guanyats, ajustat a la qualitat de vida. A aquesta cohort s'hi van aplicar els resultats de reducció de mortalitat obtinguts en l'assaig PROWESS, i es va realitzar una estratificació en funció de l'escala APACHE II, edat i severitat de la malaltia en funció del risc relatiu de mort determinat a l'estudi de Warren SH (<i>Sunding Board NEJM</i> 2001, 334: 1027-1030) i es va obtenir que, de forma significativa, és millor la relació cost/efectivitat en tractar a pacients amb un valor d'escala APACHE II <sup>3</sup> a 25 (19.723 dòlars/any de vida guanyat) que en aquells que presentaven un valor d'escala APACHE II a 24 (575.054 dòlars/any de vida guanyat) (Manns BJ <i>NEJM</i>, 2002, 347:993-1000).</p> <p>-Sagrístà JA <i>Comunicació ISPOR</i> Nov 2002. És un estudi que es basa també en l'estudi PROWESS i que aplica costos directes sanitaris a Espanya, esperança de vida segons la taula local; es va realitzar sobre el subgrup de pacients amb dues o més fallades orgàniques. Troba que el cost per mort evitada és de 119.857 €, i el cost per any de vida guanyat és de 9.799 €.</p> <p>- Només tenint en compte el cost del medicament. Si aplicam les dades de l'estudi PROWESS post hoc en els pacients <b>més greus amb APACHE 25</b> (NNT 8,3-9,1) i aplicam el cost per a un pacient estàndard de 70 Kg. El cost/efectivitat incremental serà de l'ordre de 67.404 € - 73.900 € (aproximadament de 10 a 12 milions de ptes.) per mort evitada.</p>						
<b>Resum estudis farmacoeconòmics</b>						
			<b>Resultats estudis econòmics</b>			
<b>Referència</b>	<b>Origen dades eficàcia i tipus de costos aplicats</b>	<b>Subgrups de pacients estudiats</b>	<b>Cost per mort evitada</b>	<b>Cost per any de vida guanyat (AVG).</b>	<b>Cost per any de vida guanyat de qualitat (AVAC).</b>	



**Comissió de Farmàcia: selecció de medicaments**  
**XIII Jornada Serveis de Farmàcia d'Hospitals Comarcals de Catalunya**  
**Olot, octubre 2003**

Manns BJ	Dades Prowess post hoc	APACHE II 24	--	19.723 \$	32.872 \$
	Esperança vida 8,1 anys. Costos directes i indirectes	APACHE II 25	--	575.054 \$	958.423 \$
		Total pacients Prowess	--	27.937 \$	46.560 \$
Sagristà JA	Dades Prowess	Dues o més fallades orgàniques	119.857 €	9.799 €	--
	Esperança vida 12,2 anys. Costos directes	Total pacients Prowess	136.951 €	13.545 €	--
Dades pròpies	Només cost del medicament	Pacients Prowess post hoc APACHE II 25	67.404-73.900 €		
		Dos o més fallades orgàniques	109.635 €		

Estudis realitzats en altres països donen els resultats següents (informació laboratori): França: 18.446 € per AVAC (Launois 2002, resum congrés); Gran Bretanya: 13.012 € per AVAC (Davies 2002, resum congrés); Alemanya: 14.400 € per AVG (Neilson AR, resum congrés)

**Taula 30**

**EXEMPLE.: Estudis farmacoeconòmics publicats.**

**Palivizumab**

- A partir de les dades de l'estudi IMPACT-RSV (4), el cost per evitar una hospitalització s'ha estimat que al nostre país és de l'ordre de 55.000 a 59.000 euros i el cost per evitar un ingrés en UCI de l'ordre de 204.000 a 240.000 euros, només tenint en compte el cost del medicament (8,11). Un estudi realitzat a Gran Bretanya (12) estima un cost/efectivitat del mateix ordre que els esmentats, 43.000 lliures per admissió hospitalària evitada.

- S'han realitzat alguns estudis per determinar en quins subgrups de pacients, pot indicar-se l'ús de Palivizumab de forma més eficient. L'estudi de Joffe S (13) parteix del fet que no tots els infants tenen la mateixa probabilitat d'ingressar a l'hospital per VSR. Defineix 8 grups d'infants i estima el risc base d'hospitalització per a cada un d'ells, segons les dades obtingudes d'una cohort retrospectiva de 1.721 prematurs sense tractament profilàctic, i ingressats per infecció VSR a hospitals de Califòrnia. Els esmentats grups es defineixen per la presència de tres factors: a) edat gestacional, b) Temps de teràpia amb oxigen i c) mes d'alta (Taula 3). Per exemple, per al definit com grup A (nadons entre 23-32 setmanes d'edat gestacional, amb més de 4 setmanes d'oxigenoteràpia i donats d'alta en el període set.-nov.) obté un risc estimat d'hospitalització sense profilaxi del 24,6%. Per a la resta de grups els riscos d'hospitalització són inferiors fins al grup de menor risc que és de l'1,2%. L'estudi assumeix que el Palivizumab té l'efecte global de l'estudi Impact (RRR=55%) i obté un cost - efectivitat per a cada una de les subpoblacions. El cost/efectivitat és de 12.000 dòlars per ingrés evitat al grup A i de 39.000 a 420.000 dòlars per ingrés evitat a la resta de grups (taula 3).

**Risc base d'hospitalització en subgrups i cost/efectivitat obtinguda (Joffe S)**

Grup	Edat gestacion al	Dies amb oxigenoteràpia	Mes d'alta	Risc d'hospitalització sense profilaxi	Cost/Efectivitat	
					Cost per ingrés evitat (dòlars)	Cost per any de vida guanyat (dòlars)
A	23-32 set.	≥ 28 dies	set.-nov	24,6 %	12.000	33.000
B	23-32 set.	≥ 28 dies	des.-agost	10,7 %	39.000	110.000
C	23-32 set.	<28 dies	set.-nov.	8,0 %	56.000	160.000
D	23-32 set.	<28 dies	des.-agost	3,1 %	160.000	440.000
E	33-36 set.	≥ 28 dies	set.-nov.	11,0 %	38.000	110.000
F	33-36 set.	≥ 28 dies	des.-agost	4,4 %	110.000	300.000
G	33-36 set.	<28 dies	set.-nov.	3,2 %	150.000	430.000
H	33-36 set.	<28 dies	des.-agost	1,2%	420.000	1.200.000

- Segons el subgrup a què pertany un prematur en relació amb la seva probabilitat d'ingressar, Joffe (13) també estima el cost per any de vida guanyat. Assumeix que la probabilitat de mort si un pacient ingressa per VSR és de l'1% i el cost per any de vida guanyat obtingut es troba entre 33.000 dòlars i 1.200.000 dòlars (Taula 3).

- De forma similar Simpson S (12) presenta una estimació que relaciona la probabilitat d'ingrés sense profilaxi amb el cost per any de vida guanyat, que s'expressa en forma gràfica. Obté un cost/efectivitat de 96.000 lliures per any de vida guanyat si s'usa en tots els infants que compleixen la indicació formalment aprovada (10,6% de risc d'ingrés). Conclou que només pot considerar-se que la seva indicació és cost/efectiva quan el cost per any de vida guanyada és inferior a 30.000 lliures, la qual cosa correspon al subgrup de pacients amb risc base d'ingrés superior al 31%.

- Schrand L (14) publica un estudi cost/benefici, que es basa en una cohort històrica de 40 pacients no tractats i de 61 pacients amb profilaxi amb Palivizumab o amb immunoglobulines específiques. L'hospitalització va ser de 25% al control i d'1,6% en els que van rebre Palivizumab. Segons l'anàlisi el cost per pacient és de 3.451 dòlars i el benefici de 3.985 dòlars, sent favorable uns 500 dòlars per pacient. Ha de tenir-se en compte que les condicions d'ús de Palivizumab en aquest hospital van ser molt més restringides que els de l'assaig Impact: - infants de menys de 2 anys que requereixen oxigen domiciliari (o que l'oxigen s'ha suspès en els 2 mesos anteriors a l'inici de l'estació VRS); - infants d'edat gestacional <29 setmanes donats d'alta durant l'estació VRS i de menys de 6 mesos d'edat.; - dosi única a l'alta en infants de 29-32 setmanes d'edat gestacional donats d'alta durant l'estació VRS.; - infants de menys de dos anys amb lesions cardíques, especialment amb insuficiència cardíaca congestiva poc controlades o congestió pulmonar. Això explica també la disminució dels ingressos, comparada amb Impact.

- En resum, els estudis anteriors, així com una recent revisió sistemàtica de les anàlisis econòmiques publicades (15) conclouen que l'ús del Palivizumab no és una mesura cost/efectiva quan s'aplica a tota la població en la qual està autoritzada si s'assumeix una epidemiologia de la malaltia similar a la de l'Impact (8). Els resultats dels estudis de cost/efectivitat són molt sensibles al cost del Palivizumab, a la incidència de la infecció sense profilaxi (segons aquests estudis és acceptable quan hi ha risc d'ingrés sense profilaxi de l'ordre del 25% -31% (12-14), i en menor mesura als costos d'hospitalització, de manera que la relació cost/efectivitat podria millorar-se amb la reducció del cost del producte i/o amb una selecció més precisa de la població de més risc. (8)

**Referències:** 1-Bonillo Perales A., An Esp Pediatr 2000; 53: 527-532. 2-Alba Moreno F., An Esp Pediatr 1999; 50:379-383. 3-Colinas J., An Esp Pediatr 1997; 46:143-147; 4-The Impact-RSV Study Group. Paliviz, Pediatrics 1998; 102,3: 531-7.; 5-Carbonell-Estrany X., Pediatr Infect Dis J 2000; 19:592-7; 6-Carbonell-Estrany X., Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 874-9; 7-Figueras J, 5 Congress of Perinatal Medicine. Barcelona. Set 2001 ; 8-Danés I, An Esp Pediatr 2002; 56: 289-291.; 9-Carbonell-Estrany X, Quero J. An Esp Pediatr 2002; 56:334-36; 10-Grupo Hospitales Benazuza. An Esp Pediatr 2002; 56: 293-97; 11-Puigventós F.. Med Clin (Barc) 2001, 116. 465-469.; 12-Simpson S. West Midlands Health Technology Assessment Group. University of Birmingham 2001; 13-Joffe S., Pediatrics 1999; 104:419-427.; 14-Schrand LM et al.. Ann Pharmacother 2001; 35: 1186-93; 15-Kamal-Bahl. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 1031-41; 16-Ficha técnica del producto Synagis 1999. Abbott Laboratories, S.A. Spain.; 17-Carbonell Estrany X, An Esp Pediatr 2000; 52: 372-374.; 18-Servicio de Farmacia y Servicio de Pediatría: Informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Septiembre 2002.

### **c- Comparació de diferents medicaments i relació cost/efectivitat incremental acceptable**

Per poder comparar el cost/efectivitat incremental que es deriva de l'aplicació de diferents terapèutiques les dades d'eficàcia de les quals es mesuren en variables també diferents, s'usen els conceptes d'"utilitat". Els índexs més emprats són els AVG ( anys de vida guanyats) i els AVAQ ( anys de vida guanyats de qualitat, QALY en anglès, AVAC en espanyol).

El criteri per recomanar l'adopció o el rebuig d'una intervenció sanitària en funció del cost/efectivitat incremental no està definit. A la majoria d'estudis publicats al nostre país els autors recomanen l'adopció de la intervenció

quan l'esmentada xifra està per sota de 30.000 euros per Any de Vida Guanyat (AVG) (Sacristan JA, Gac Sanit 2002;16,4:334-43), o entre 20.000-40.000 euros per AVG (Clement el S, Med Clin (Barc) 2003; 120(3):498-504). La presa de la decisió d'aplicar una nova tecnologia depèn també de considerar el cost/oportunitat (Donaldson C BMJ 2002, 325: 891-4). **Vegeu informació addicional capítol III tema B.**

### 7.3 Estimació del nombre de pacients/any candidats al tractament a l'hospital: cost estimat anual i unitats d'eficàcia anual

Hem d'estimar el nombre de pacients candidats al tractament a l'hospital durant un període, per exemple un any. Per això es parteix de la informació i dels registres que disposam juntament amb les indicacions i les condicions d'ús previstes del nou medicament. Així obtenim la despesa addicional prevista a l'hospital a partir de la introducció del nou fàrmac, així com dels beneficis que s'esperen sobre la salut dels pacients durant el mateix període de temps (Taula 31).

<b>Taula 31</b> <b>Estimació del nombre de pacients/ any candidats al tractament a l'hospital: cost estimat anual i unitats d'eficàcia anual</b>				
<i>Núm. anual de pacients</i>	<i>Cost incremental per pacient</i>	<i>NNT</i>	<i>Impacte econòmic anual</i>	<i>Unitats d'eficàcia anuals</i>
A	B	C	A x B	A/C

Estimar l'impacte econòmic i els resultats sobre la salut ens ajuda a dimensionar quins seran els costos i els beneficis que podem esperar sobre la salut en un àmbit concret (per exemple, el nostre hospital) i en un temps concret (per exemple, un any), i ens ajuda a dimensionar allò que aporta el nou medicament.

<b>Taula 32</b> <b>Exemples estimació de l'impacte econòmic i resultats sobre la salut en l'àmbit de l'hospital</b> <i>Puigventós F Med Clin (Barc) 2001, 116:465-8.)</i>			
	<b>Núm. de pacients tractats /any*</b>	<b>Efectivitat que s'espera en els pacients tractats **</b>	<b>Cost anual***</b>
Infliximab	15	3,7 pacients amb artritis reumatoide aconseguirà una ACR de 20% durant 1 any	26.152.000 ptes.
	5	2 pacients amb malaltia de chron inflamàtoria en remissió clínica	1.939.000 ptes.
	5	2,2 pacients amb malaltia de chron fistulitzant redueixen el 50% de les fistules	5.816.000 ptes.
Palivizumab	74	4,3 infants no ingressen a l'hospital per infecció VSR. (1,2 infants no ingressen a la UCI per infecció VSR)	42.587.000 ptes.
Verteporfino	15	4,2 pacients mantindran una pèrdua de visió menor a 15 línies durant 1 any	7.470.000 ptes.

Tirofiban	165	5,3 pacients no moren o sofreixen IM	16.500.000 ptes.
Temozola mida	10	1,3 pacients sobreviuen 6 mesos sense progressió	14.000.000 ptes.
TOTAL	289	24 pacients	109.229.000 ptes.

*\*Número de pacients anuals calculats a partir de l'estimació realitzada pel servei clínic corresponent, en un gran hospital docent de tercer nivell. \*\*Efectivitat estimada assumint que es compleixen els resultats d'eficàcia expressats per l'NNT de la taula 3. Fórmula de càlcul: núm. pacients que han obtingut resultats d'efectivitat = núm. pacients anuals tractats en l'hospital / NNT \*\*\* Fórmula de càlcul: cost anual = número de pacients anuals x cost de tractament d'un pacient.*

#### 7.4 Estimació de l'impacte econòmic global per a l'hospital en base als costos reals del medicament

<p><b>Taula 33</b>  <b>Exemple</b>  <b>Peg-Interferó alfa 2-a</b>                  Estimació del nombre de pacients/any candidats al tractament a l'Hospital Son Dureta, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anual</p>				
<p><b>Estimació de l'impacte econòmic del tractament per a l'hospital en base als costos reals del medicament.</b>                  El cost del Peg-Interferó alfa-2b (Pegintron) és variable, ja que la dosi depèn del pes del pacient. Al nostre hospital, i a partir dels pacients tractats durant l'any 2002, el cost mitjà setmanal de Pegintron és de 155,45€/setmanal, molt similar al cost amb Pegasys. S'estima que amb les premisses anteriorment exposades de la decisió de tractament el cost amb ambdós fàrmacs és similar.</p>				
Núm. anual de pacients (any 2002)	No resposta precoç a 12 setmanes (14%)	Núm. pacients amb resposta a les 12 setmanes	Cost total del tractament	Cost total peginterferó alfa 2-a
43 pacients/mes	Total 6 pacients	Total 36,9 pacients		
34,4 genotip 1 (80%)	6pacx12setmanes:	G1: 29,6 pac	x48 setmanes: 236.208 €	277.305 €/43 pacients
8,6 genotip no 1 (20%)	166,25x6x12 setmanes= 11.970€	G no 1: 7,3pac	x24 setmanes: 29.127 €	

#### 7.5 Estimació de l'impacte econòmic sobre la prescripció d'atenció primària

La incorporació d'un nou medicament a l'hospital pot tenir repercussions en la prescripció d'atenció primària, sobretot a través de la seva indicació en el moment de l'alta del pacient de l'hospital, o en la prescripció en els serveis d'urgència. Les companyies farmacèutiques realitzen ofertes econòmiques molt favorables des del punt de vista de l'hospital en aquest tipus de medicaments.

A l'informe hem de reflectir l'estimació de l'impacte potencial en atenció primària. En aquest cas s'han de tenir en compte el PVP i la presentació disponible a nivell d'ambulatori. Hem d'estimar quin medicament pot ser potencialment substituït pel nou i quin impacte econòmic pot representar segons els sistemes d'informació i de les dades de consum de l'àrea bàsica de referència de l'hospital.

La decisió final sobre quin aspecte cal prioritzar dependrà del grau d'integració de l'hospital a l'àrea de salut en els aspectes de gestió. En general, el pes econòmic i l'impacte d'aquests tipus de medicaments en atenció primària és molt superior al de l'hospital.

## Punt 8 de l'informe

### 8. ÀREA DE CONCLUSIONS

8.1 Resum dels aspectes més significatius. Lloc en terapèutica. Discussió i consideracions.

8.2 Condicions d'ús a l'hospital. Aplicació de les dades i conclusions a l'hospital.

8.3 Indicacions i serveis aprovats.

8.4 Especificar si la inclusió del fàrmac va acompanyada amb la proposta de retirada d'algun altre fàrmac.

8.5 Especificar si es produeix algun canvi en el PIT (Programa d' Intercanvi Terapèutics).

### 8.1 Resum dels aspectes més significatius. Lloc a terapèutica.

#### Bases:

A nivell de l'informe es presenta un resum breu dels punts anteriors: lloc en terapèutica, eficàcia, seguretat, anàlisi econòmica.

Per posicionar el nou medicament en un esquema terapèutic, hem de revisar, en primer lloc, quina és la teràpia estàndard per a la malaltia que estudiem, quins estudis rellevants hi ha i quins graus d'evidència donen suport a l'esmentada teràpia. ( Vegeu informació ampliada al tema D del capítol III).

Si l'estudi pivot compara el nou fàrmac amb l'estàndard establert, cal veure què aporta el nou fàrmac pel que fa a eficàcia, seguretat i comoditat per al pacient; si aquests avantatges són per a tots els pacients o per a algun subgrup específic; i també si la validesa i l'aplicabilitat de l'estudi és apropiada al nostre medi assistencial i al nostre tipus de pacient.

Quan l'estudi pivot no el compara amb l'estàndard, s'han d'avaluar les evidències indirectes. En aquest cas es requereix que la magnitud de major eficàcia del nou fàrmac sigui rellevant des del punt de vista clínic i raonablement aplicable als nostres pacients. En general, ha d'afavorir l'experiència i estudis del fàrmac de referència, cal valorar la inclusió en casos molt concrets o segons unes condicions d'ús o protocol restrictiu.

#### Exemple

#### **Taula 34**

#### **Exemple**

#### **Resum dels aspectes més rellevants de l'informe**

*Zoledronat en Hipercalcèmia induïda per tumor (HIT)*

**a) Lloc en terapèutica. Tractament de la hipercalcèmia induïda per tumor (HIT):** la HIT sol presentar-se en fases avançades de la malaltia, en pacients terminals o preterminals i en aquests casos s'ha de valorar la conveniència d'indicar en el pacient, mesures o tractaments pal·liatius. Una petita proporció de pacients requereix tractament específic per a la HIT aguda. Per a aquesta indicació s'indiquen els bifosfonats, a més de valorar altres mesures en casos específics (hidratació, furosemida, calcitonina, corticosteroides).

(Micromedex- Drug-Consults) (Abeloff: Clinical Oncology, 2 nd ed., 2000). ( Amjhealth-Syst Pharm 2001).

D'entre els bifosfonats es disposa a Espanya per a la indicació HIT de Clodronat, Ibandronat, Pamidronat i ara de Zoledronat. Fins ara a l'hospital s'ha emprat Pamidronat (Aredia) o Clodronat (Mebonat) per via parenteral seguida d'administració oral i control periòdic de la calcèmia (Protocol servei d'oncologia). Un problema associat a aquesta pauta és la variabilitat de l'absorció del Clodronat per via oral (només el 5% de biodisponibilitat la qual cosa obliga a realitzar un estricte control clínic de la calcèmia). El Clodronat intravenós té una durada d'acció menor que el Pamidronat intravenós.

**b) Eficàcia en HIT.** El Zoledronat és una mica més eficaç que el Pamidronat en la HIT, segons dos assaigs clínics publicats amb un nombre de pacients limitat. No es disposa d'estudis comparatius directes amb Clodronat.

**c) Seguretat en HIT:** El Zoledronat presenta un major percentatge d'efectes secundaris que el Pamidronat, en general i, sobretot, a nivell renal 16,3%/9,7%, encara que no arriben a ser diferències estadísticament significatives, i l'informe de l'EMEA i diferents revisions consideren que són d'una seguretat similar. S'ha d'hidratar bé el pacient i vigilar la funció renal.

**d) Cost en HIT.** Aproximadament un 33% més car per dosi respecte al Pamidronat i un poc més respecte al Clodronat, amb una estimació d'impacte anual global d'unes 500.000 a 1.000.000 de ptes. addicionals per a l'hospital.

**e) Condicions d'administració.** El Zoledronat s'administra en infusió de 15 minuts/ infusió de 2 h de Pamidronat i 2 h com a mínim de Clodronat. És per tant més còmode per al personal d'infermeria i per al pacient.

### Taula 35

#### Exemple: Resum dels aspectes més rellevants de l'informe

##### Peg-Interferó alfa 2-a en hepatitis C

Lloc en terapèutica:

1. El Peg-Interferó alfa 2 A competeix en la terapèutica amb el Peg-Interferó alfa 2 b, que és el que hi ha actualment disponible a l'hospital. No hi ha dades comparatives directes entre ambdós medicaments per això els resultats s'han extrapolat respecte als assaigs d'ambdós fàrmacs separatament davant Interferó estàndard

Eficàcia:

2. Ambdós Peg-Interferons es consideren equivalents en eficàcia i han mostrat ser significativament superiors a l'Interferó estàndard en genotip 1, per aquest motiu s'han de considerar equivalents terapèutics i han d'estar subjectes als preus d'adquisició segons el procediment públic.
3. En genotips diferents d'1, només el Peg-Interferó alfa 2 A ha mostrat ser superior estadísticament a l'Interferó estàndard. La resposta obtinguda en els assaigs respecte al grup control és molt diferent als estudis de cada Peg-Interferó, per la qual cosa els resultats són difícilment comparables. En qualsevol cas, i encara que els documents de consens estableixen que aquests genotips poden ser tractats amb Interferó estàndard no sembla oportú si hi ha un assaig clínic en el qual s'ha mostrat la superioritat del Peg-Interferó alfa 2 A.. Per tant en genotip no 1 s'ha de considerar l'elecció de peginterferó alfa-2a.
4. En pacients cirròtics el Peg-Interferó alfa 2 A té la indicació formalment aprovada.
5. És necessari el tipatge i la determinació de càrrega viral a l'inici i a les 12 setmanes de tractament per determinar-ne la resposta precoç. S'ha de valorar la suspensió del tractament si no existeix cap resposta precoç.

Seguretat:

6. El perfil d'efectes secundaris és similar amb ambdós Peg-Interferons, però només

*Peg-Interferó alfa 2 A ha mostrat menor incidència d'efectes gripals (febre i miàlgia) i de depressió respecte a l'Interferó estàndard.*

Cost:

7. *El cost del tractament és similar en ambdós Peg-Interferons.*

Condicions administració

8. *L'administració de Peg-Interferó alfa 2 A resulta més còmoda per la seva posologia fixa, amb independència del pes i per la seva presentació amb xeringa carregada prèviament..*

## Proposta

Hem de concloure l'informe amb una proposta. Bàsicament hi ha quatre opcions:  
- incloure, - no incloure, - incloure amb condicions d'ús, - incloure com a equivalent terapèutic. Seguint els criteris de la Guia GINF, podem redactar la conclusió de la forma següent:

### A. NO S'INCLOU EN LA GFT

**A-1. NO S'INCLOU EN LA GFT** a causa de la informació insuficient de la sol·licitud.

**A-2. NO S'INCLOU EN LA GFT** per sol·licitar-se per a una indicació no aprovada a l'Estat Espanyol.

**A-3. NO S'INCLOU EN LA GFT** per estar indicat en una patologia que no s'atén des d'hospitalització o en les unitats de dia.

**A-4. NO S'INCLOU EN LA GFT** per l'evidència de la seva eficàcia insuficient comparada amb el tractament actual que es realitza a l'hospital.

**A-5. NO S'INCLOU EN LA GUIA**, encara que pot ser d'una eficàcia comparable a les alternatives que existeixen per a les indicacions proposades, no aporta cap millora a l'organització o gestió dels serveis ni al perfil de cost/efectivitat.

### B- S'INCLOU EN LA GUIA

**B-1** Existeix suficient informació per a **LA SEVA INCLUSIÓ EN LA GFT** sense recomanacions específiques.

**B.2 S'INCLOU EN LA GFT** amb recomanacions específiques.

### C- EQUIVALENT TERAPÈUTIC

El medicament és d'una eficàcia comparable a les alternatives que existeixen per a les indicacions proposades, i no aporta cap millora a l'organització o gestió dels serveis ni al perfil de cost/efectivitat, per tant s'inclou a la guia com a equivalent terapèutic a les opcions existents, per aquest motiu el fàrmac concret que hi haurà en cada moment dependrà del procediment públic d'adquisicions.



**Taula 36**  
**Exemple:**  
**Peg-Interferó alfa 2-a**

A partir de la informació avaluada es proposa classificar-lo en la categoria C-2 definida en l'informe de sol·licitud que vigeix a l'hospital: "El medicament és d'una eficàcia comparable a les alternatives que hi ha per a les indicacions proposades i no aporta cap millora a l'organització o gestió dels serveis ni al perfil de cost/efectivitat. Per tant s'inclou a la guia com equivalent terapèutic a les opcions existents, per això, el fàrmac concret que hi haurà en cada moment dependrà del procediment públic d'adquisicions". De forma específica i en relació amb els genotips virals s'acorda:

Genotip 1: els dos Interferons Pegilats disponibles (Peg-Interferó alfa-2a i alfa-2b) es consideren equivalents terapèutics, i restaran subjectes a les condicions de compra per concurs públic. S'ha d'utilitzar en els pacients amb determinació de genotip i càrrega viral prèvia i s'ha de valorar la continuació del tractament en funció de la resposta viral precoç. S'ha d'utilitzar combinat amb Ribavirina (1000 o 1200 mg/dia) durant 48 setmanes.

Genotip 2-3: es considera d'ús preferent el Peg-Interferó alfa-2a a partir de les dades de l'assaig de Fried. S'han de tractar els pacients durant 24 setmanes amb valoració de la resposta viral precoç a les 12 setmanes. La dosi de Ribavirina ha de ser de 800 mg/dia (Document de consens 2002).

## 8.2 Condicions d'ús a l'hospital

Per a la decisió ha de situar-se el fàrmac en terapèutica i avaluar el pes de l'evidència. En general s'estableixen condicions d'ús que aproven la seva indicació en els subgrups de pacients en els quals els assaigs clínics han demostrat eficàcia clínica significativa, és un punt clau des del punt de vista de l'eficiència.

Exemples:

**Taula 37**  
**Exemple condicions d'ús**  
**Palivizumab en la prevenció de la infecció per VRS**

Indicacions d'ús campanya 2002-2003.

- Nadons prematurs <29 setmanes de gestació sense Malaltia Pulmonar Crònica (MPC) i de menys de 12 mesos d'edat a l'inici de l'estació VRS.
- Infants <2 anys amb MPC (necessitat de O2 a les 36 setmanes d'edat postmenstrual) que hagin requerit tractament en els 6 mesos anteriors a l'inici de l'estació VRS.
- Nadons prematurs > 29 setmanes amb factors de risc:
  - Cardiopatia congènita
  - Ventilació mecànica prolongada
  - Pauses d'apnea greus en >36 s.
  - Malalties de base greus
- Lactants de risc elevat (immunodeficiències, cardiopaties, malalties neuromusculars, etc.)

Pacients entre 30-32 setmanes si durant la campanya existeix un augment significatiu del seu ingrés hospitalari, ingrés en UCI o necessitat de ventilació mecànica, tal com es va recomanar a les campanyes anteriors.

### 8.3 Indicacions i serveis aprovats

Aplicació de les dades i de les conclusions a l'hospital i recomanació final realitzada per a la presa de decisions, cal fer-hi constar:

- Les indicacions i serveis en els quals s'aprova el fàrmac
- La inclusió en algun protocol terapèutic.
- Especificar si es recomana algun seguiment o control d'ús.
- Qualsevol recomanació que afavoreixi el seu ús adequat

**8.4 Retirada d'un altre fàrmac.** S'ha d'especificar si la inclusió del fàrmac va acompanyada de la proposta de retirada d'algun altre fàrmac.

### 8.5 Programa intercanvi terapèutic

Si s'inclou en el programa d'intercanvi terapèutic, s'ha de revisar i de redactar en quines condicions i com queda l'intercanvi justificat. En ocasions l'equivalència terapèutica s'aplica amb excepcions justificades.

#### Exemplej

##### **Taula 38**

##### **EXEMPLE**

##### **PROGRAMA D'INTERCANVI TERAPÈUTIC**

*La Claritromicina i l'Azitromicina es consideren equivalents terapèutics segons la taula annexa que adapta el Programa d'Intercanvi Terapèutic de l'hospital, edició juliol 2001, però es considera l'ús preferent d'Azitromicina a l'hospital.*

*L'Eritromicina (Pantomicina), la Claritromicina (Klacid) i l'Azitromicina (Zitromax) es consideren equivalents terapèutics quant a eficàcia. L'Azitromicina presenta alguns avantatges en comoditat d'administració, de les interaccions, dels efectes secundaris via parenteral, per aquest motiu es considera el seu ús de forma preferent a l'hospital:*

**-En pneumònies d'origen comunitari, amb criteris d'ingrés, la durada del tractament és de 7-14 dies ( 2-5 dies IV, resta oral). Dosis equivalents:**

*Eritromicina IV 1 g/6h Claritromicina IV 500 mg/12h. Azitromicina IV 500 mg/24h  
Eritromicina oral 500 mg / 6h Claritromicina oral 500 mg/ 12 h Azitromicina 500 mg/24 h*

**-En Bronquitis, exacerbacions d'MPOC, Sinusitis, Otitis, Faringoamigdalitis. Dosis equivalents:**

*Eritromicina 500 mg/6h oral 7-10 dies Claritromicina 500 mg/12h via oral 7-10 dies  
Azitromicina en pauta de 5 dies via oral: 500 mg/dia. En l'otitis i en la sinusitis el tractament pot allargar-se en funció del quadre clínic*

**-Pediatría.** *En els infants s'ha de consultar la fitxa tècnica de les dosis usals en pediatria.*

##### **-Excepcions:**

*-Eritromicina IV està indicada en pediatria ja que l'ús de Claritromicina IV i Azitromicina IV no està formalment aprovada en infants. Eritromicina IV a la indicació d'atonía intestinal per gastroparèsies en pacients diabètics amb neuropatia perifèrica.*

*-Claritromicina és d'elecció en infeccions per Helicobacter pilori.*

*-Azitromicina és d'elecció en Malalties de Transmissió Sexual per Ureaplasma U, Chlamydia T. i Chancroide.*

*-Azitromicina en pacients amb Ciclosporina o amb Tacrolimus: en aquest cas cal mantenir el tractament d'Azitromicina.*