

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

(GINF)

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

**Comisión de Farmacia y Terapéutica
del Hospital _____**

PROPUESTA DE INCORPORACIÓN DE MEDICAMENTOS A LA GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DEL HOSPITAL

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 _____.

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. *[Incluir aquí las recomendaciones o condiciones de cumplimentación de cada Comisión de farmacia en la que se implante la guía de acuerdo al protocolo Normalizado de Trabajo que existan en cada centro]*

Datos del solicitante

Nombre:

Servicio:

Categoría profesional:

Su petición es:

- A título individual
- Ha sido consensuada en el seno de su servicio con otros compañeros
- Ha sido consensuada y además, tiene el visto bueno del Jefe de Servicio

Fecha de solicitud:

Firma:

A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

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

Imiquimod

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

Aldara® 5% crema sob 250 mg C/12 (cada sobre contiene 12.5 mg de Imiquimod).

Laboratorio: 3M España

Grupo Terapéutico: D06BB10 (Quimioterápicos para uso tópico. Antivirales)

Con receta médica

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 tópico de las verrugas genitales y perianales externas (condilomas acuminados) en pacientes adultos.

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

La misma.

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

- ... Hospitalización
- ... Hospitales/Unidades de día (o similar) Hospitalización domiciliaria
- ... **Ambulatoriamente**³. En este caso, ¿Es el fármaco de uso hospitalario?
 - SI
 - NO

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

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

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.

Cirugía, láser, electrocauterización, crioterapia, Ácido dicloroacético, Ácido Tricloroacético, Resina de podofilo (Podofilina), Interferón alfa (IFN α) intralesional, Podofilotoxona.

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.

A excepción del IFN intralesional, ninguno de los tratamientos anteriores ha sido evaluado en EECC controlados.

Tratamiento menos traumático y doloroso para el paciente.

Más cómodo y fácil de administrar para el paciente, puede hacerlo casa.

Menor porcentaje de reacciones adversas.

Menor incidencia de recurrencia de las verrugas.

A excepción del IFN intralesional, todos los tratamientos anteriores son citodestructivos (citotóxicos, antimicóticos o caústicos) o ablativos; por lo que no actúan sobre el agente viral.

Debido a su mecanismo de acción, estimula el sistema inmunitario del paciente.

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?

Dermatología

Ginecología

Unidad de Infecciosos

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
Edwards L	Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML. Self-administered topical 5% Imiquimod cream for external anogenital warts. Arch Dermatol 1998;34:25-30
Beutner KR	Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML & Douglas JM. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). J Am Acad Dermatol 1998;38:230-39
Beutner KR	Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF, Douglas JM, Spruance S, Owens ML et al. Imiquimod a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:789-94

Ejemplo:

Kaufman	Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestano is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advance breast cancer. Results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. J Clin Oncol 2000;18(7): 1399-411
---------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

No hay EECC controlados frente a terapia estándar (Podofilotoxina). Los EECC incluidos son controlados frente a placebo.

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				
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta riesgo/ riesgo relativo	Complicaciones/ reacciones adversas
Edwards L, 1998	Imiquimod (IM) 5%, 3 aplic/semana IM1%, 3 aplic/semana	Placebo, 3 aplic/semana	% pacientes con desaparición total de verrugas Variable secundaria: frecuencia y severidad de reacciones adversas.	IM 5%: 50% IM1%: 21%	11%	IM 5% vs control: 39 (diferencia significativa) IM 1% vs control: 10 (no diferencia significativa)	Más frecuentes con IM5%. Principalmente reacciones inflamatorias locales como eritema (67% IM5%, 25.8% IM1%, 24.2% Placebo) Otras: erosión, excoriación, edema, escaras. No hubo diferencias en la aparición de reacciones sistémicas (síntomas pseudogripales) entre los grupos.
Beutner KR, 1998	IM 5%, 3 aplic/semana	Placebo, 3 aplic/semana	% pacientes con desaparición total de verrugas Variable secundaria: frecuencia y severidad de reacciones adversas.	37%	0%	37% (diferencia significativa)	Más frecuentes con IM5% (hay diferencia significativa p<0.05). Picor (54.2%), eritema (33.3%), quemazón (31.3%), irritación (16.7%), sensación dolorosa (12.5%), ulceración (10.4%), erosión (10.4%) y

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.

- Gollnick H, Barasso R, Jappe U, Ward K, Eul A, Carey-Yard M et al. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS* 2001;12:22-28

Estudia la seguridad y eficacia de IM5% aplicado 3 veces por semana o diariamente en pacientes no circuncidados con verrugas en el prepucio. Es un estudio abierto con un total de 64 pacientes (34 IM5% 3 aplic/sem, 30 IM5% 1 aplic/día). Se evaluó el % de pacientes que presentaron al menos 1 reacción adversa (64.7% IM5% 3 aplic/sem vs 66.7% IM5% 1 aplic/día. No diferencia significativa) y la severidad de las mismas (8.8% IM5% 3 aplic/sem vs 30% IM5% 1 aplic/día. Hay diferencia significativa, $p=0.052$). En cuanto a la variable de eficacia (% pacientes con desaparición total de verrugas) no hubo diferencia significativa entre ambos grupos (61.8% IM5% 3 aplic/sem vs 56.7% IM5% 1 aplic/día). Las principales reacciones adversas fueron: quemazón, picor, irritación, eritema, erosión, edema, ulceración e induración, que se presentaron en ambos grupos. Los autores concluyen que IM5% es seguro y eficaz para tratar las verrugas genitales que aparezcan en el prepucio de personas no circuncidadas. Ya que una mayor frecuencia de administración no implica mayor eficacia pero sí un aumento en la severidad de las reacciones adversas, se concluye que la aplicación tres veces a la semana es preferible a la aplicación diaria.

Aunque la eficacia y seguridad de IM (frenta a placebo) se estudia en el apartado anterior, muchos de los pacientes incluidos en los trabajos estaban circuncidados. Este trabajo se centra en pacientes no circuncidados que, según la bibliografía, son más comunes en Europa que en América.

- Gilson RJC, Shupack JL, Friedman-Kien AE, Conant MA, Weber JN, Nayagam AT et al. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:2397-2404

Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo que estudia la seguridad de IM5% tópico en el tratamiento de verrugas anogenitales externas en pacientes VIH positivos. Los autores no encuentran diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a desaparición total de verrugas, pero sí ($p=0.013$) en cuanto a pacientes con reducción del área afectada $\geq 50\%$. La frecuencia y severidad de las reacciones adversas locales fueron mayores en el

grupo de tratamiento, aunque no se detectó diferencia significativa. Reacciones adversas: locales (eritema, erosión, ulceración, edema, induración, ...), sistémicas (diarrea, infección por herpes simple). Los autores concluyen que IM5% reduce el área afectada con una incidencia de reacciones adversa aceptable, por lo que IM5% puede ser útil en el tratamiento de las verrugas anogenitales externas en pacientes infectados por el VIH.

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.

No hay EECC controlados frente a terapia estándar (Podofilotoxina). Los EECC incluidos son controlados frente a placebo.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA

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 de los EECC podían trasladarse a nuestro ámbito, aunque hay que tener en cuenta que al paciente le debe quedar muy claro la forma de administración (La zona de aplicación debe estar limpia y seca. Aplicar la crema antes de acostarse, no aplicar apósitos ni ropa oclusiva. Dejar actuar durante las horas de sueño (6-10 h) y por la mañana lavar con agua y jabón).

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 nuestro hospital.

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

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 que aparecen en este apartado son PVP obtenidos de la Base de Datos del Medicamento (BOT) del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Aldara® C/12 sob = 91.41 €

Aldara® 1 sob = 7.6175 €

3 aplic/semana hasta desaparición de las verrugas o un máximo de 16 semanas.

3 aplic/semana=3 sob/semana=3 x 7.6175 €=22.8525 €/semana

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

Podofilotoxina 0.15% crema T 5 g (Wartec[®]) = 21.96 €

Para calcular el coste, se considera que 1 aplicación de crema de podofilotoxina se corresponde con 1 aplicación de crema de IM5%. Esto es, para realizar 1 aplicación de Wartec[®] se necesitan 250 mg de crema.

2 aplic/día x 3 días a la semana durante un máximo de 4 semanas.

1 aplic = 250 mg de crema

2 aplic/día x 3 días = 6 aplic/semana = 6 x 250 mg/semana = 1500 mg/semana = 6.588 €/semana

Diferencias de coste absoluto:

22.8525 €/semana – 6.588 €/semana = **16.2645 €/semana**

18. Estimación de posibles ahorros que puedan derivarse.

Principalmente de tiempo: tiempo de trabajo del personal sanitario y tiempo ahorrado al paciente que no tiene que desplazarse a un centro hospitalario.

Ahorro de material usado en consulta o en quirófano según la técnica usada para tratar las verrugas (material de cirugía, de crioterapia, láser, IFN, ...).

F. CONCLUSIÓN

La Comisión de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía decide clasificar el fármaco en la **categoría 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.**

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 benefician 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.	