

**Guía para la toma de decisiones
en la incorporación de medicamentos
a la *Guía Farmacoterapéutica*
(GINF)
- Brivudina -**

VERSION: SSCC

- Documento Marco elaborado conjuntamente por la Comisión de Farmacia del Hospital universitario Virgen del Rocío y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Guía Farmacoterapéutica Andalucía

**PROPUESTA DE INCORPORACIÓN DE
MEDICAMENTOS A LA GUÍA
FARMACOTERAPÉUTICA DE
REFERENCIA DEL S.A.S**

CUESTIONARIO DE SOLICITUD

Datos del Evaluador

Nombre:
Servicio Farmacia.



A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo .

Brivudina DCI

Bromovinildeoxiuridina

BVDU

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

Comprimidos de 125 mg

Laboratorios Comercializadores: GUIDOTTI FARMA (Zostydol®), MENARINI (Nervinex®), RETRAIN (Nervol®)

3. Indicaciones aprobadas oficialmente en España¹. Recuerde que las indicaciones aprobadas figuran en la ficha técnica del medicamento, que está incluida obligatoriamente en toda información comercial.

Tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes.

4. Indicación (indicaciones) para las que se solicita en nuestro hospital. ².

Tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes.

Existe la posibilidad de que su utilización se derive a pacientes inmunocomprometidos en cuyo caso se debería de utilizar como uso compasivo.

5. Los pacientes para los que se solicita el fármaco son habitualmente atendidos en....

✘ ... Hospitalización

✘ ... Hospitales/Unidades de día (o similar) Hospitalización domiciliaria

✘ ... Ambulatoriamente³. En este caso, ¿Es el fármaco de uso hospitalario? **NO**

6. ¿Con qué fármacos y con qué pautas se está tratando ahora la indicación (o indicaciones) para la que se solicita el fármaco? Si existe un protocolo o guía de práctica clínica escrito en su servicio que incluya tratamientos farmacológicos para esa indicación, por favor, adjunte una fotocopia.

Aciclovir 800 mg / 4 horas, descansando de noche (5 tomas/día)

Famciclovir 250 mg / 8 h ó 750 mg / 24 horas

Valaciclovir 1g / 8 horas

¹ Se recuerda que el uso de un medicamento para indicaciones no aprobadas oficialmente está considerado legalmente como uso experimental y deberá hacerse en el seno de un **ensayo clínico** o mediante la tramitación de una autorización de **uso compasivo**.

² En el caso de no coincidir con las indicaciones aprobadas oficialmente en España, la Comisión de Farmacia no podrá aprobar su incorporación a la Guía Farmacoterapéutica. En tal caso, no seguir cumplimentando la guía y ponerse en contacto con la secretaría.

³ Téngase en cuenta que los medicamentos que se van a utilizar exclusivamente para pacientes ambulatorios no son incluidos en la guía farmacoterapéutica. La excepción a esta regla son aquellos clasificados legalmente como de USO HOSPITALARIO

7. Describa según su criterio qué ventajas (de eficacia clínica, de seguridad, económicas, organizativas, etc.) presenta el nuevo fármaco frente a las alternativas actualmente existentes.

Una única toma diaria, si bien existen en el mercado otros medicamentos con la misma pauta de administración (Famciclovir)

8. ¿Cree Vd. que algún otro servicio clínico, unidad funcional o especialidad médica podría estar interesada en el manejo de este fármaco? ¿Cuál?. ¿Cree que la Comisión de Farmacia y Terapéutica podría contactar con alguien en especial para consultar sobre la inclusión del fármaco en nuestro hospital?

Todos aquellos que traten la patología infecciosa viral (Infecciosas, Hematología, Unidades de trasplantes, etc.); si bien, como se menciona en las el apartado de indicaciones, en la actualidad sólo está indicado en pacientes inmunocompetentes

B. EVIDENCIA SOBRE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.

EFICACIA Y SEGURIDAD

La Comisión de Farmacia y Terapéutica tiene la responsabilidad de seleccionar los medicamentos más eficaces y seguros en base a las mejores evidencias disponibles en la literatura, es decir ensayos clínicos controlados frente a la terapia estándar en cada momento o metanálisis de ensayos clínicos.

Excepcionalmente se admiten ensayos en los que el grupo control recibe placebo (fármacos para indicaciones no cubiertas por fármacos anteriores), u otro tipo de trabajos diferentes al ensayo clínico, (evaluación de problemas de seguridad, por ejemplo). Por ello le vamos a preguntar seguidamente sólo por los ensayos clínicos controlados frente a terapia estándar. Si desea incluir en el informe ensayos con otro diseño, deberá argumentar la evidencia que aportan.

9. Relacione seguidamente los ensayos clínicos en los que basa su solicitud y que considere de mayor calidad, seleccionando **sólo** aquellos que se hayan realizado en la indicación para la que Vd. solicita el medicamento.

Por favor, adjunte una fotocopia legible de cada uno de los trabajos.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Wassilew SW (2003)	Oral Brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpeszoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. Antiviral Res. 2003;59(1):49-56.
Wassilew SW (2003)	Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. Antiviral Res. 2003; 59 (1):57-60.

9.- Ahora le vamos a pedir que haga un pequeño resumen de la evidencia que arrojan los ensayos arriba mencionados. Para ello le rogamos que rellene la tabla que figura más abajo

TRATAMIENTO		RESULTADOS				Complicaciones/ reacciones adversas	
AUTOR, AÑO	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variables de resultados	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control		Diferencia absoluta de riesgo/ riesgo relativo
Wassilew SW (2003)	Brivudina 125 mg/día (1 dosis/día) durante 7 días	Aciclovir 800 mg/4h (5 dosis/día) durante 7 días	Principal: Tiempo hasta la última erupción vesicular (h) ± SD	13,7 ± 21,3	17,7 ± 29,5	1,13 (1,01-1,29) Dif 13%	No existen diferencias significativas en cuanto a la aparición de reacciones adversas en ambos grupos de tratamiento Brivudina: 23,0% Aciclovir: 21,9%.
	Pacientes Inmunocompetentes mayores de 18 años (n= 1227)			Los autores hacen un análisis parcial en mayores de 50 años sobre la variable principal concluyendo que en este grupo existe una diferencia de riesgo del 16 % a favor de Brivudina.			
Wassilew SW (2003)	Brivudina 125 mg/día (1 dosis/día) durante 7 días	Aciclovir 800 mg/4h (5 dosis/día) durante 7 días	Otras variables: como tiempo de formación de última costra, o desaparición de las misas mostraron diferencias no significativas. En cuanto al dolor asociado al Zoster las diferencias fueron no significativas en cuanto a duración y al empleo de analgésicos.	32,7%	43,5%	10,8% NNT: 9 pacientes	Otras variables analizadas como la media de duración del dolor o el modelo de dolor establecido no mostraron diferencia significativas.
	608 pacientes mayores de 50 años a los que se realizó un seguimiento telefónico por la preguntándoles por la aparición de algún tipo de dolor asociado a infección herpética. (los pacientes correspondían a los del ensayo anterior).						

10. ¿Existen otros trabajos que no cumplan los criterios anteriormente exigidos (no ensayos clínicos controlados, o ensayos para otras indicaciones distintas de la solicitada), pero que Vd. desee aportar por alguna razón?. Por favor, indique la cita, un breve resumen y la razón por la que considera que el trabajo es importante para la evaluación.

Tricot G y col. Oral bromovinyldeoxyuridine therapy for herpes simplex and varicella-zoster virus infections in severely immunosuppressed patients: a preliminary clinical trial. J Med Virol 1986; 18(1):11-20. (Abstract)

Estudio no comparativo, trata 25 pacientes con infección mucocutánea por herpes virus a dosis de 7,5 mg/kg/día dividida en tres dosis. Los pacientes presentan algún grado de inmunosupresión. En 23 de los pacientes se detuvo la progresión de la enfermedad en 1-2 días. Hubo fallo del tratamiento en 2 de los casos.

Wutzler P y col. Oral brivudin versus intravenous acyclovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients: a randomized double-blind trial. Antiviral Research 1995; 26: A302. (Abstract)

Estudio Randomizado, doble ciego, 48 pacientes randomizados a recibir Brivudina 125 mg/6 horas o Aciclovir 10 mg/kg IV /8 horas durante cinco días.

No se encontraron diferencias en cuanto a eficacia y seguridad. Se concluye la posibilidad de usar Brivudina como tratamiento ambulatorio de herpes zoster frente a Aciclovir IV.

11. Existe algún estudio sistemático que compare este fármaco con otras alternativas terapéuticas, como por ejemplo una revisión sistemática, un análisis de decisión o un metaanálisis?. Por favor, reseñe más abajo la cita bibliográfica y aporte una fotocopia.

✕ no.

EFFECTIVIDAD

12. ¿Cree Vd. que los resultados de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro Hospital? ¿Podría existir algún factor que condicionara la efectividad del tratamiento, como por ejemplo, disponibilidad de pruebas diagnósticas o de medidas de soporte de los enfermos, características clínicas o sociales diferentes de nuestros enfermos respecto a los de los ensayos clínicos, efectos de la curva de aprendizaje, etc.?

Los resultados son perfectamente trasladables a nuestro ámbito.

E. EVALUACIÓN ECONÓMICA

13. Para la indicación propuesta, y en el ámbito de su especialidad, por favor, especifique si Vd. cree que el nuevo fármaco:

Reemplazará parcialmente al tratamiento actual (algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual)

14. Estimación del número de pacientes/año en los que se utilizaría el medicamento en nuestro hospital.

No a lugar

15. ¿Existe algún estudio de evaluación económica, del tipo coste-efectividad, coste-utilidad, etc., para este fármaco?. Por favor, reseñe más abajo la cita bibliográfica y aporte una fotocopia.

no.

16. Coste total del tratamiento completo con el fármaco. (Si es de uso crónico, especificar el coste por mes, si la duración del tratamiento es muy variable, especificar el coste por día)

17. Coste del tratamiento estándar actual. Diferencias de coste absoluto

18. Estimación de posibles ahorros que puedan derivarse.

Fármaco	Coste 7 días tratamiento	Diferencia coste por tratamiento frente a referencia (Aciclovir)
Aciclovir 800 mg / 4 h (5 dosis)	109	-
Valaciclovir 1g / 8h	123,44	14,44
Famciclovir 750 mg / d	144,12	35,12
Brivudina 125 mg / d	126,43	17,43

El coste se ha calculado en base a las dosis utilizada en los ensayos clínicos en la indicación autorizada para los fármacos comparados. Se han utilizado los precios de referencia en el S.A.S.

CONCLUSIÓN

Brivudina es un nuevo antiviral que presenta pocos estudios de calidad. Los dos ensayos publicados presentan unas variables de resultado controvertidas en cuanto a significación clínica.

A los sumo, presenta igual eficacia (y seguridad que los fármacos utilizados en su comparación. No cabe duda que la menor experiencia clínica con brivudina hace no existan estudios de seguridad a largo plazo.

Presenta la ventaja de una sola administración diaria.

La Comisión de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía propone clasificar el fármaco en la categoría B-1: NO SE INCLUYE EN LA GFT.

Clasificación de las solicitudes

Las solicitudes se clasificarán según el procedimiento descrito en esta misma página y emitiendo una decisión según el cuadro de la página siguiente.

1. Una ausencia total de datos, o datos insuficientes en los apartados más importantes (preguntas 4, 5, 6, 7, 9, 12 y 13) pueden considerarse excluyente, dado que implica la ausencia de algún requisito fundamental y prácticamente obliga a desestimar la solicitud, incluyéndose en la **Categoría A-1**. Si la solicitud se considera relevante, la comisión podrá requerirle más información o las modificaciones necesarias para garantizar que se cumplen los requisitos básicos, y ser reevaluada.
 2. Una respuesta contradictoria entre las preguntas 3 y 4 conduce a una clasificación en la **Categoría A-2**
 3. Si la indicación para la que se solicita el fármaco es tratada de forma ambulatoria y el fármaco no es de Uso Hospitalario (pregunta 5), conduce a la **Categoría A-3**
 4. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detecta ausencia de ensayos clínicos, ensayos sin resultados clínicamente relevantes o con problemas metodológicos importantes, etc., se clasifica en **Categoría B-1**.
 5. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detectan ensayos clínicos de calidad en los que los que existen resultados clínicamente relevantes que informan de un peor perfil de eficacia/seguridad del nuevo fármaco frente a la alternativa actualmente existente en el hospital se clasifica en **Categoría B-2**.
 6. En el caso de que la información relativas a la eficacia, efectividad y seguridad proporcionada en el apartado B NO indique que el medicamento propuesto sea netamente superior que la alternativa, sino que los ensayos clínicos demostraron que son similares o fallaron en demostrar que son diferentes (el caso más frecuente), el nuevo fármaco se incluiría en la **Categoría C**, (es decir se trataría de fármacos equivalentes terapéuticos). El hecho de que la Comisión de Farmacia declare formalmente a estos fármacos equivalentes terapéuticos (**categoría C-2**), o no los declare (**categoría C-1**) dependerá de cada caso, de las costumbres consuetudinarias del hospital, de la tradición en uso y manejo de cada fármaco, y de las condiciones de mercado de ambos fármacos.
 7. Si el medicamento tiene ensayos clínicos en los que la eficacia, efectividad y seguridad presentan ventajas clínicas significativas frente a la alternativa terapéutica actualmente ofertada en el hospital se incluirá en la guía, retirando o no el fármaco alternativo. La clasificación en la **Categoría D**, o en la **Categoría E** dependerá de la existencia de subgrupos de pacientes que se beneficien más que otros de las mejoras del fármaco, de la necesidad de prevenir efectos adversos, de la necesidad de garantizar que el manejo se realizará por los clínicos más expertos, de adecuar que sólo las subpoblaciones de pacientes para las que el medicamento ha sido ensayado sean tratadas con el mismo, o cualesquiera otras circunstancias que aconsejen una restricción específica.
-

Teniendo en cuenta los criterios anteriores la Comisión de Farmacia y Terapéutica clasificará el fármaco en una de las siguientes categorías , figurando explícitamente en el acta de la sesión correspondiente.

A.- EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT (Guía Fármaco-Terapéutica) por ausencia de algunos requisitos básicos.	
	A-1.- NO ES POSIBLE LA EVALUCIÓN por información insuficiente de la solicitud A-2 .- NO SE INCLUYE EN LA GFT por solicitarse para una indicación no aprobada en España A-3 .- NO SE INCLUYE EN LA GFT por estar indicado en una patología que no se atiende desde la hospitalización o las unidades de día
B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por <i>insuficiente evidencia de su eficacia</i> comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital	
B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT porque la evidencia existente indica un <i>peor perfil de eficacia y/o seguridad</i> respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital	
<hr/>	
C-1.- El medicamento es de una <i>eficacia y seguridad comparable</i> a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, <i>no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad.</i> Por tanto NO SE INCLUYE EN LA GFT.	
C-2.- El medicamento es de una <i>eficacia y seguridad comparable</i> a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, <i>no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad.</i> Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.	
<hr/>	
D.- SE INCLUYE EN LA GFT <u>con</u> recomendaciones específicas.	
E.- SE INCLUYE EN LA GFT <u>sin</u> recomendaciones específicas.	