

**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 evaluador**

Nombre: Esther Márquez Saavedra  
Servicio: Farmacia, Hospital de Valme  
Categoría profesional: Residente R4

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.

### LEVOSIMENDAN

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

SIMDAX® 2.5 mg/ml, 1 vial 5 ml.  
Comercializada por Abbott Laboratorios.

3. Indicaciones aprobadas oficialmente en España<sup>1</sup>. Recuerde que las indicaciones aprobadas figuran en la ficha técnica del medicamento, que está incluida obligatoriamente en toda información comercial.

Tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca (IC) crónica grave. Sólo se debe utilizar como terapia añadida en situaciones en las que la terapia convencional con, por ejemplo, diuréticos, IECA y digitálicos no es suficiente y cuando es necesario soporte inotrópico.

4. Indicación (indicaciones) para las que se solicita en nuestro hospital.<sup>2</sup>

Tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca congestiva grave.

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

❖ ... Hospitalización

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

... Ambulatoriamente<sup>3</sup>. 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.

---

<sup>1</sup> 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**.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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

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.

Tras realizar una revisión bibliográfica sobre las recomendaciones actuales en el tratamiento de la descompensación de la IC aguda, se seleccionó como guía de referencia la guía de práctica clínica aprobada por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva y publicada en el año 2005: Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 (4): 389-429.

Tratamiento de la IC aguda: los agentes inotrópicos están indicados cuando hay hipoperfusión periférica (hipotensión, función renal disminuida) con o sin congestión o edema de pulmón resistente a los diuréticos y vasodilatadores a dosis óptima. Actualmente, el inotrópico intravenoso de elección es la **DOBUTAMINA**.

La dobutamina se administra en perfusión continua. Por lo general, el tratamiento se inicia a un ritmo de infusión de 2-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , sin necesidad de dosis de carga. El ritmo de infusión se puede modificar de forma progresiva según los síntomas, la respuesta diurética o el control hemodinámico. Sus acciones hemodinámicas son proporcionales a la dosis, pudiendo aumentar la dosis hasta 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

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.
- Pertenece a una nueva familia de fármacos inotrópicos llamados “sensibilizadores de calcio”, que presentan un doble mecanismo de acción diferente al del resto de inotrópicos intravenosos disponibles. Este doble mecanismo les confiere por un lado una acción inotrópica positiva y por otro, una acción vasodilatadora a nivel coronario, pulmonar y sistémico. La particularidad más importante en cuanto a su actividad inotrópica es, que consigue aumentar la contractilidad del miocardio **sin incrementar la demanda de oxígeno del mismo**, algo importante en la IC con componente isquémico.
  - **Eficacia clínica:** a corto plazo es capaz de mejorar de forma rápida y significativa los principales parámetros hemodinámicos (gasto cardíaco, presión capilar pulmonar de enclavamiento, presión arterial media y resistencia periférica total) en comparación con placebo y dobutamina.
  - Los ensayos clínicos disponibles hasta el momento no han sido diseñados para evaluar como objetivo principal el efecto del fármaco sobre la morbimortalidad de estos pacientes; sin embargo, sí ha sido medido como objetivo secundario o de seguridad, demostrando un beneficio de levosimendan respecto a placebo o dobutamina en mortalidad o empeoramiento de la IC a 1 y 6 meses. Por ello, estos datos deben evaluarse con cautela, esperando próximos ensayos clínicos adecuadamente diseñados para evaluar morbimortalidad como objetivo principal.
  - Presenta un **bajo efecto arritmogénico**, en contraposición a otros inotrópicos iv.

- **No presenta taquifilaxia.** Aunque la duración de la infusión actualmente recomendada es de 24 h, los estudios realizados con infusiones de 48 h y 7 días de duración han demostrado que el fármaco no presenta taquifilaxia.
  - **No requiere suspender** por completo el tratamiento **β-bloqueante** en estos pacientes. Los β-bloqueantes forman parte del tratamiento estándar de la IC congestiva. Estos fármacos atenúan los efectos hemodinámicos de la dobutamina, pudiendo ser ésta inefectiva en pacientes que han recibido β-bloqueantes. Por el contrario, levosimendan no presenta interacciones farmacológicas con los β-bloqueantes, incluso el aumento de la contractilidad producido por levosimendan podría estar potenciado por ellos.
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?

El único servicio que utilizará este fármaco será el de Medicina Intensiva.

## 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
Follath F	Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen k, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet 2002; 360: 196-202.
Moiseyev VS	Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. Eur Heart J 2002; 23: 1422-32.

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 de riesgo/ riesgo relativo	Complicaciones/ reacciones adversas
Follath, F 2002	<p><b>Levosimendan (L)</b> (n=103)</p> <p>Dosis carga iv: 24 µg/kg en 10 min</p> <p>+</p> <p>Dosis de mantenimiento: infusión continua 0,1-0,2 µg/kg/min, durante 24h.</p>	<p><b>Dobutamina (D)</b> (n=100)</p> <p>No dosis de carga.</p>	<p>• <b>Objetivo principal:</b> Porcentaje de pacientes con incremento <math>\geq</math> 30% del gasto cardiaco y reducción <math>\geq</math> 25% (4 mmHg) en la presión capilar pulmonar, tras la infusión durante 24h.</p> <p>• <b>Objetivos secundarios:</b> Mediana de nº de días vivo, fuera del hospital y sin necesidad de medicación iv durante el primer mes.</p> <p>Mortalidad por cualquier causa a los 31 (análisis prospectivo)</p> <p>Y a los 180 días (análisis retrospectivo al final del estudio).</p>	<p>28%</p> <p>No aportan resultados a 31 días.</p> <p>8/103 8%</p> <p>27/103 26%</p>	<p>15%</p> <p>--</p> <p>17/100 17%</p> <p>38/100 38%</p>	<p><b>Hazard ratio 1,9</b> (IC95% 1,1-3,3) p=0,022</p> <p>RAR 13,2% (IC95% 2 a 24,3%)</p> <p>--</p> <p>HR 0,43 (IC95% 0,18-1,00) p=0,049</p> <p>RAR -9,2% (IC -0,2 a -18,2%) NNT = 11 (IC95% -6 a -500)</p> <p>HR 0,57 (IC95% 0,34-0,95) p=0,029</p> <p>RAR -11,8% (IC 1,0 a -24,5%) NNT = 9 (IC95% -5 a 101)</p>	<p>No diferencias significativas en el total de efectos adversos: L 47% vs D 42%, p= 0.88</p> <p>Angina, dolor de pecho o isquemia miocárdica más frecuente significativamente en grupo D: D= 7 vs L= 0, p=0.013.</p> <p>Alteraciones del ritmo cardíaco significativamente más frecuente en grupo D: D= 13 vs L= 4, p= 0.023</p> <p>Disminución significativa de hemoglobina, potasio y creatinina sérica en grupo L.</p>

Los datos sin sombreado son los resultados originales del ensayo clínico.

Los que aparecen sombreados han sido calculados por nosotros mediante el programa CASPe.

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		
Moiseyev VS, 2002	Levosimendan (L), 4 regímenes de dosificación (n=402)  Dosis de carga iv (Dc) en 10min + Dosis de mantenimiento (Dm) en infusión continua de 5h 50min de duración.  • <b>Grupo 1 (n=103)</b> Dc: 6 µg/kg Dm: 0,1 µg/kg/min  • <b>Grupo 2 (n=100)</b> Dc: 12 µg/kg Dm: 0,2 µg/kg/min  • <b>Grupo 3 (n=99)</b> Dc: 24 µg/kg Dm: 0,2 µg/kg/min  • <b>Grupo 4 (n=100)</b> Dc: 24 µg/kg Dm: 0,4 µg/kg/min	Placebo (n=102)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Objetivo principal:</b> Porcentaje de pacientes con hipotensión o isquemia clínicamente significativa.</li> <li>• <b>Objetivos secundarios:</b> Riesgo combinado de muerte o agravamiento de la IC durante las primeras 6 y 24 h tras el comienzo de la infusión.</li> </ul> Muerte por cualquier causa a los 14 días (análisis prospectivo)  y a los 180 días (análisis retrospectivo al final del estudio, no incluido en los objetivos iniciales).	<b>13,4%</b>  6 horas 2,0%  24 horas 4,0%	<b>10,8%</b>  6 horas 5,9%  24 horas 8,8%	<b>n.s.</b> (p=0,456)  6 h, p=0,033 RAR -3,9% (IC 0,9 a - 8,7%)  24h, p=0,044 RAR -4,8% (IC 1,09 a -10,7%)  p=0,031  RAR -7,9% (IC 0,4 a - 16,2%) <b>NNT = 13</b> (IC95% -7 a 251)  p=0,053 n.s. RAR -8,7% (IC 1,2 a - 18,6%)	No diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos entre los pacientes que recibieron L y el grupo placebo durante el periodo de infusión de 6 h, ni en las primeras 24 h tras el inicio de la infusión.  6 horas: L 23,4% vs P 17,6% p= 0,233 24 horas: L 29,4% vs P 26,5% p=0,625  El grupo L presentó de forma significativa mayor frecuencia de taquicardia sinusal respecto al placebo, especialmente el grupo de mayor dosis de L (grupo 4).  El grupo placebo presentó de forma significativa mayor porcentaje de pacientes con ruptura miocárdica que el grupo de tratamiento.	

Los datos sin sombreado son los resultados originales del ensayo clínico.

Los que aparecen sombreados han sido calculados por nosotros mediante el programa CASPe.





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.

No hay otros trabajos.

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 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.?

En general los resultados de los ensayos clínicos son trasladables a los pacientes habituales de nuestros hospitales. Sin embargo, hay dos puntos importantes en estos ensayos que habría que tener en cuenta al interpretar los resultados e intentar trasladarlos a todos los grupos de pacientes con los que nos encontramos en la práctica clínica habitual.

- Muchos de los pacientes de nuestro medio que ingresan por una descompensación de su IC crónica no requieren fármacos inotrópicos para su estabilización a corto plazo. Por otro lado, la mayoría de los que sí necesitan inotrópicos, que son los se encuentran severamente descompensados, en **situación de shock cardiogénico** (hipotensión arterial sistólica < 90 mmHg más de 30 min y, signos de hipoperfusión tisular y disfunción de órganos vitales), no han sido incluidos en los ensayos clínicos de levosimendan. En todos los estudios realizados con este fármaco se han excluidos los pacientes con tensiones arteriales sistólicas menores de 85-90 mmHg, por lo que, la seguridad del fármaco no puede ser extrapolada a este amplio grupo de pacientes. Por tanto, en el caso en el que se incluyera en la Guía Farmacoterapéutica el fármaco deberíamos tener en cuenta que, dado que la seguridad y eficacia de

levosimendan no ha sido demostrada en pacientes con tensiones arteriales sistólicas menores de 90 mmHg, la utilización en este grupo de enfermos debería estar restringida o contraindicada.

- En el único ensayo clínico comparativo con dobutamina (terapia estándar actualmente), la dosis de este fármaco empleada fue 5 µg/kg/min durante 24 h, con posibilidad de doblar la dosis a las 2 h si no se obtenía una respuesta adecuada. Esta **pauta no es la empleada en la práctica clínica diaria**, donde se administran dosis más altas, muy variables en función de la respuesta clínica (hasta 20-25 µg/kg/min) y durante un tiempo mucho más prolongado. Por lo tanto, aunque se compara con el fármaco de elección actualmente, no se realiza una comparación con las pautas realmente utilizadas en la práctica clínica diaria.

## 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.

Una media de 4-5 pacientes al año en una Unidad de Críticos con 14 camas.

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
Cleland JGF	Cleland JGF, Takala A, Apajasalo M, Zethraeus N, Kobelt G. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output Herat failure: an análisis based on the international LIDO trial. Eur J Heart Fail 2003; 5: 101-8.

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 12,5 mg/5ml: 696,54 €

Las dosis es la aprobada en la ficha técnica y empleada en el ensayo comparativo con dobutamina.

Peso paciente (kg)	Dosis de carga 12-24 µg/kg (mg)	Dosis infusión de 24h 0,1- 0,2 µg/kg/min (mg)	Número de viales a utilizar en total	Coste del tratamiento completo (€)
70	0,84 - 1,68	10,08 - 20,16	1/2	<b>696,5 - 1393,1</b>
80	0,96 - 1,92	11,52 - 23,04	2	<b>1393,1</b>
90	1,0 - 2,1	12,96 - 25,92	2/3	<b>1393,1 - 2089,6</b>

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

- Coste del tratamiento estándar actual

Coste ampolla de dobutamina 250 mg/20ml (envase clínico): 4,18 €

En el único ensayo clínico comparativo de levosimendan con dobutamina, la dosis de ésta última fue 5 µg/kg/min, pudiendo doblar la dosis si no se obtenía respuesta. Se han seleccionado estas dosis para comparar el coste con levosimendan.

Peso paciente (Kg)	Dosis infusión de 24h a 5-10 µg/kg/min (mg)	Número de ampollas a utilizar en total	Coste del tratamiento completo (€)
70	504 - 1008	3/5	<b>12,5 - 20,9</b>
80	576 - 1152	3/5	<b>12,5 - 20,9</b>
90	648 - 1296	3/6	<b>12,5 - 25,1</b>

- Diferencias de coste absoluto (24 horas de tratamiento)

Peso paciente (Kg)	Levosimendan coste tratamiento 24h (€)	Dobutamina coste tratamiento 24h (€)	Diferencias de coste absoluto del tratamiento de 24 h (€)
70	<b>696,5 - 1393,1</b>	<b>12,5 - 20,9</b>	<b>684,0 - 1372,2</b>
80	<b>1393,1</b>	<b>12,5 - 20,9</b>	<b>1380,6 - 1372,2</b>
90	<b>1393,1 - 2089,6</b>	<b>12,5 - 25,1</b>	<b>1380,6 - 2064,5</b>

- Coste eficacia incremental

Para hacer estos cálculos hemos utilizado los resultados del único ensayo clínico controlado de levosimendan con la pauta estándar (dobutamina), estudio LIDO.

Dosis de levosimendan (paciente 70kg): pauta de la ficha técnica y estudio LIDO.

Dosis de dobutamina (paciente 70kg): pauta utilizada en el estudio LIDO.

	NNT	Diferencias de coste absoluto del tratamiento de 24 h (€)	Diferencia de coste X NNT
Mortalidad a 31 días	11 (IC95% -6 a -500)	684,0 - 1372,2	8208,0 - 16466,4 € (4104,0 – 686100,0€)
Mortalidad a 180 días	9 (IC95% -5 a 101)	684,0 - 1372,2	6156,0 - 12349,8 € (3420,0 – 138592,2€)

Teniendo en cuenta sólo el coste de los fármacos:

- Si consideramos la mortalidad a los 31 días: el coste diferencial estaría entre 8208,0 - 16466,4 € (con un intervalo de confianza muy amplio 4104,0 – 686100,0 €) para conseguir una vida ganada.
- Si consideramos la mortalidad a los 180 días: el coste diferencial estaría entre 6156,0 - 12349,8 € (con un intervalo de confianza muy amplio 3420,0 – 138592,2 €) para conseguir una vida ganada.

18. Estimación de posibles ahorros que puedan derivarse.

No aplicable

## F. CONCLUSIÓN

- Levosimendan sólo ha demostrado en un ECC conseguir mejoría estadísticamente significativa en los parámetros hemodinámicos a las 24h tras la infusión del fármaco respecto a la terapia estándar actual.
- Estos resultados beneficiosos proceden del único ECC frente a la terapia estándar (estudio LIDO). Este ECC presenta deficiencias en el diseño importantes, que demuestran una baja calidad del mismo:
  - Pequeño tamaño de muestra.
  - La pauta del fármaco estándar no es la utilizada en la práctica clínica. A pesar de que el comparador empleado en el ensayo clínico es el fármaco de elección en la actualidad (dobutamina), las pautas utilizadas no son las idóneas puesto que no coinciden con las de la práctica clínica diaria. En nuestros hospitales se emplean dosis superiores y durante un periodo de tiempo más prolongado.
  - No evalúan morbimortalidad como objetivo primario, sino como objetivo secundario o de seguridad.

- Los resultados de morbilidad a 180 días proceden de un análisis retrospectivo que realizan una vez finalizado el estudio.
- Los resultados de reducción de mortalidad a 31 y 180 días obtenidos en este ECC deben ser tratados con cautela, puesto que el estudio no estaba diseñado para demostrar diferencias en mortalidad. Por otro lado, cuando hemos realizado los cálculos estadísticos en términos de reducción de riesgo absoluto (RAR) y NNT con sus correspondientes IC95%, los resultados no son tan favorables para levosimendan:
  - Los IC95% del NNT son muy amplios tanto en mortalidad a 31 como a 180 días.
  - La significación estadística desaparece en mortalidad a 180 días: el IC95% de la RAR atraviesa el 0 y el IC95% del NNT cambia de signo y, por tanto, el NNT es compatible con un valor infinito.
- En el otro EC de fase III publicado (RUSSLAN) el comparador es placebo y está diseñado para evaluar seguridad, por tanto, los resultados que aportan de morbilidad a 31 y 180 días tienen también una validez relativa. Además, en el análisis estadístico realizado por nosotros, de nuevo desaparece la significación estadística (el IC95% de la RAR atraviesa el 0), en este caso para los datos de mortalidad tanto a 31 como a 180 días.
- En nuestros hospitales, los pacientes excluidos de ambos EC, como es el caso de aquellos que tienen presiones arteriales sistólicas < 85-90 mmHg, son los pacientes en los que con mayor frecuencia se recurre a la utilización de inotrópicos iv. Sin embargo, los EC de levosimendan excluyen a este grupo de pacientes. Levosimendan, como consecuencia de su efecto vasodilatador, produce hipotensión con mayor frecuencia que la dobutamina; probablemente, el grupo de pacientes con tensiones arteriales sistólicas bajas haya sido excluido por su mayor riesgo en caso de aparición de este efecto adverso. Por ello, la seguridad del fármaco no se debe extrapolar a este importante grupo de pacientes que no se incluyó en los EC. Así, en el caso en el que se aprobara la inclusión del fármaco en la Guía Farmacoterapéutica, se debería contraindicar su uso en este grupo de individuos hasta que no haya datos publicados de seguridad en ellos.

Es necesario la realización de nuevos ECC donde se empleen las pautas estándares utilizadas en la práctica clínica diaria y que estén adecuadamente diseñados para evaluar objetivos primarios de mayor significación clínica como son estancia en UCI, estancia hospitalaria y/o mortalidad.

La Comisión de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía decide clasificar el fármaco en la **categoría D, SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas: balance eficacia/seguridad no determinado en pacientes que presentan shock cardiogénico.**

## 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 *insuficiente evidencia de su eficacia* 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 *peor perfil de eficacia y/o seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital**

---

**C-1.- El medicamento es de una *eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad.***

**Por tanto NO SE INCLUYE EN LA GFT.**

**C-2.- El medicamento es de una *eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *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 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.**

---

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

**E.- SE INCLUYE EN LA GFT sin recomendaciones específicas.**