

Capítol III

TEMA D

DEFINIR EL LLOC DEL FÀRMAC EN TERAPÈUTICA I LES CONDICIONS D'ÚS

LLOC EN TERAPÈUTICA

1. Identificar el lloc del fàrmac en terapèutica
2. Veure què aporta el nou fàrmac
3. Veure a qui aporta avantatges

APLICACIÓ EFECTIVA: ESTRATÈGIA

ANNEXOS

Criteris
Exemple Atosiban i Nifedipina en part prematur
Limitacions

LLOC EN TERAPÈUTICA

El medicament que s'ha seleccionat per incloure a l'hospital, l'hem de situar dins l'esquema terapèutic.

Aquest posicionament és important en la fase d'avaluació. Determinar en quines circumstàncies el nou fàrmac presenta avantatges substancials és la base per definir les condicions d'ús i per incorporar-lo en els protocols terapèutics de l'hospital.

S'han de tenir en compte els següents punts:

- 1) Identificar el lloc del fàrmac en terapèutica
- 2) Veure què aporta el nou fàrmac
- 3) Veure a qui aporta avantatges (subgrups)

A vegades l'avantatge del fàrmac que s'ha estudiat pot ser substancial, per exemple, una disminució de la mortalitat o altres resultats de gran impacte. Però, en general, el grau d'innovació terapèutica sol ser petit i les millores aportades modestes. De fet, en els últims anys, el concepte de fàrmac d'imitació "me too" s'aplica no només als medicaments d'indicació principal en atenció primària sinó, també, a la majoria dels fàrmacs que es presenten amb indicacions a l'hospital. De manera que molts de fàrmacs s'inclouen com a equivalents terapèutics o, de forma molt restringida, segons unes condicions d'ús. (Vegeu criteris de selecció de la taula 1).

Moltes de vegades valorem l'avantatge del nou fàrmac en termes de conveniència per al pacient o per a l'hospital (interval d'administració més ampli, necessitat d'ingrés del pacient...), perquè en els aspectes bàsics d'eficàcia i de seguretat el nou fàrmac és equivalent al medicament que ja existeix.

1) Identificar el lloc del fàrmac en terapèutica

Revisar quin és l'esquema terapèutic previ a la incorporació del fàrmac i quines evidències li donen suport.

S'han d'avaluar:

- El consens d'experts i les Guies de Pràctica Clínica
- Les revisions sistemàtiques i les metanàlisis. Estudis primaris rellevants
- Els protocols terapèutics interns de l'hospital, vies clíniques

- Consens d'experts i Guies de Pràctica Clínica

L'aparició d'un nou fàrmac d'impacte terapèutic sol coincidir amb la publicació de revisions i d'actualitzacions de les guies de tractament de la malaltia que tractam a les revistes biomèdiques. La seva revisió ha de ser crítica, ha d'analitzar, sobretot, el paper i la posició a l'esquema

terapèutic que s'ha assignat al nou fàrmac a partir d'evidències consolidades.

Així com ja s'ha exposat en altres capítols, les GPC i els consensos poden incorporar biaixos importants. Segons *Grilli R et alii et al Lancet 2000; 355: 103-6*, en un estudi sobre 431 GPC, en un 82% del casos no s'aplicaven criteris explícits del grau d'evidència científica que donava suport a les seves recomanacions. Fa molt poc que s'ha publicat una proposta per a l'estandardització i la publicació de GPC (vegeu *Shiffman RN et alii Ann Intern Med 2003, 139: 493-8*). Les companyies farmacèutiques solen estimular la formació de grups d'experts de societats científiques, la presentació de novetats en simposis, etc. Aquest fet, al costat de l'atractiu "per se" d'una novetat terapèutica i a l'entusiasme inicial dipositat en l'esperança d'un avenç significatiu, fa que es difonguin opinions més o menys documentades i rigoroses sobre el lloc del nou fàrmac en terapèutica, opinions que cal prendre amb cautela.

Per determinar si la GPC o les guies terapèutiques redactades per experts ens poden ser d'utilitat, hem de contrastar la informació amb les evidències disponibles als estudis pivot i les evidències indirectes. En aquest sentit, les editorials de revistes i la discussió científica a la secció de cartes a l'editor solen aportar punts de vista crítics que ens poden ajudar. Per exemple vegeu l'avaluació del Fondaparinux, un dels casos pràctics desenvolupats més endavant, del qual s'han publicat un nombre important de revisions crítiques.

- Revisions sistemàtiques i metanàlisis. Estudis primaris rellevants

Són d'utilitat quan no trobam cap GPC adequada al nostre propòsit (per manca de qualitat o perquè no enfoca el problema de salut que analitzam), o com a forma complementària per contrastar informació.

Per conèixer l'"estat de l'art" podem localitzar i estudiar el que ens aporten les revisions sistemàtiques, per exemple la Biblioteca Cochrane.

També s'han de revisar els estudis primaris rellevants, previs a la disponibilitat del nou medicament. Aquests estudis se solen localitzar per ser citats a la introducció o a l'apartat de discussió dels assaigs clínics pivot que s'han publicat.

- Protocols terapèutics interns de l'hospital, vies clíniques

Conèixer els protocols del servei i/o les vies clíniques del nostre hospital i els criteris amb què s'han redactat és important.

A més, quan es planteja la incorporació d'un nou fàrmac és el moment oportú per actualitzar els protocols amb la participació dels especialistes del servei.

2) Cal veure què aporta el nou fàrmac:

Per situar el fàrmac en un esquema terapèutic s'han d'analitzar els tipus d'avantatges que aporta el fàrmac.

- Major eficàcia
- Major Seguretat
- Conveniència: facilitat d'administració, simplificació posologia...
- Cost/eficàcia incremental acceptable

Aquests punts han de definir la seva situació en l'esquema terapèutic.

3) Cal veure a qui aporta avantatges (subgrups)

A partir de tota la informació revisada en l'informe d'avaluació, cal definir en quin tipus de pacients pot tenir una indicació:

-a) A partir de contraindicacions, d'interaccions, d'al·lèrgies

Pot ser que el fàrmac pugui ser útil a pacients molt concrets com, per exemple, en el cas de la hipersensibilitat a un grup farmacològic, de manera que el nou fàrmac es presenta com a alternativa vàlida en cas de contraindicació del de primera elecció (Exemple Levofloxacina en al·lèrgics a beta-lactàmics).

-b) En base a una manca de resposta al fàrmac de primera elecció.

-c) A partir del benefici/risc per subgrups

Cal definir si és indicat per a algun subgrup específic, per exemple, segons els criteris de gravetat, per edat, etc. S'han d'establir les condicions d'ús, aprovar la seva indicació als 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.

-d) A partir del cost/eficàcia incremental per subgrups

Quan el cost/eficàcia incremental és molt elevat, possiblement la institució no pot assumir realitzar el tractament, sobretot si el nombre de pacients potencials és elevat. Segons el que s'ha exposat en el tema anterior s'han de tenir en compte els conceptes de cost/oportunitat i de cost/eficàcia incremental acceptable per a la presa de decisions.

-i) A partir de la comoditat d'administració per al pacient, posologia que facilita l'adherència al tractament, etc.

Aquests aspectes són especialment importants per als pacients externs. Convé calcular el CEI que ens aporta l'aplicació d'un medicament d'aquest tipus i estimar els beneficis per als pacients.

Un exemple de la posició terapèutica és el cas de l'Atosiban, de la Nifedipina i de la Ritodrina en el tractament de l'amenaça de part prematur. Arran de la revisió d'evidències, iniciada per l'aparició d'un nou medicament es va procedir a un canvi substancial del protocol d'ús dels tocolítics (vegeu taula 2).

Per situar un fàrmac en terapèutica s'han de considerar totes les evidències i la informació exposada en els capítols anteriors. Al final se l'ha de plasmar en una decisió sobre les condicions d'ús, i sempre ens quedarà cert grau d'incertesa i de limitacions del procés que s'ha d'assumir (vegeu taula 3).

L'APLICACIÓ EFECTIVA: ESTRATÈGIA

La inclusió d'un fàrmac en la GFT per ell mateix no garanteix que s'usi correctament. L'establiment de les condicions d'ús, dels mecanismes de seguiment especials i dels sistemes basats en el compromís en els contractes de gestió en facilita l'ús.

Però l'aspecte fonamental per aconseguir una aplicació efectiva de les condicions d'ús, definides per al fàrmac, és **la participació activa dels serveis clínics que l'han d'emprar**. Per això, el mateix procés de selecció i la decisió que segueix un model d'**avaluació compartida i participativa** facilita que, posteriorment, se segueixin els acords i les condicions d'ús definides per la GFT.

No s'ha d'oblidar que l'**informe d'avaluació només és un instrument** per presentar de forma ordenada les evidències i criteris. Aquesta presentació s'ha d'orientar a exposar, de forma clara, els aspectes que facilitin una lectura crítica. La cultura metodològica i l'experiència clínica del facultatiu que ha de prescriure el medicament s'ha de valorar de forma especial. De fet, com s'ha comentat, moltes de les GPC i opinions d'experts externes a l'hospital tenen un valor limitat.

Per això, el procés de l'avaluació ha de seguir un esquema "**roda**" i no un esquema "**piràmide**", és a dir, ha de tenir, des del principi, l'opinió, el coneixement i l'experiència que aporta el metge. La nostra experiència és que, si es fa així, l'ús racional del nou medicament no és un element imposat sinó un aspecte assumit i posat en pràctica pel metge.

Taula 1

El grau d'innovació terapèutica

En l'avaluació de nous fàrmacs per a la Guia Farmacoterapèutica de l'hospital hem de considerar cinc grans categories

En tenir tota la documentació disponible i plasmada a l'informe d'avaluació, podem incloure el medicament que s'ha estudiat en alguna de les cinc categories definides a la taula.

Els fàrmacs dels grups 1 i 2 (innovacions terapèutiques i fàrmacs que ofereixen avenços significatius d'eficàcia i de seguretat) es proposen per a la inclusió a la Guia Farmacoterapèutica. És important la valoració que fa la comissió de la significació clínica dels beneficis que s'esperen sobre la salut, i de la validesa externa o l'aplicabilitat dels resultats dels assaigs clínics que s'han estudiat. Als fàrmacs del grup 3 es valoren, sobretot, els avantatges per als pacients externs, així com les seves dades de seguretat. Els del grup 4 s'inclouen al programa d'intercanvi terapèutic i els del grup 5 no s'aproven.

1- Medicaments que són innovacions terapèutiques. Fàrmacs que ofereixen alternatives terapèutiques noves en els processos per als quals no existien anteriorment teràpies eficaces. Normalment són fàrmacs amb unes indicacions molt específiques. En general, són productes derivats de la biotecnologia i extraordinàriament costosos. És important determinar si els seus beneficis són clínicament significatius i en quins subgrups de pacients.

2- Medicaments que aporten un avenç important. Fàrmacs que aporten avantatges significatius sobre els medicaments disponibles fins al moment. S'ha de considerar si els avantatges d'eficàcia i de seguretat es poden traduir realment en una major efectivitat clínica, per exemple, la magnitud de la diferència al seu favor ha de ser major que la variabilitat pròpia de l'assistència en les condicions del medi on s'ha d'aplicar el fàrmac. D'altra banda, el benefici clínic sobre el pacient és dubtós.

3- Medicaments que ofereixen millores. Fàrmacs que ofereixen alguna petita millora, sobretot en facilitat d'administració, posologia, intervals de dosificació o altres aspectes que poden ser importants per a algun grup de pacients, per millorar el compliment o la comoditat d'administració. S'han de tenir en compte sobretot en el cas dels pacients externs.

4- Medicaments "homòlegs". Als hospitals també es disposa de nous fàrmacs d'eficàcia i de seguretat equivalent. Es tracta de fàrmacs aprovats per a les mateixes indicacions i que són avalats per les evidències d'eficàcia i de seguretat similars. Aquests medicaments se solen preveure dins un Programa d'Intercanvi Terapèutic, s'empren de forma alternativa en funció de la disponibilitat i de les condicions econòmiques que s'han ofert.

5- Medicaments fàrmacs d'imitació "me too". La indústria farmacèutica promou i finança, de forma preferent, la investigació per al desenvolupament de nous fàrmacs que són competitius amb els productes de la competència. S'anomenen "me too", fàrmacs d'un mateix grup amb una eficàcia i seguretat similar. Quan apareixen al mercat solen tenir menys evidències d'eficàcia que els representants originals del grup. En la majoria de casos no presenten avantatges i, de vegades, comporten riscos.

Taula 2

Exemple de posicionament terapèutic

Atosiban, Nifedipina i amenaça de part prematur

Arran de la comercialització de l'Atosiban l'any 2002, amb la indicació de "retardar el part prematur imminent en dones embarassades", es van revisar les evidències que donen suport a la teràpia amb diferents agents tocolítics. L'estàndard emprat en el nostre medi fins aquell moment era la Ritodrina.

Evidències de l'Atosiban

Tres assaigs clínics que s'han publicat comparen l'Atosiban amb fàrmacs adrenèrgics betaestimulants (Ritodrina, Salbutamol, Terbutalina) (Moutquin 2000, French/Austr Atosiban invest group 2001, European Atosiban invest group 2001). Aquests estudis no van mostrar una eficàcia superior de l'Atosiban respecte al medicament amb el qual es compara. La suspensió del tractament a causa d'una eficàcia insuficient en el global d'aquests estudis va ser del 18% per a l'Atosiban versus el 6% per als beta-adrenèrgics (Informe EMEA 2000). Això suggereix que l'Atosiban és menys eficaç que els beta-adrenèrgics, encara que és més ben tolerat (informe EMEA 2000).

Evidències de la Nifedipina

De la revisió de les fonts primàries i de les secundàries, es va arribar a la conclusió que la Nifedipina es pot considerar de primera elecció des del punt de vista de l'MBE (Cochrane 2002, Tsatsaris V 2001, Prescrire 2002, Slattery MM 2002) ja que presenta un millor perfil d'eficàcia i de seguretat, és fàcil d'administrar i poc costós. La Nifedipina és, almenys, tan eficaç i més segura per a les mares que els beta-adrenèrgics. La Nifedipina també disminueix els riscos per al nounat (ingressos UCI, distress respiratori, icterícia neonatal).

Posicionament terapèutic

A partir d'aquí es va actualitzar el protocol del servei d'obstetrícia, s'hi van incloure criteris de tractament, fàrmac d'elecció i alternatives. La Nifedipina oral es considera de primera elecció, l'Atosiban de segona elecció, i la Ritodrina es deixa per als casos molt específics.

Referències

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

Taula 3
Limitacions

Quan s'ha de posicionar el nou fàrmac en els esquemes terapèutics hi ha diversos factors que limiten:

Cert grau d'incertesa. *Els estudis realitzats amb un fàrmac nou aporten evidències limitades. En primer lloc perquè el nombre d'estudis clínics disponibles sol ser reduït (moltes vegades només n'hi ha un), i en segon lloc pels problemes de validesa interna i externa dels esmentats estudis, com així s'ha exposat en els capítols anteriors, que determinen el grau d'evidència.*

Seguretat. *S'ha d'anar alerta en aquest aspecte, ja que moltes reaccions adverses no es presenten fins que el fàrmac no s'aplica, en les circumstàncies i al tipus de població per al qual s'indica en circumstàncies reals, i a un nombre de pacients més elevat que el dels assaigs clínics.*

La incorporació de l'avaluació econòmica, *quant a la selecció, és un tema que s'ha de madurar, alguns aspectes pràctics ja s'han explicat en el tema anterior d'aquest manual.*

