

**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.

IMATINIB

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

**Cápsula dura 100 mg. Envase 120 cápsulas
Novartis**

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 pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (bcr-abl), en su fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón α o en fase acelerada o en crisis blástica.

Tratamiento de pacientes con LMC, cromosoma Filadelfia positivo (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de 1ª línea el trasplante de médula ósea.

Tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) Positivos.

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.

**Interferón α sólo o en combinación citarabina
Trasplante de médula ósea a partir de un donante HLA- compatible**

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.

Fármaco de fácil y cómoda administración por vía oral

Perfil toxicológico aceptable

Activo en cuadros resistentes o de intolerancia al interferon alfa

Alto índice de respuesta citogenética y hematológica (respuesta hematológica más rápida)

Activo en la fase blástica y acelerada de la enfermedad

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

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

Hematólogos

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 estandar 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
O'Brien	Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnoses chronic-phase chronic myeloid leukemia.

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		RESULTADOS				Complicaciones/ reacciones adversas
	Pauta del tratamiento (*)	Pauta del control (*)	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta de riesgo/ riesgo relativo	
O'Brien 2003	Imatinib 400 mg/día. En circunstancias determinadas se aumentó hasta 400 mg/12 horas**	Interferon α 5.10 ⁶ U/m ² (dosis escalonadas según tolerancia) + citarabina (20 mg/ m ²)durante 10 días cada mes	Respuesta hematológica completa (RH) Respuesta citogenética mayor (RC) Completa Parcial Tasa de supervivencia libre de progresión a los: - 12 meses - 18 meses Tasa de supervivencia libre de progresión a fase acelerada o blástica a los: - 12 meses - 18 meses	95.3(93.2-96.9) 85.2 (81.9-88) 73.8(69.9-77.4) 11.4 (8.9-14.3)	55.5 (51.3-59.7)† 22.1 (18.7-25.8)† 8.5 (6.3-11.1)† 13.6 (10.8-16.7)		El 6% y el 25% de los pacientes del grupo del interferon se retiraron del estudio o pasaron al otro grupo por motivos de tolerabilidad, frente al 2% y 0.7% del grupo del imatinib. Los efectos adversos en el grupo del imatinib fueron generalmente de grado 1 (débil) ó 2 (moderado). Los más comunes: Edema superficial Nauseas Calambres musculares Rash La incidencia de efectos adversos graves (definidos como de grado 3-4) fue más alta en los pacientes del grupo del interferon: Fatiga, depresión, mialgias, artralgias, neutropenia y trombocitopenia

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

* Se permitió el cruce de un régimen a otro en los casos siguientes:

- No respuesta
- Pérdida de respuesta
- Aumento del recuento de leucocitos
- Intolerancia al tratamiento

** Pacientes que no tienen una respuesta hematológica completa a los 3 meses de tratamiento, o una respuesta citogenética menor a los 12 meses

F $p < 0.001$ cuando se compara con el grupo del imatinib.

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.

Son los estudios en los que se basaron para la autorización del medicamento.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA FASE AVANZADA, FASE ACELERADA, BLÁSTICA

Estudios Fase II multicéntricos, abiertos, no controlados, realizados con un elevado número de pacientes con LMC en fase avanzada de la enfermedad, crisis blástica o fase acelerada.

- **Kantarjian et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-52.**

Ensayo clínico realizado en 532 pacientes con **LMC** en los que previamente había fracasado el tratamiento con interferon + citarabina

Los datos de eficacia se refieren a los 454 pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de leucemia en fase crónica. Los resultados son similares cuando se hace el análisis por intención de tratar

- **Talpaz et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. Blood 2002;99:1928-37.**

Ensayo clínico realizado en 235 pacientes con LM en **fase acelerada** (en sólo 181 pacientes se confirmó el diagnóstico de fase acelerada). 77 pacientes iniciaron el tratamiento a dosis de 400 mg y el resto de 600 mg.

Los datos de eficacia se refieren a los 181 pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de fase acelerada de la enfermedad. Los datos son similares cuando se refieren a todos los pacientes.

En cuanto a la dosis, los pacientes a los que se les administró 600 mg presentaron mejores resultados que aquellos a los se les administró 400 mg, sin efectos relevantes sobre la toxicidad

- **Sawyers et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. Blood 2002;99:3530-39.**

Ensayo clínico realizado en 260 pacientes con LM en **fase blástica**. 37 pacientes iniciaron el tratamiento a dosis de 400 mg y el resto de 600 mg.

Los datos de eficacia se refieren a los 229 pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de fase blástica de la enfermedad. Los datos son similares cuando se refieren a todos los pacientes.

En cuanto a la dosis, los pacientes a los que se les administró 600 mg presentaron mejores resultados que aquellos a los se les administró 400 mg.

RESUMEN DATOS DE EFICACIA

	Fase crónica	Fase acelerada	Fase blástica
	% pacientes (IC 95%)		
R. Hematológica	95%	69%(61.8-75.7)	30.6%(24.7-37)
- Completa	95%	34%	7.9
- Sin evidencia de leucemia	--	12%	4.4
- Retorno a fase crónica	--	23%	18.3
R. Citogenética mayor	60%	24%(17.8-30.6)	16.2%(11.6-21.6)
- completa	41%	17%	7.4%
- parcial	19%	7%	8.7%
R. citogenética menor	5%	7%	1.7%
Tasa de supervivencia estimada a los			
- 12 meses	--	74%(68-81)	32%(25-38)
- 18 meses	95%	--	20%(15-27)
Tasa de supervivencia libre de progresión estimada a los			
- 12 meses	91.9(89.4-94.5)	59%	
- 18 meses	89 (86-92)		

GIST

Estudio Fase II multicéntrico, abierto, aleatorizado, no controlado, realizado con 147 pacientes con tumores GI estromales malignos, no operables o metastásicos (GIST).

➤ **Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N England J Med 2002;347:472-80**

La principal prueba de eficacia se basó en las tasas objetivas de respuesta. Se observaron respuestas parciales en el 53,7% de los pacientes (IC95% 45.3-62), el 27.9% (IC95% 20.8-35.9) lograron la estabilización de la enfermedad y la enfermedad progresó en el 13.6% de los pacientes.

En general el tratamiento fue bien tolerado, se observaron reacciones adversas graves (grado 3-4) en el 21,1% de los pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron hemorragias gastrointestinales o intraabdominales (aproximadamente en el 5% de los pacientes)

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.?

Si, se pueden trasladar a nuestro entorno

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.

Se trata de una medicación que se utiliza de forma ambulatoria.
La incidencia de LMC es de 1 caso/100.000 habitantes y año

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.

- ▶ si.
- no.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
	Guidance on use of imatinib for chronic Myeloid Leukaemia. NICE Technology appraisal Guidance- No 50

Análisis coste-efectividad Imatinib vs Hidroxiurea, no es muy útil ya que no se trata del tratamiento estándar de LMC

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)

Presentación y coste: Glivec cap 100 mg c/120. P.V.P: 2556.20 €

Dosis habitual 400 mg/día.
Coste mensual: 2556.20 €

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

Dosis habituales

- Interferon 5 Millones/m². (un paciente con una superficie corporal de 1.7 m², necesita 8.5 millones de unidades).
- Citarabina 20 mg/m² 10 días al mes

Presentaciones y coste (PVP)

- Intron A 10 M jeringas monodosis: 77.56 €
- Citarabina 100 mg vial: 5.27 €

Coste tratamiento mensual:

Interferon: 2327 €
Citarabina (10 días/mes): 52.7 €
Total: 2380 €

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

Al ser el tratamiento con imatinib oral, se ahorraría el tiempo de administración de medicación subcutánea

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:

Categoría A-3

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.