

**Guía para la toma de decisiones  
en la incorporación de medicamentos  
a la *Guía Farmacoterapéutica***

**(GINF)**

**VERSION: 1.2**

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

--	--	--

# PROPUESTA DE INCORPORACIÓN DE MEDICAMENTOS A LA GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA

## CUESTIONARIO DE SOLICITUD

### ***¿Qué es este cuestionario?***

Este cuestionario es el instrumento por el que se solicita la inclusión de un medicamento en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

La incorporación de medicamentos a la práctica asistencial tiene repercusiones clínicas, organizativas y económicas, y por tanto es necesario que venga precedida de una evaluación basada en criterios de evidencia. La evaluación final es responsabilidad de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, pero la puesta a disposición de la comisión de los datos pertinentes es responsabilidad del peticionario que es quien mejor conoce el fármaco en cuestión.

En este sentido, esta Guía se ha diseñado como un instrumento que facilite de forma ordenada la información que el peticionario debe recoger para que se produzca una evaluación con fundamento. El papel de los evaluadores, en este caso, consiste en ayudar al clínico a manejar el instrumento y coordinar las posibles solicitudes que existan sobre un mismo fármaco desde distintos ámbitos asistenciales.

Esta guía ha sido desarrollada a partir de la Guía para la Toma de Decisiones en la incorporación y Adquisición de Nuevas Tecnologías a los Centros de Andalucía, conocida como Guía GANT, elaborada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

### ***Recomendaciones de cumplimentación.***

1. Para cualquier aclaración, por favor dirigirse a:
2. El cuestionario está disponible en papel y en versión electrónica. Si se utiliza el papel, el espacio puede resultar insuficiente en algún apartado. En este caso, por favor incorpore la información adicional como anexos.
3. Es importante cumplimentar el cuestionario de la forma más completa y detallada posible y en un lenguaje fácilmente comprensible. La carencia de información puede impedir que se realice la evaluación de la solicitud de forma adecuada.
4. El cuestionario se ha diseñado para evaluar un medicamento tipo, por lo que puede que no sean aplicables algunas de las preguntas. Si lo cree oportuno hágalo constar en los apartados correspondientes.

5. Alguno de los términos empleados puede estar sujeto a varias interpretaciones o ser ambiguo. En caso de duda, utilice la definición operativa que considere más adecuada y especifíquelo como aclaraciones al final. Si usa abreviaturas, especifique su significado en la primera ocasión.
6. Alguno de los datos que se solicitan podría requerir un estudio más detallado o no estar disponible en el momento de cumplimentar el cuestionario. Hágalo constar así en un anexo, especificando una propuesta para obtener la información o realizar el estudio.

### Datos del evaluador

Nombre:

Puesto de trabajo:

Tfno:

Fax:

E-mail:

Fecha de cumplimentación:

Firma:

## A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

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

### CASPOFUNGINA (CAS)

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

- Caspofungin MSD 50 mg vial
- Caspofungin MSD 70 mg vial

Laboratorio Merck Sharp Dohme

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

- **Tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes adultos que son refractarios o intolerantes a la anfotericina B, formulaciones de lípidos de anfotericina B y/o itraconazol.**

La resistencia se define como la progresión de la enfermedad o la falta de mejoría después de un mínimo de 7 días de anteriores dosis terapéuticas de terapia antifúngica efectiva.

**NOTA:** En noviembre de 2002, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea del Medicamento dio la opinión positiva para la ampliación de las indicaciones de Caspofungin MSD: **tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos**. Esta indicación aún no ha sido aprobada, pero ante la inminente aprobación, se realiza la evaluación también en este informe.

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

❖ ... Hospitalización

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

... Ambulatoriamente. En este caso, ¿Es el fármaco de uso hospitalario?

SI

NO

Recordamos que la categoría de uso hospitalario figura en la ficha técnica del medicamento.

5. ¿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.

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) tiene varios protocolos clínicos en los que se incluyen el tratamiento de los pacientes con infecciones fúngicas (infecciones en el paciente neutropénico e infecciones en el paciente transplantado). Las indicaciones para las que se evalúa caspofungina en la actualidad se deben tratar según la SEIMC:

- Tratamiento de la **aspergilosis invasiva**.

Tratamiento inicial con terapia endovenosa de **anfotericina B deoxicolato (AB)** 1-1.25 mg/kg/día. Las **formulaciones lipídicas de anfotericina B** (liposomal o complejo lipídico) son tan eficaces como la AB, aunque su uso se asocia con menos reacciones infusionales, menor nefrotoxicidad y, probablemente, con menos infecciones fúngicas de brecha; en el tratamiento inicial de la aspergilosis invasiva se deben utilizar dosis máximas de estas formas lipídicas (5mg/kg). Este tratamiento debe continuar hasta la desaparición de los signos radiológicos o como mínimo hasta detener la progresión de la enfermedad y , posteriormente, continuar con **itraconazol** oral (10mg/kg/día) de 12 a 18 meses.

- Tratamiento de la **candidiasis invasiva en adultos**.

El tratamiento debe iniciarse con **AB** 0.5-1 mg/kg/día (o en sus **formas lipídicas**); una vez conocida la especie de *Candida spp.*, su sensibilidad a fluconazol si precisa y el paciente esté estable clínicamente, podrá cambiarse a tratamiento con **fluconazol**.

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

- Ha mostrado un 40.7% de respuesta en pacientes con aspergilosis invasiva refractarios o intolerantes a anfotericina B y/o itraconazol, campo donde existía cierto vacío terapéutico hasta el momento, a excepción de la reciente aprobación de voriconazol.
- Nueva línea de agentes antifúngicos con mecanismo de acción único, sin relación alguna con los mecanismos de otras familias de antifúngicos; esto sugiere la posibilidad de que pueda presentar cierta actividad antifúngica sinérgica con otros antifúngicos, sinergia que ya ha sido demostrada en estudios in vitro y en animales.
- No presenta resistencia cruzada con otras familias de antifúngicos.
- Perfil de toxicidad relativamente bueno, similar al fluconazol (según los datos de ensayos clínicos donde se comparan para el tratamiento de la candidiasis esofágica).
- Menor número de interacciones farmacológicas que los azoles; no es inhibidor de enzimas del citocromo P450 (CYP), ni inductor de otras sustancias vía CYP3A4.

7. ¿Qué desventajas o inconvenientes puede presentar respecto a las alternativas actualmente disponibles?

- Ausencia de formulación oral, e imposibilidad de obtenerla en un futuro debido a su gran tamaño molecular.
- Coste muy superior al tratamiento estándar actual. No hay estudios coste-efectividad publicados hasta el momento.
- Escasa penetración a nivel del SNC (eficacia no bien documentada en aspergilosis que alcancen el SNC).

8. ¿Cree que sería de interés conocer la opinión de alguien en especial sobre la inclusión del fármaco en la Guías Farmacoterapéutica?

- Hematólogos, Oncólogos e Infectólogos.

## 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.

- Hasta el momento no se han publicado ensayos clínicos controlados frente a placebo o anfotericina B (terapia estándar) para el tratamiento de la **aspergilosis invasiva**. La aprobación de esta indicación se basó en un estudio abierto no comparativo y no publicado aún (descrito en el punto 10).
- Para la **candidiasis sistémica** (indicación aún no aprobada), sí que hay publicado un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, controlado frente a la terapia estándar actual, anfotericina B (AB).

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

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Mora-Duarte J	Comparison of caspofungina and amphotericin B for invasive candidiasis. <i>N Engl J Med</i> 2002; 347 (25): 2020-29.



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

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		Variable principal de resultado	RESULTADOS			
	Pauta del tratamiento (CAS)	Pauta del control (AB)		Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta de riesgo/ riesgo relativo	Complicaciones/reacciones adversas
Mora-Duarte J 2002	Dosis de carga (primer día): 70 mg iv  Días siguientes: 50 mg iv/día	Neutropénicos 0.7-1 mg/kg/día  No neutropénicos 0.6-0.7 mg/kg/día	<b>Determinar si CAS es igual de efectiva que AB en el tratamiento de la candidiasis invasiva, con eficacia medida en términos de respuesta total (2) al final de la terapia iv.</b>  El estudio también incluyó “end points” de seguridad, incluyendo nefrotoxicidad.  <b>Criterio de no inferioridad:</b> se demuestra si los límites del intervalo de confianza del 95.6% para la diferencia entre los 2 tratamientos, incluyen al cero o el límite inferior no es menor de -20.0%. <b>Superioridad de CAS:</b> si el intervalo de confianza completo está por encima de 0.	<b>Primer grupo de análisis:</b> Población modificada con intención de tratar(3)  73.4%	<b>Primer grupo de análisis:</b> Población modificada con intención de tratar  61.7%	<b>11.7</b>  <b>12.7%*</b> (IC 95.6%, -0.7 a 26.0)  Demuestra la NO INFERIORIDAD de caspofungina  <b>*Estas diferencias son las aportadas en el EC y están ajustadas según estatus de neutropenia y APACHE II</b>	RAM más frecuentes de CAS: hipokalemia, fiebre, escalofríos, vómitos, flebitis.  Proporción de pacientes con efectos adversos mucho menor en grupo de CAS.  <b>Diferencia de efectos adversos</b>  <b>42.1% vs 75.2%</b> p=0.002 <b>a favor de CAS</b>  1. RAM relacionadas con infusión moderadas o severas: 0.9% vs 32% 2. <b>Nefrotoxicidad: 8.4% vs 24.8%</b> 3. Hipokalemia: 9.9% vs 23.4%
	Tratamiento iv mínimo 10 días(1)  Tratamiento antifúngico hasta 14 días después del último cultivo positivo			<b>Segundo grupo de análisis:</b> Población que cumplió los criterios especificados para la evaluación(4)  80.7%	<b>Segundo grupo de análisis:</b> Población que cumplió los criterios especificados para la evaluación  64.9%	<b>15.8</b>  <b>15.4%*</b> (IC 95.6%, 1.1 a 29.7)  Demuestra la SUPERIORIDAD de caspofungina	



(1) Tras 10 días de tratamiento iv, se evaluó la posibilidad de cambiar el tratamiento a fluconazol oral 400 mg/día.

(2) Respuesta total favorable: resolución de todos los signos y síntomas de infección por *Candida sp* y erradicación confirmada por cultivo (excepto en aquellos casos de no candidemia, donde hubiera evidencia clínica y radiológica de erradicación y no fuera necesario la confirmación por cultivo).

(3) Población modificada con intención de tratar: pacientes con diagnóstico documentado de candidiasis invasiva, que recibieron al menos 1 dosis.

(4) Población que cumplió los criterios especificados para la evaluación: pacientes incluidos en el grupo "modificado con intención de tratar", no terapia antifúngica concomitante, sin violaciones de protocolo que pudieran interferir en la evaluación de la eficacia, tratamiento al menos de 5 días con el antifúngico y con una evaluación adecuada al final del tratamiento.

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.

La aprobación de la caspofungina por la EMEA para la aspergilosis invasiva se realizó en base a un estudio abierto, no comparativo y aún no publicado. Este trabajo es de importancia para la evaluación del fármaco al ser el único disponible hasta el momento en el que apoyar dicha evaluación.

- Maertens J, Raad I, Sable CA, et al. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B (AMB), AMB lipid formulations, or azoles (abstract 1103). *Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada, p.371.*

En la siguiente tabla se resumen las características principales de este estudio.

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS				
	Pauta del tratamiento	Variable principal de resultado	Grupos de pacientes evaluables	Respuesta favorable	%de respuesta	Complicaciones/ reacciones adversas
Maertens J 2000	Dosis de carga día 1: 70 mg iv  Dosis días siguientes: 50 mg/día iv  Tratamiento hasta 28 días si fuera posible y al menos 7 días tras resolución de síntomas(1)	Respuesta favorable(2)	<b>Pacientes que recibieron al menos 1 dosis(3)</b>  Refractarios Intolerantes  Neutropénicos No neutropénicos	<b>22/54</b> (3 respuestas completas)  15/44 7/10  2/11 20/43	<b>40.7</b>  34.1 70  18.2 46.5	13.8% presentó $\geq 1$ RAM: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Vómitos</li> <li>• Complicaciones venosas asociadas a la infusión</li> </ul> La evaluación de la seguridad en el estudio resultó complicada debido a la gravedad de los pacientes

Se incluyeron 69 pacientes con infección documentada: aspergilosis extrapulmonar definida o aspergilosis pulmonar definida o probable; sólo se incluyeron a aquellos pacientes que habían sido refractarios o intolerantes a anfotericina B, formulaciones lipídicas de la misma o azoles.

(1) La duración media de tratamiento fueron 31.1 días (1-162 días).

(2) Respuesta favorable: se incluyó tanto la respuesta completa como la parcial.

(3) Pacientes incluidos en el análisis de eficacia: los que recibieron al menos 1 dosis de caspofungina, n= 54.

- La CMPM utilizó un **segundo estudio para la aprobación de caspofungina**. Se trata de un estudio comparativo con una cohorte histórica de pacientes con aspergilosis invasiva (206 pacientes en el periodo 1995-98), en el cual se intentó evaluar la tasa de respuesta que presentaron ante un segundo tratamiento antifúngico, tras haberse mostrado refractarios o intolerantes a un primer tratamiento antifúngico de elección. El objetivo era comparar la tasa de respuesta conseguida en estos pacientes con la observada en el estudio de caspofungina; los investigadores determinaron que sólo el 17% de los pacientes mostraron respuesta favorable al final de la terapia frente al 40.7% mostrado con caspofungina.

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.

- si.  
 no.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA

## EFFECTIVIDAD

12. ¿Cree Vd. que los resultados de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro ámbito? ¿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 se pueden trasladar a la atención habitual de 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 completamente al tratamiento actual.
- ❖ Reemplazará parcialmente al tratamiento actual (algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual)
- Se añadirá al tratamiento actual para la inmensa mayoría de los pacientes.
- Se añadirá al tratamiento actual para algunos subgrupos de pacientes.

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

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.

- sí.
- ❖ no.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA

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)

*Los precios aportados en estos apartados son los Precios Venta Laboratorio (P.V.L.) más 4% de IVA.*

Coste vial de 70 mg (día 1): 614.08 €

Cote vial 50 mg: 482.78 €

**Coste tratamiento/paciente: 482.78 €/día + 614.08 €**

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

FÁRMACO	DOSIS/DÍA	PACIENTE 70 kg	Nº VIALES	COSTE VIAL	COSTE PACIENTE/DÍA
Anfotericina B	1 mg/kg	70 mg	2 de 50 mg	2.49 €	<b>4.98 €</b>
Anfotericina B complejo lipídico	5 mg/kg	350 mg	4 de 100 mg	100.40 €	<b>401.6 €</b>
Anfotericina B liposomal	3 mg/kg	210 mg	5 de 50 mg	141.19 €	<b>705.95 €</b>
Fluconazol	400 mg	400 mg	4 de 100 mg	6.53 €	<b>26.12 €</b>

El coste por paciente/día de caspofungina es un valor claramente superior al de los tratamientos estándares, anfotericina B desoxicolato (aspergilosis y candidiasis) y fluconazol (candidiasis); se encuentra en un valor intermedio entre las formas complejo lipídico y liposomal de anfotericina B.

Diferencias absolutas de coste:

- Caspofungina vs anfotericina B: 477.8 €/paciente/día **más caro**.
- Caspofungina vs anfotericina B complejo lipídico: 81.18 €/paciente/día **más caro**.
- Caspofungina vs anfotericina B liposomal: 223.17 €/paciente/día **más barato**.
- Caspofungina vs fluconazol iv: 456.66 €/paciente/día **más caro**.

18. Estimación de posibles ahorros/costes adicionales que puedan derivarse.

## 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 de datos, o datos insuficientes en el apartado A (preguntas de la 1 a la 7) puede considerarse excluyente, dado que implica la ausencia de algún requisito fundamental y prácticamente obliga a desestimar la solicitud, incluyéndose en la **Categoría A-1**.
2. Si la indicación para la que se emplea el fármaco es tratada de forma ambulatoria y el fármaco no es de Uso Hospitalario (pregunta 5), conduce a la **Categoría A-3**
3. Si las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) no se pueden cumplimentar o no son satisfactorias, (por ejemplo ausencia de ensayos clínicos para esa indicación, resultados desfavorables respecto al estándar de tratamiento actual, ensayos sin resultados clínicamente relevantes o con problemas metodológicos importantes, etc.), se clasifica en **Categoría B**.
4. En el caso de que la información 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**.
5. Si el medicamento supera los requisitos anteriores, puede ser aconsejable su incorporación, con o sin modificaciones específicas, incluyéndose en la **Categoría D**, o en la **Categoría E**.

Teniendo en cuenta los criterios anteriores la Comisión de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía propone clasificar el fármaco en la categoría:

**RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS:**

**ASPERGILOSIS INVASIVA: 3ª línea, tras fracaso de Voriconazol y Anfotericina B convencional.**

A.- NO SE INCLUYE EN LA GFT (Guía Fármaco-Terapéutica) por ausencia de algunos requisitos básicos.

A-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT 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.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

C-1.- El medicamento, aunque puede ser de una eficacia comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas, NO SE INCLUYE EN LA GUÍA porque no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad ni de seguridad.

C-2.- El medicamento es de una eficacia comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas, y no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad. Por tanto SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPEUTICO a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

**D.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.**

E.- Existe suficiente información para SU INCLUSIÓN EN LA GFT sin recomendaciones específicas.