

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Versión completa de la revista en www.sefh.es y www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com

Editoriales

187 Evaluación del sesgo de género en la revista Farmacia Hospitalaria 2016-2018

Juan Pablo Ordovás Baines, Teresa Bermejo Vicedo

189 Farmacia hospitalaria y Medicina Intensiva: una alianza necesaria

María Cruz Martín-Delgado, Miguel Ángel Calleja-Hernández

Original

191 Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales

María Fernández-Prada, Carmen Martínez-Ortega, Lara Hidalgo-Peña, Clara Álvarez-Vázquez, Rodrigo Aguirre-del Pino, Ismael Huerta-González

Originales breves

197 Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora

Marta Guerra-Prado, María Adelina Olmo-Revuelto, Miguel Ángel Catalá-Pindado

200 Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología CMO

María de Gracia Cantillana-Suárez, Mercedes Manzano-García, María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo

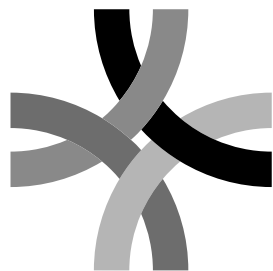
Artículo especial

204 Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados

Juan Carlos del Río-Valencia, Rocío Asensi-Díez, Lorenzo Villalobos-Torres, Ana Clopés-Estela, M.ª Dolores Fraga-Fuentes

212 Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Miguel Unda-Urzáiz, Jose María Alonso-Herreros, Jesus María Fernández-Gómez, Marisa Gaspar-Carreño, Jose Manuel Cozar-Olmos, Ana Cristina Cercós Uletí, en representación del Grupo de Trabajo de Medicamentos Peligrosos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

FUNDADA EN 1977 POR LA JUNTA DIRECTIVA DE LA S.E.F.H.



Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo
Hospital Ramon y Cajal. Madrid
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
mgorgas@vhebron.net

Responsable Área Publicaciones de la S.E.F.H.

Dña. Ana Lozano Blázquez

Farmacia Hospitalaria es una revista bimestral (6 números al año), dirigida a los profesionales especialistas en farmacia hospitalaria. Desde 1977 es el órgano de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y publica artículos que tengan relación con algún aspecto de la farmacoterapia o del desarrollo profesional de la especialidad a la que la representa y que le sean remitidos en idioma español o inglés.

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

- Bases de datos bibliográficas: CINHALL, EMBASE Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Español de Ciencia Y Tecnología (ICyT), Índice Médico Español (IME), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), MEDLINE, REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), Scopus.
- Colecciones de revistas: Dialnet, Latindex, Medes, Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Cuadro estadísticas SJR

<http://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21811&tip=sid&clean=0>

Normas de publicación de la revista: http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp



Farmacia
HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Dirección postal

Consejo editor
Revista Farmacia Hospitalaria
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
C/ Serrano n. 40 2º Dcha.
28001 Madrid (España)

Soporte editorial

Grupo Aula Médica S.L.
C/ Gandía, 1 - Local 9-A
28007 Madrid (España)

Contacto principal

Secretaría del consejo editor de Farmacia Hospitalaria
farmhosp@sefh.es

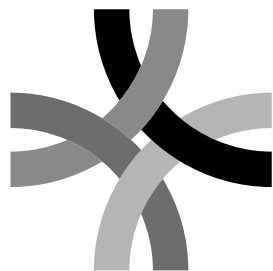
Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

SVP: 20-12-R-CM

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

Tesorero

D. Javier García Pellicer

Secretaria

Dña. María Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

D. Pablo de la Cruz Murie

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Canarias

D. Fernando Gutiérrez Nicolás

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufategui

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. M. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Ana Ortega Eslava

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

D. Juan Carlos Valenzuela Gámez

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. Garbiñe Lizeaga Cundin

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Principado de Asturias

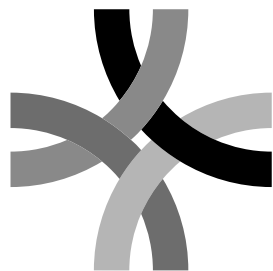
Dña. Cristina Calzón Blanco

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

Vocal de Residentes

D. Manuel Murillo Izquierdo



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
España
mgorgas@vhebron.net

Comité editorial

Ana Álvarez Díaz
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
aalvarezd@salud.madrid.org

Carlos Codina Jane
Hospital Clinic. Barcelona
España
ccodina@clinic.ub.es

Olga Delgado Sánchez
Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca
España
olga.delgado@ssib.es

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital de Urduliz - Alfredo Espinosa. OSI Uribe.
Urduliz. Bizkaia
España

mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

Eduardo López Briz
Hospital Universitario y Politécnico la Fe.
Valencia
España
lopez_edubri@gva.es

Luis Margusino Framiñan
Hospital Universitario. A Coruña
España
Luis.Margusino.Framinan@sergas.es

M.º Estela Moreno Martínez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España

mmorenoma@santpau.cat

Juan Pablo Ordovás Baines
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia
España
ordovas_jua@gva.es

M.º José Otero López
Hospital Universitario Salamanca.
Salamanca
España
mjotero@telefonica.net

Eva Delgado Silveira
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
eva.delgado@salud.madrid.org

Bernardo Santos Ramos
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Servicio Andaluz de Salud. Sevilla
España
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

Comité científico

Francisco Javier Blanco García
Hospital Universitario. A Coruña
España
fblagar@sergas.es

Gerardo Cajaraville
Fundación Onkologikoa.
San Sebastián
España
gcajaraville@onkologikoa.org

Ángel Carracedo Álvarez
Fundación Pública Gallega
de Medicina Genómica.
Galicia
España
angel.carracedo@usc.es

William W. Churchill
Brigham Health.
Boston. Massachusetts
Estados Unidos
wchurchill@partners.org

Pilar Garrido López
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
pilargarrido@gmail.com

Matthew C. Grissinger
Institute for Safe Medication Practice.
Horsham
Estados Unidos
mgrissinger@ismp.org

Juan Carlos Izpisua Belmonte
Salk Institute for Biological Studies.
La Jolla. California
Estados Unidos
belmonte@salk.edu

M. Antonia Mangués Bafalluy
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España
mmangués@santpau.es

Santiago Moreno Guillén
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
smguillen@salud.madrid.org

Mirko Petrovic
Ghent University. Gent
Bélgica
mirko.petrovic@ugent.be

Marcela Rousseau
Asociación Argentina de
Farmacéuticos de Hospital.
Argentina
rousseau.marcela@gmail.com

Jesús Rodríguez Baño
Hospital Virgen del Rocío.
Sevilla
España
jesusb@us.es

María Sanjurjo Sáez
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid
España
maria.sanjurjo@salud.madrid.org

Anthony Sinclair
Birmingham Children's Hospital.
Birmingham
Inglaterra
anthony.Sinclair@bch.nhs.uk

Derek Stewart
Robert Gordon University. Aberdeen
Escocia
d.stewart@rgu.ac.uk

Paul Szumita
Brigham and Women's Hospital.
Boston. Massachusetts
Estados Unidos
pszumita@bwh.harvard.edu

INFORMACIÓN PARA AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA

NUEVAS NORMAS DE PUBLICACIÓN MAYO 2017

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español y en inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa. Los artículos originales, originales breves y las revisiones recibidos en español serán traducidos al inglés y se publicarán en ambas lenguas.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar la no aceptación del trabajo.

Igualmente, la falta de adherencia de los trabajos presentados a las instrucciones recogidas en este documento causará la devolución del trabajo a sus autores para que subsanen las deficiencias encontradas antes de proseguir con el proceso editorial.

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista. Deben respetarse los principios éticos referentes a la autoría de trabajos y conflicto de intereses.

Todos los manuscritos serán evaluados por el comité editorial de la Revista y se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares» por revisores expertos designados por los editores. El comité editorial remitirá a los autores el informe anónimo de los revisores. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los autores deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente, si procede, se realizará una segunda evaluación del trabajo antes de emitir la decisión final sobre aceptación o no del manuscrito. En caso de que el trabajo sea publicable, se confirmará la aceptación del mismo. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los autores.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de Farmacia Hospitalaria y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los autores ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. Para ello, se adjuntará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema *online* de gestión de manuscritos, <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/index>. El comité editorial de Farmacia Hospitalaria podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno.

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de opinión. Incluye comentarios sobre artículos originales publicados en el mismo número de la revista, sobre temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general o sobre temas que recientemente hayan sido objeto de controversia o cambios significativos. Se harán por encargo del Comité editorial o previa solicitud de los autores interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el Director de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria. Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los lectores una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de las mismas características que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

Revisión. Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad acerca de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria.

Artículos especiales. Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los autores. Pueden ser documentos de consenso, documentos elaborados por los grupos de trabajo de la SEFH o conjuntamente con otras sociedades científicas, guías clínicas, etc. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede serán enviados a revisores externos.

Casos clínicos. Trabajos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso. Su estructura responderá al esquema introducción, descripción del caso y discusión.

Cartas al director. Se recogerán en esta sección:

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior. Si la carta hace referencia a un artículo publicado recientemente en la revista, se enviará al autor del mismo para que ejerza su derecho a réplica, si lo considera oportuno.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto máximo	Tablas y figuras máximo	Referencias máximo	Número de autores máximo
Editoriales	---	1.500 palabras		15	2
Originales	Estructurado 250 palabras	3.000 palabras	4	30	6
Originales breves	Estructurado 150 palabras	1.500 palabras	2	15	4
Revisión	Estructurado 250 palabras	5.500 palabras	6	100	4
Especiales	250 palabras	5.500 palabras	6	30	6
Casos clínicos	---	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	---	600 palabras	1	5	4

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

Farmacia Hospitalaria publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona angloparlante y, en todo caso, ha de incluir tanto un resumen en español como en inglés.

El texto debe presentarse en formato Word con letra de tamaño 12 ppi de cuerpo, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere. Las unidades de medida se expresarán en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separarán de las unidades mediante una coma y los millares se indicarán mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (decimales mediante un punto y millares con una coma).

Recomendaciones para la publicación

Farmacia Hospitalaria se adhiere a los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas» elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su edición más actual, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/>

Para la publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se deberán seguir las directrices promulgadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; texto disponible en: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf>

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://dare.uvu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Para la redacción de manuscritos sobre ensayos clínicos, indicar que se han seguido todas las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir las siguientes guías:

- Guía STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) para la publicación de estudios observacionales (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>
- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: <http://www.stard-statement.org/>
- PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>

Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio Web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria: <http://www.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/index>, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

- *Primer documento*, que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- *Segundo documento* con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura)
- Figuras.

En el sistema de envío online se encontrarán instrucciones más detalladas.

Proceso de revisión: Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, tanto las sugeridas por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Constará de la siguiente información:

- Título del trabajo en español e inglés. Debe describir adecuadamente el contenido del trabajo y ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). Se deben evitar los acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.

- Autores y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondientes. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los autores. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.

- Los autores deben definir su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.

- Autor responsable del manuscrito y dirección

- Autor para la correspondencia: nombre y dos apellidos, dirección postal, correo electrónico y número de teléfono. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

- Número total de palabras de los resúmenes (español e inglés) y del manuscrito (excluyendo título, resumen, palabras clave, tablas, figuras y bibliografía).

- Carta de presentación: Dirigida al Director de Farmacia Hospitalaria, con la firma y DNI de todos los autores, en la que solicite la valoración del trabajo para su publicación en Farmacia Hospitalaria.

- La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista acerca de su clasificación.

- Una breve explicación de cuál es su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo

- La declaración explícita de que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.

- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial cuando el trabajo haya sido aceptado para publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material.

- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para autores y las responsabilidades éticas y, entre ellas, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado no poseer conflicto de intereses.

- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el Director de Farmacia Hospitalaria.

- *Declaración de autoría:* En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada uno/una de los autores/as, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que las autorías deben basarse en la contribución sustancial, que debe darse simultáneamente a:

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.

- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.

- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, por ejemplo, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El autor responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla, para no incurrir en fraude científico.

En aquellos trabajos de consenso, multicéntricos, en los que hayan participado un número de autores superior al límite establecido en la revista, se podrá considerar la autoría colectiva. En este caso, se incluirá el nombre de los seis primeros autores, seguido del nombre que represente al Grupo o Proyecto. Los seis primeros autores aparecerán publicados en la cabecera del artículo, el resto se relacionarán como anexo, indicando su contribución de autoría.

Los autores se harán constar tanto en la primera página del título como en el apartado "Cesión de derechos" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío del trabajo, la declaración de que han leído y aprobado el manuscrito y que se cumplen los requisitos para la autoría. http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

- **Financiación:** Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».
- **Agradecimientos:** Se expresarán a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo (contribuciones que no justifican la inclusión como autor). Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.
- **Conflicto de interés:** Todos los artículos que se envíen a Farmacia Hospitalaria deben contener una declaración de los posibles conflictos de interés de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de interés pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los autores, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. El Director podrá requerir a los autores que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial y se cumplimentará en el apartado "Financiación y conflicto de intereses" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>
- Deberá indicarse si el trabajo ha sido previamente presentado a algún congreso o reunión científica. Opcionalmente si ha obtenido algún premio o mención.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Con el fin de facilitar la valoración anónima de todos los trabajos se recomienda no incluir, ni en esta página ni en el texto, datos que identifiquen a los autores o la procedencia del trabajo.

- **Resumen:** En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés, con la única excepción de las editoriales, casos clínicos y las cartas al director, que en el caso de que lo incluyan, este también deberá ser en español e inglés (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) describir los mismos objetivos y resultados esenciales del artículo; 3) no incluir materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no utilizar abreviaturas.
- **Palabras clave:** Debajo del resumen se incluirán de cinco a ocho palabras clave, en español y en inglés, que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. La única excepción serán las editoriales y cartas al director que pueden o no llevarlo, pero si lo tienen deberá ser en español e inglés.
- Las palabras clave deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings (MeSH)* propuestos por la U.S. *National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
- **Abstract y keywords:** Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración y orden.
- **Aportación a la literatura científica:** En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los lectores una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

Describir en un párrafo de 100 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.

Añadir un segundo párrafo (también de 100 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general.

- **Introducción:** Será lo más breve y concreta posible y ha de redactarse con la intención de ubicar al lector en el estado actual del tema estudiado, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo o su justificación.
- **Métodos:** Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, intervenciones realizadas, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.
 - Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes que finalizaron el estudio.En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Debe mencionarse la autorización del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica si procede. Además, se deben especificar de forma breve las normas éticas seguidas por los investigadores, al margen de la información que se facilite en el apartado "Responsabilidades éticas" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

- **Resultados:** Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Se presentarán de forma descriptiva, concisa y clara, sin realizar interpretaciones de los mismos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Deberán incluirse los indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de p). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.
- **Discusión:** Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Deben desarrollarse los siguientes aspectos:
 - Los hallazgos más relevantes.
 - La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
 - El significado y la aplicación práctica de los resultados.
 - La opinión sobre el tema de los propios autores.
 - Las limitaciones o problemas metodológicos que pudieran existir y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
 - Las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.
 - Si se finaliza este apartado con alguna/s conclusiones, estas deben derivarse exclusivamente del estudio.En los originales breves y casos clínicos la discusión debe ser corta y limitada a aspectos destacables del trabajo y no una revisión de la literatura. Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

- **Tablas:** Se presentarán en hojas aparte que incluirán:
 - Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
 - Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
 - Una sola tabla por hoja.
 - Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página de Farmacia Hospitalaria. En el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
 - Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

• **Figuras:** Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Es preferible presentarlas en dos dimensiones, con el fondo en blanco y con diferentes tonalidades de grises o tramas para distinguir entre los grupos ya que se publicaran siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos independiente de las tablas.

• **Bibliografía:** La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, tablas o figuras, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito. Se procurará el empleo de referencias recientes, además de aquellas consideradas relevantes en el tema abordado. Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónico debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Incluir el DOI siempre que se disponga de él.

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la US National Library of Medicine, página Web de consulta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se pondrá el nombre completo de la revista, sin abreviar

A continuación, pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado.

Ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado:

1. Artículo original o revisión:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen (número): página inicial-página final [sin repetir las decenas, centenas, etc.]

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp*. 2014;38(5):398-404. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmati E, Vázquez A, et al; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2014;38(5):389-97. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

2. Artículo original o revisión en suplemento:

- Monje-Agudo P, Borrego-Izquierdo Y, Robustillo-Cortés MA, Jiménez-Galán R, Calvo-Cidoncha E, Morillo-Verdugo R. Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria: Proyecto EVASAF. *Farm Hosp*. 2013;37(Supl 1):S1-7.

3. Artículos pendientes de publicación:

- Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñeiro-Corales G, Crespo-Diaz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp*. (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

4. Libros y monografías:

Autor/es. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
- Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

5. Capítulo de libro:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

6. Informe científico o técnico:

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: organismo, agencia editora o patrocinadora; año.

- Codex Alimentarius Commission, joint FAO/WHO food standards programme, twenty-seventh session. Report of the tenth session of the codex committee on meat hygiene. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO); 2004. ALINORM 04/27/16.

7. Tesis doctoral:

Autor. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Provenza Bernal N. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral. Barcelona: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Barcelona; 2014.

8. Documentos legales:

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número, (fecha de publicación).

- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales. Boletín Oficial del Estado, nº 65, (16 de marzo de 2001).

9. Material electrónico

Artículo original o revisión de revista digital:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista [revista en Internet]. Año [fecha de consulta]; volumen (número): página inicial-página final [sin repetir las decenas, centenas, etc.]*. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

*En caso de no tener paginado se indica el número aproximado de pantallas

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: http://www.sefh.es/th/141_pdf002vol38n5.pdf
- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: http://www.sefh.es/th/141_pdf002vol38n5.pdf

Monografía en Internet:

Autor/es. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Delgado O, Genua MI, Ibarra O, Morillo R, coordinadores. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [citado 6/11/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf

Página Web:

Autor/es. Título de la página [página Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Health & Human Services. NIH US National Library of Medicine [página Web]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 10/10/1993 [20/10/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/>

Base de datos en Internet:

Institución/autor. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- US National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [Base de datos en Internet]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 01/09/1999 [08/09/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>

OBLIGACIONES DEL AUTOR

Responsabilidades éticas

Todos los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/> y en Farmacia Hospitalaria) y cumplimentarán y enviarán el documento de responsabilidades, acuerdo de publicación y cesión de derechos (disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual) http://www.aulamedica.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités éticos de investigación clínica (CEIC) y confirmar que se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

El autor es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo, como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario, y que el estudio ha sido aprobado por el CEIC. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

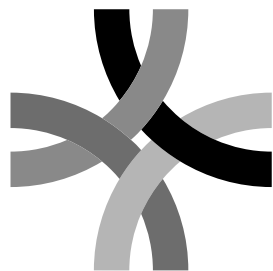
Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

Obtención de permisos

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material. También puede que sea necesario pedir permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.

Protección de datos

Los datos de carácter personal que se solicitan van a ser tratados en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo redactado por Vd. en la revista Farm Hosp. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo Vd. autoriza expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista Farm Hosp en los resúmenes anuales publicados por la SEFH en su página web <http://www.sefh.es> con la finalidad de que se conozca la autoría del artículo y de que los lectores se puedan comunicar con Vd.



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Sumario

Volumen 42. Número 5.
Septiembre-Octubre 2018

Editoriales

187 Evaluación del sesgo de género en la revista Farmacia Hospitalaria 2016-2018

Juan Pablo Ordovás Baines, Teresa Bermejo Vicedo

189 Farmacia hospitalaria y Medicina Intensiva:
una alianza necesaria

María Cruz Martín-Delgado, Miguel Ángel Calleja-Hernández

Original

191 Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales

María Fernández-Prada, Carmen Martínez-Ortega, Lara Hidalgo-Peña, Clara Álvarez-Vázquez, Rodrigo Aguirre-del Pino, Ismael Huerta-González

Originales breves

197 Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora

Marta Guerra-Prado, María Adelina Olmo-Revuelto, Miguel Ángel Catalá-Pindado

200 Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología CMO

María de Gracia Cantillana-Suárez, Mercedes Manzano-García, María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo

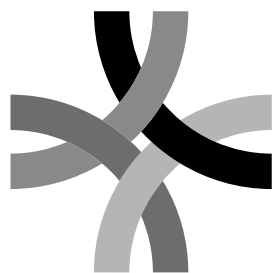
Artículos especiales

204 Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados

Juan Carlos del Río-Valencia, Rocío Asensi-Díez, Lorenzo Villalobos-Torres, Ana Clopés-Estela, M.º Dolores Fraga-Fuentes

212 Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Miguel Unda-Urzáiz, Jose María Alonso-Herreros, Jesus Maria Fernández-Gómez, Marisa Gaspar-Carreño, Jose Manuel Cozar-Olmos, Ana Cristina Cercós Lleti, en representación del Grupo de Trabajo de Medicamentos Peligrosos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Contents

Volume 42. Number 5.
September-October 2018

Editorials

187 Assessment of Gender Bias in the *Farmacia Hospitalaria*
Journal 2016-2018

Juan Pablo Ordovás Baines, Teresa Bermejo Vicedo

189 Hospital Pharmacy and Critical Care Medicine:
a necessary alliance

María Cruz Martín-Delgado, Miguel Ángel Calleja-Hernández

Original

191 Adverse reactions associated with meningococcal group B
vaccine (4CMenB) in adults in special situations

*María Fernández-Prada, Carmen Martínez-Ortega, Lara Hidalgo-Peña,
Clara Álvarez-Vázquez, Rodrigo Aguirre-del Pino, Ismael Huerta-González*

Brief originals

197 Prevalence of medication-related problems in complex chronic
patients and opportunities for improvement

*Marta Guerra-Prado, María Adelina Olmo-Revuelto,
Miguel Ángel Catalá-Pindado*

200 Evaluation of HIV+ patients experience with pharmaceutical
care based on AMO-methodology

*María de Gracia Cantillana-Suárez, Mercedes Manzano-García,
María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo*

Special articles

204 Economic evaluation of the GENESIS-SEFH report of olaratumab
with doxorubicin in soft tissue sarcoma in advanced stages

*Juan Carlos del Río-Valencia, Rocío Asensi-Díez, Lorenzo Villalobos-Torres,
Ana Clopés-Estela, M.ª Dolores Fraga-Fuentes*

212 Review of evidence on handling hazardous drugs and Products
in Urology Services; consensus document between the Spanish
Urology Association and the Spanish Society of Health-System
Pharmacists

*Miguel Unda-Urzáiz, Jose María Alonso-Herreros, Jesus Maria Fernández-Gómez,
Marisa Gaspar-Carreño, Jose Manuel Cozar-Olmos, Ana Cristina Cercós Lleti,
en representación del Grupo de Trabajo de Medicamentos Peligrosos de la
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*

Cómo citar este artículo:

Ordovals Baines JP, Bermejo Vicedo T. Evaluación del sesgo de género en la revista Farmacia Hospitalaria 2016-2018. Farm Hosp. 2018;42(5):187-188.

**EDITORIAL**

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación del sesgo de género en la revista Farmacia Hospitalaria 2016-2018

Assessment of Gender Bias in the Farmacia Hospitalaria Journal 2016-2018

Juan Pablo Ordovás Baines¹, Teresa Bermejo Vicedo²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Ramon y Cajal, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Juan Pablo Ordovás Baines.
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Dr. Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90.
46017 Valencia, España.

Correo electrónico:
ordovas_jua@gva.es

Recibido el 14 de julio de 2018;
aceptado el 21 de julio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11128

El *sesgo de género* en Medicina alude generalmente a un olvido involuntario pero sistemático de mujeres u hombres, a prejuicios estereotipados sobre la salud, comportamiento, experiencias, necesidades, deseos, etc., de hombres y mujeres, o al olvido de cuestiones relevantes de género para temas sanitarios¹. En el ámbito editorial y de las publicaciones científicas, se ha identificado el fenómeno de *segregación jerárquica*. Pese a la tendencia creciente de mujeres posgraduadas en puestos de trabajo relacionadas con la ciencia, se observa una disparidad de género a medida que se eleva el nivel académico², y esto puede reflejarse en la producción científica publicada.

Muchas revistas científicas se han planteado esta cuestión³⁻⁶ dado que heredar el sesgo de género existente en la sociedad contemporánea supone, sin duda, perder parte del talento, creatividad y sensibilidad que las mujeres aportan en cualquier colectivo, además de ser injusto². Lamentablemente, todavía persiste el sesgo de género en el mundo científico biomédico¹.

La investigación social sobre las desigualdades de género en nuestro país se ha incrementado en los últimos años, y la difusión de sus resultados ha conseguido avances notables en nuestra sociedad. Sin embargo, en el mundo científico la situación todavía deja mucho que desear. En la profesión farmacéutica, se continúa observando un significativo sesgo de género en posiciones de liderazgo científico⁷. El análisis de este fenómeno no ha sido frecuente por parte de las sociedades científicas en nuestro país. Así, por ejemplo, en el excelente informe sobre la situación de los servicios de Farmacia en España realizado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)⁸, no aparecen datos de personal facultativo desglosados por sexo.

La deseable *equidad de género* supone un equilibrio en el que ninguno de ambos sexos se beneficie de manera injusta en detrimento del otro. Pero este equilibrio objetivo no tiene que ser siempre del 50%, depende de la

situación de partida del colectivo profesional de base. Aplicar el porcentaje de mujeres existente en la población general española –cercano al 50%– a subpoblaciones concretas puede suponer, en ocasiones, un importante sesgo. Por ello, nos ha parecido necesario en primer lugar conocer qué porcentaje de farmacéuticos de hospital son mujeres. Así, según la base de datos de socios de la SEFH⁹, las mujeres alcanzan el 72,4% del total de los 3.252 socios numerarios, porcentaje similar al de mujeres farmacéuticas colegiadas en España en 2017 (71,6%)¹⁰. La profesión farmacéutica está actualmente dominada por mujeres, no siendo nuestro país una anécdota en este sentido. En Canadá, por ejemplo, más del 75% de los profesionales farmacéuticos que trabajan en el entorno hospitalario son mujeres⁷. En cualquier caso, es importante destacar que las cifras de farmacéuticas y farmacéuticos de hospital encontradas en España, implican que el equilibrio de género, en cualquier aspecto relacionado con este colectivo, debe referenciarse sobre este porcentaje basal encontrado (72,4%), y no sobre el 50%.

Se ha demostrado también, que las mujeres están infrarrepresentadas en los procesos *peer-review*, en los que los editores de ambos sexos operan con una sustancial preferencia por su correspondiente género (homofilia)¹¹.

Para valorar el posible sesgo de género en la revista *Farmacia Hospitalaria* en este sentido se han analizado tres ámbitos de la misma: autores, revisores y editores.

Se han revisado los números de la revista publicados desde 2016 hasta el número cuatro de 2018, incluyéndose los artículos originales (86), los originales breves (8), las revisiones (10), los artículos especiales (5) y las comunicaciones cortas (2). Se analizó el sexo del total de autores, de los primeros y últimos firmantes (habitualmente denominados en el entorno editorial como “*senior authors*”), y de los autores de correspondencia. Asimismo, se ha analizado de forma diferenciada la autoría de los editoriales publicados en el periodo de estudio, registrándose el sexo tanto del total de autores como de los primeros autores.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Se analizaron 111 artículos y 10 editoriales, con un total de 617 y 22 autores firmantes respectivamente. En la tabla 1 se recogen los datos resultantes de la revisión efectuada sobre sesgo de género para autores.

El mayor sesgo de género se observa entre los autores firmantes de editoriales, seguido de los primeros autores de las mismas y de los últimos autores de artículos. Sin embargo, en cuanto a primeros autores de artículos no se observa un sesgo significativo.

Es habitual que el primer autor (PA) de un artículo sea el que mayor aportación realiza a una publicación científica (en muchas ocasiones, solo los tres primeros son tenidos en consideración como mérito académico), mientras que el último autor (UA) suele reflejar la figura del tutor o director, independientemente de su aportación al estudio. Se ha analizado la combinación PA-UA, en función del sexo de los firmantes, y sorprendentemente la mayoría de los artículos presentaron PA femenino y UA masculino (36%); el segundo escenario más frecuente en este sentido fue tanto PA como UA femenino (32%); el tercero, PA hombre y UA mujer (18%), y finalmente el cuarto ambos autores masculinos (14%).

Por otra parte, del total de los 129 revisores activos de la revista en junio de 2018, 73 (56,6%) eran mujeres. Ello implica un sesgo de género de 15,8% de acuerdo con los valores de referencia adoptados.

También se ha evaluado la composición del Comité Editorial de la revista en los últimos tres cambios realizados desde 2013, encontrando que el sesgo de género ha disminuido progresivamente, pasando del 22% en el primer periodo estudiado al 11% en la actualidad.

De acuerdo con los datos de la presente revisión, en la revista *Farmacia Hospitalaria* existen signos de sesgo de género similares a los que habitualmente se registran en nuestro entorno socio-cultural, observándose un marcado sesgo jerárquico de género masculino.

Por otra parte si bien los resultados sobre el total de autores y primeros autores de artículos reflejan un reparto de sexo prácticamente equitativo, se ha encontrado una marcada tendencia al sesgo masculino en los últimos autores (*senior authors*). Ello puede entenderse como una sobrerrepresentación de género masculino en posiciones de mayor liderazgo profesional, al igual que en el caso de la autoría de editoriales.

Bibliografía

- Hamberg K. Gender bias in medicine. *Women's Health*. 2008;4(3):237-43. DOI: 10.2217/174550574.3.237
- Potvin DA, Burdfield-Steel E, Potvin JM, Heap SM. Diversity begets diversity: A global perspective on gender equality in scientific society leadership. *PLoS ONE* 2018 [revista en Internet, citado 19/7/2018]; 13(5): e0197280. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197280>
- Gilbert JR, Williams ES, Lundberg GD. Is There Gender Bias in JAMA's Peer Review Process?. *JAMA*. 1994;272:139-42. DOI: 10.1001/jama.1994.03520020065018
- Jagsi R, Tarbell NJ, Henault LE, Chang Y, Hylek EM. The Representation of Women on the Editorial Boards of Major Medical Journals: A 35-Year Perspective. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):544-8. DOI: 10.1001/archinte.168.5.544
- Galley HF, Colvin LA. Next on the agenda: gender. *Br J Anaesth*. 2013; 111(2):139-42. DOI: 10.1093/bja/aef133
- Editorial. The gender imbalance in scientific publishing is still pervasive. *Nature*. 2017;541(25):435-6. DOI: 10.1038/541435b
- Janzen D, Fitzpatrick K, Jensen K, Suveges L. Women in pharmacy: A preliminary study of the attitudes and beliefs of pharmacy students. *Can Pharm J (Ott)*. 2013;146(2):109-16. DOI: 10.1177/1715163513481323.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Informe 2015. Sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, Recursos y Actividad [monografía en Internet]. Madrid: SEFH; 2016 [citado 19/7/2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [página Web]. Madrid: SEFH [citado 8/7/2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/directorio-socios.php>
- Instituto Nacional de Estadística. España. INEbase. Profesionales sanitarios colegiados por sexo [base de datos en Internet, consultado 19 julio 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p416/serie/10/&file=s02001.px>
- Helmer M, Schottdorf M, Neef A, Battaglia D. Gender bias in scholarly peer Review. *eLife* 2017;6:e21718. DOI: 10.7554/eLife.21718

Tabla 1. Sexo de los autores de los artículos de *Farmacia Hospitalaria*

		Número de artículos: 111		
		n	%	Sesgo (%) ^a
Total de autores	Hombres	211	32,2	
	Mujeres	406	65,8	-6,6
Primer autor	Hombres	35	31,5	
	Mujeres	76	68,5	-3,9
Último autor	Hombres	55	49,5	
	Mujeres	56	50,5	-21,9
Autor correspondencia	Hombres	39	35,1	
	Mujeres	72	64,9	-7,5
Editoriales (total autores)	Hombres	12	54,5	
	Mujeres	10	45,5	-26,9
Editoriales (primer autor)	Hombres	5	50,0	
	Mujeres	5	50,0	-22,4

^aDiferencia entre el porcentaje de mujeres encontrado y el porcentaje de mujeres entre los socios de la SEFH (72,4%).

La normativa actual en nuestro país recomienda la paridad en los órganos de representación social, habitualmente establecida como una horquilla entre 60-40% de ambos sexos, pero debe ser interpretada con precaución en colectivos en los que existe de base un significativo desequilibrio de género, como puede ser en la Farmacia Hospitalaria. Se han publicado recomendaciones para mejorar las situaciones de sesgo de género en las sociedades científicas y en sus publicaciones, que pueden contribuir a rectificar los sesgos detectados en nuestra revista². Esperamos que nuestras lectoras (y lectores) encuentren la presente revisión como un motivo de reflexión que permita en un futuro evitar desequilibrios de género en el ámbito de las publicaciones científicas.

How to cite this article:

Ordovás Baines JP, Bermejo Vicedo T. Assessment of Gender Bias in the Farmacia Hospitalaria Journal 2016-2018. Farm Hosp. 2018;42(5):187-188.

**EDITORIAL**

Bilingual edition english/spanish

Assessment of Gender Bias in the Farmacia Hospitalaria Journal 2016-2018

Evaluación del sesgo de género en la revista Farmacia Hospitalaria 2016-2018

Juan Pablo Ordovás Baines¹, Teresa Bermejo Vicedo²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Ramon y Cajal, Madrid, España.

Author of correspondence

Juan Pablo Ordovás Baines.
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Dr. Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90.
46017 Valencia, España.

Correo electrónico:
ordovas_jua@gva.es

Recibido el 14 de julio de 2018;
aceptado el 21 de julio de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11128

Gender bias in the field of medicine generally refers to the involuntary but systematic exclusion of women or men, stereotyped prejudices concerning their health, behaviour, experience, needs, desires, and so on, or the neglect of gender issues that are relevant to health care¹. The phenomenon of *hierarchical segregation* has been identified in editorial settings and in scientific publications. Despite increasing numbers of postgraduate women working in the field of science, gender inequality still remains as they rise through academic levels² and such inequality is also reflected in scientific publications.

Many scientific journals have pondered this issue³⁻⁶, given that inheriting the gender imbalance that pervades contemporary societies, apart from being unjust, also entails losing part of the talent, creativity, and sensitivity women bring to any collective². Unfortunately, gender bias is still present in the biomedical setting¹.

In recent years, there has been an increase in social research on gender inequality in Spain. Its results have reached the general public, facilitating striking advances in Spanish society. However, the situation in the scientific community leaves much to be desired. In the setting of pharmacy, there is still significant gender imbalance in positions of scientific leadership⁷. Scientific societies in Spain have rarely investigated this phenomenon. For example, the outstanding report on the situation of hospital pharmacy services in Spain by the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH)⁸ does not provide gender-disaggregated data on health care professionals.

The desired aim of *gender equity* is to strike a balance in which neither gender is unjustly benefited to the detriment of the other. However, this objective balance does not always need to be set at 50%, because it depends on the starting point of the professional collective in question. Applying the general percentage of women in the Spanish population (around 50%) to specific subpopulations may sometimes lead to severe bias. Thus, we deter-

mined the percentage of female hospital pharmacists. The SEFH database⁹ shows that 72.4% of its 3252 permanent members are women. This percentage is similar to that of female pharmacists registered in Spain in 2017 (71.6%)¹⁰. The pharmaceutical profession is currently dominated by women, and Spain is not an exception to this trend. In Canada, for example, more than 75% of the pharmacists working in hospitals are women⁷. Therefore, it is important to point out that the baseline figure of 72.4% should be used, and not 50%, to investigate any aspect of gender inequality in the collective of pharmacists and hospital pharmacists in Spain.

Evidence has also been found for the underrepresentation of women in peer-review processes, given that editors of both sexes have a substantial bias toward their own gender (homophily)¹¹.

To assess possible gender bias in the journal *Farmacia Hospitalaria*, we analysed three areas: authors, referees, and editors.

We reviewed issues from 2016 to issue 4, 2018, including original articles (86), brief originals (8), reviews (10), special articles (5), and brief communications (2) and determined the gender of all authors, the first authors (FA), and the last authors (LA) (usually called "senior authors" in the publishing setting), and corresponding authors. A differential analysis was conducted of the authorship of the editorials published in the study period, recording the gender of all authors and FAs.

We analysed 111 articles and 10 editorials that involved 617 and 22 authors, respectively. Table 1 shows the results of the review of gender inequality between authors.

The highest level of gender inequality was observed between the authors of editorials, followed by FAs of editorials and LAs of articles. However, we did not find any significant gender inequality between the FAs of articles.

Typically, FAs of articles make the greatest contribution to a scientific publication (in many cases, only the first three authors are considered in



relation to academic merit), whereas LAs are typically tutors or directors, regardless of their actual contribution to the study. We studied the FA-LA combination according to their gender and obtained somewhat surprising results. The FA-LA distribution across articles was as follows: Female FA and male LA (36%); female FA and LA (32%); male FA and female LA (18%); and male FA and LA (14%).

Furthermore, of the 129 active referees of the journal in June 2018, 73 (56.6%) were women. According to the reference values used, this result suggests a gender bias of 15.8%.

We also studied the composition of the editorial board of the journal during its last three changes since 2013. Gender imbalance gradually decreased from 22% in the initial study period to 11% in 2018.

According to the data obtained, *Farmacia Hospitalaria* shows signs of gender bias that are similar to those found in the Spanish socio-cultural environment, with a marked hierarchical bias towards the male gender.

Although the results concerning all authors and FAs of articles show an almost equally balanced gender distribution, we found a marked tendency to male bias regarding LAs (*senior authors*). This can be understood as the male gender being overrepresented in higher positions of professional leadership and in editorial authorship.

Current Spanish regulations on gender equity recommend that the distribution of genders in professional institutions should range between 40% and 60%. However, this recommendation should be interpreted with caution when applied to groups in which there already is a significant gender imbalance, such as hospital pharmacists. Guidelines have been published to improve the challenge of gender imbalance in scientific societies and their publications, which may help rectify the bias observed in our journal².

Bibliography

1. Hamberg K. Gender bias in medicine. *Women's Health*. 2008;4(3):237-43. DOI: 10.2217/174550574.3.237
2. Potvin DA, Burdfield-Steel E, Potvin JM, Heap SM. Diversity begets diversity: A global perspective on gender equality in scientific society leadership. *PLoS ONE* 2018 [revista en Internet, citado 19/7/2018]; 13(5): e0197280. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197280>
3. Gilbert JR, Williams ES, Lundberg GD. Is There Gender Bias in JAMA's Peer Review Process?. *JAMA*. 1994;272:139-42. DOI: 10.1001/jama.1994.03520020065018
4. Jaggi R, Tarbell NJ, Henault LE, Chang Y, Hylek EM. The Representation of Women on the Editorial Boards of Major Medical Journals: A 35-Year Perspective. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):544-8. DOI: 10.1001/archinte.168.5.544
5. Galley HF, Colvin LA. Next on the agenda: gender. *Br J Anaesth*. 2013; 111(2):139-42. DOI: 10.1093/bja/aet133
6. Editorial. The gender imbalance in scientific publishing is still pervasive. *Nature*. 2017;541(25):435-6. DOI: 10.1038/541435b
7. Janzen D, Fitzpatrick K, Jensen K, Suveges L. Women in pharmacy: A preliminary study of the attitudes and beliefs of pharmacy students. *Can Pharm J (Ott)*. 2013;146(2):109-16. DOI: 10.1177/1715163513481323.
8. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Informe 2015. Sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, Recursos y Actividad [monografía en Internet]. Madrid: SEFH; 2016 [citado 19/7/2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sth-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
9. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [página Web]. Madrid: SEFH [citado 8/7/2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/directorio-socios.php>
10. Instituto Nacional de Estadística. España. INEbase. Profesionales sanitarios colegiados por sexo [base de datos en Internet, consultado 19 julio 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p416/serie/10/&file=s02001.px>
11. Helmer M, Schottdorf M, Neef A, Battaglia D. Gender bias in scholarly peer Review. *elife* 2017;6:e21718. DOI: 10.7554/elife.21718

Table 1. Gender of Authors of Articles Published in *Farmacia Hospitalaria*

		Number of articles: 111		
		n	%	Bias, % ^a
Total number of authors	Men	211	32.2	
	Women	406	65.8	-6.6
First Author	Men	35	31.5	
	Women	76	68.5	-3.9
Last Author	Men	55	49.5	
	Women	56	50.5	-21.9
Corresponding author	Men	39	35.1	
	Women	72	64.9	-7.5
Editorials (total number of authors)	Men	12	54.5	
	Women	10	45.5	-26.9
Editorials (first author)	Men	5	50.0	
	Women	5	50.0	-22.4

^aDifference between the observed percentage of women and the percentage of female members of the SEFH (72.4%).

We hope that both our female and male readers will find food for thought in this review, and that it will help avoid future gender inequity in the field of scientific publications.



Farmacia

HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Cómo citar este artículo:

Marín-Delgado MC, Calleja-Hernández MA. Farmacia hospitalaria y Medicina Intensiva: una alianza necesaria. *Farm Hosp.* 2018;42(5):189-190.



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Farmacia hospitalaria y Medicina Intensiva: una alianza necesaria

Hospital Pharmacy and Critical Care Medicine: a necessary alliance

María Cruz Martín-Delgado¹, Miguel Ángel Calleja-Hernández²

¹Presidente de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, España. ²Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Autor para correspondencia

María Cruz Martín-Delgado.
Servicio de Medicina Intensiva,
Hospital Universitario de Torrejón.
C/ Mateo Inurria, s/n (Soto del Henares)
28850 Torrejón de Ardoz, Madrid, España.

Correo electrónico:
mcmartindelgado@gmail.com

Recibido el 17 de julio de 2018;
aceptado el 2 de agosto de 2018.
DOI: 10.7399/fh.11124

La Medicina Intensiva constituye uno de los principales componentes de los sistemas sanitarios modernos. Su objetivo es ofrecer a los enfermos críticos una atención sanitaria ajustada a sus necesidades, de calidad y de la manera más segura posible, garantizando que sea adecuada, sostenible, ética y respetuosa con su autonomía¹.

La farmacoterapia en pacientes críticos es compleja, caracterizada por la polimedición, fármacos de alto riesgo y de administración intravenosa con frecuentes modificaciones. Además, los cambios en los volúmenes de distribución condicionan la farmacocinética y la farmacodinamia. Por ello, y dada la gravedad y complejidad del paciente crítico, el riesgo de sufrir daños por eventos adversos y errores de medicación es mayor². Cabe destacar, el estudio multicéntrico SYREC "Seguridad y riesgo en el enfermo crítico" desarrollado en España, en el que la probabilidad de sufrir al menos un incidente relacionado con la seguridad solamente por estar ingresado en un Servicio de Medicina Intensiva (SMI) fue del 62%, siendo los más frecuentes aquellos relacionados con la medicación. El 90% de todos los incidentes fueron clasificados como evitables o posiblemente evitables³. Además, en un análisis *post hoc*, se observó que el riesgo de sufrir un error de medicación por ingresar en un SMI es del 22% (IQR: 8%, 50%). Según concluye dicho estudio, un 16% de los errores de medicación causan daño al paciente, siendo un 82% evitables⁴.

En el marco de las múltiples iniciativas institucionales para la promoción de la seguridad del paciente, la Declaración de Viena, a la que se han adherido numerosas sociedades científicas, adquiere el compromiso de los profesionales del enfermo crítico en la mejora de la calidad y seguridad de la asistencia⁵. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha puesto en marcha en el año 2017 el tercer reto por la Seguridad del Paciente, La Medicación Segura, cuyo objetivo es reducir los daños graves evitables

relacionados con los eventos adversos por la medicación en un 50% en los próximos 5 años⁶.

Existe una fuerte evidencia que apoya un enfoque multidisciplinar en los SMI para lograr una atención de calidad. En este sentido, la revisión de Donovan *et al.* subraya la importancia de cada profesional que pueden integrar un equipo de un SMI⁷.

Según la Society of Critical Care Medicine (SCCM), la atención ideal al paciente crítico incluye un equipo multidisciplinar, recomendando la integración del farmacéutico (grado de recomendación C)⁸. Diferentes estudios muestran los beneficios de la presencia de un farmacéutico en los SMI, en cuanto a disminución de errores de prescripción y de eventos adversos^{9,10}, reducción de la estancia hospitalaria, reducción de los costes relacionados con fármacos (menor consumo de anestésicos y antimicrobianos)¹¹, detección de errores relacionados con la medicación y resolución de consultas planteadas por enfermeros y médicos¹. En nuestro país existen experiencias que han demostrado que la presencia del farmacéutico en los SMI permite detectar áreas de mejora y establecer protocolos para garantizar la seguridad del paciente y la efectividad de los tratamientos farmacológicos, con una alta tasa de aceptación de estas intervenciones por parte del resto de profesionales de intensivos¹². Sin embargo, a pesar de la evidencia que apoya la presencia de un farmacéutico en los SMI, la realidad es que en España la figura del farmacéutico en estos servicios está poco instaurada.

Un estudio internacional basado en una encuesta para describir las actividades realizadas por los farmacéuticos en los SMI, concluye que el farmacéutico participa en una amplia variedad de actividades: más de la mitad de los farmacéuticos participaban en los países de visita médicos y un pequeño porcentaje estaba implicado en la preparación de mezclas intravenosas y nutrición parenteral¹³. El documento de posiciona-



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

miento elaborado conjuntamente por la SCCM y el American College of Clinical Pharmacy, cuyo objetivo es definir el ámbito de actuación de los farmacéuticos en los SMI, recoge las actividades que pueden o deben ser desarrolladas por estos¹⁴ y sus responsabilidades⁵:

- Validación de prescripciones (indicación, dosis, vía, presentación farmacéutica, interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento, alergias, etc.) maximizando el coste-efectividad, revisión del historial farmacoterapéutico y entrevista a pacientes y familiares/cuidadores para obtener la información más precisa posible.
- Detección, evaluación y notificación de efectos adversos.
- Manejo del soporte nutricional parenteral y enteral.
- Monitorización de fármacos para optimizar la terapia.
- Información científico-técnica de medicamentos, sobre compatibilidades y estabildades.
- Desarrollo e implementación de protocolos y guías relacionadas con medicación.
- Educación farmacoterapéutica a otros miembros del equipo.
- Colaboración con médicos y enfermeros en proyectos de investigación.
- Minimización de costes relacionados con la medicación.

Recientemente se ha publicado una Guía de Práctica Clínica sobre el uso seguro de la medicación en los SMI¹⁵. Estas guías revisan las estrategias que mejoran la seguridad en todo el proceso de la medicación (prescripción, distribución, administración y monitorización) y las futuras áreas de investigación en el ámbito del enfermo crítico. El uso seguro de la medicación, con el objetivo de reducir los eventos adversos evitables,

requiere de una estrategia multimodal, en la que la figura del farmacéutico integrado en el equipo multidisciplinar aporta valor añadido. Por ello, son necesarias estrategias colaborativas donde las diferentes disciplinas y especialidades trabajen en equipo de forma proactiva identificando los riesgos de la atención sanitaria y ofreciendo los mejores cuidados a los pacientes.

En este contexto se ha firmado un Convenio de Colaboración entre la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), que servirá de marco para el desarrollo de proyectos comunes. Dicho acuerdo establece escenarios de colaboración en los campos formativo e investigador, en los procesos de garantía de calidad profesional, así como en el ámbito asistencial. Esta colaboración permitirá contribuir al uso seguro del medicamento en el enfermo crítico, establecer recomendaciones y guías de práctica clínica, profundizar en la epidemiología de los errores y eventos adversos relacionados con la medicación, desarrollar proyectos sobre farmacogenética, farmacodinámica y farmacoeconomía y fomentar competencias específicas mediante la formación continuada.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine, Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, European Society of Intensive Care Medicine, Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, Société de Réanimation de Langue Française. Santander Statement: Intensive Care Medicine. Patient-centered care for the critically ill [Monografía en internet] Santander, 11 de junio de 2012 [citado 1/06/2018]. Disponible en: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/manifiestosantanderoficial_espanol.pdf
2. Johansen ET, Stine MH, Ann SM, Lars MY. Effects of implementing a clinical pharmacist service in a mixed Norwegian ICU. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23(4):197-202. DOI: 10.1136/ejpharm-2015-000751
3. Merino P, Álvarez J, Cruz Martín M, Alonso Á, Gutiérrez I. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. *Int J Qual Health Care.* 2012;24(2):105-13. DOI: 10.1093/intqhc/mzr083
4. Merino P, Martín MC, Alonso A, Gutiérrez I, Álvarez J, Becerril F. Errores de medicación en los servicios de Medicina Intensiva españoles. *Med Intensiva.* 2013;37(6):391-9. DOI: 10.1016/j.medin.2012.11.002
5. Moreno RP, Rhodes A, Donchin Y, European Society of Intensive Care. Patient safety in intensive care medicine: the Declaration of Vienna. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1667-72. DOI: 10.1007/s00134-009-1621-2
6. World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety [Monografía en internet]. Geneva: World Health Organization, 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [citado 1/06/2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=E03C4B92B04568ADB7A2A4235D597BE?sequence=1>
7. Donovan AL, Aldrich JM, Gross AK, Barchas DM, Thornton KC, Schell-Chaple HM, et al. Interprofessional Care and Teamwork in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(6):980-90. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003067
8. Brill R, Spevetz A, Branson RD, Campbell GM, Cohen H, Dasta JF, et al. Critical care delivery in the intensive care unit: defining clinical roles and the best practice model. *Crit Care Med.* 2001;29(10):2007-19.
9. Chant C, Dewhurst NF, Friedrich JO. Do we need a pharmacist in the ICU? *Intensive Care Med.* 2015 Jul;41(7):1314-20. DOI: 10.1007/s00134-015-3718-0
10. Klopotoswska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care.* 2010;14(5):R174. DOI: 10.1186/cc9278
11. Leguelinel-Blache G, Nguyen TL, Louart B, Poujol H, Lavigne JP, Roberts JA, et al. Impact of Quality Bundle Enforcement by a Critical Care Pharmacist on Patient Outcome and Costs. *Crit Care Med.* 2018;46(2):199-207. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002827
12. Franco Sereno MT, Pérez Serrano R, Ortiz Díaz-Miguel R, Espinosa González MC, Abdel-Hadi Álvarez H, Ambrós Checa A, et al. Pharmacist Adscription To Intensive Care: Generating Synergies. *Med Intensiva.* [pendiente de publicación, aceptado marzo 2018]. DOI: 10.1016/j.medin.2018.02.006
13. LeBlanc JM, Seoane-Vazquez EC, Arbo TC, Dasta JF. International critical care hospital pharmacist activities. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):538-42. DOI: 10.1007/s00134-007-0918-2
14. Rudis MI, Brandl KM. Position paper on critical care pharmacy services. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy Task Force on Critical Care Pharmacy Services. *Crit Care Med.* 2000;28(11):3746-50.
15. Kane-Gill SL, Dasta JF, Buckley MS, Devabhakthuni S, Liu M, Cohen H, et al. Clinical Practice Guideline: Safe Medication Use in the ICU. *Crit Care Med.* 2017 Sep;45(9):e877-e915. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002533

How to cite this article:

- Martín-Delgado MC, Calleja-Hernández MA. Hospital Pharmacy and Critical Care Medicine: a necessary alliance.
- Farm Hosp. 2018;42(5):189-190.

**EDITORIAL**

Bilingual edition english/spanish

Hospital Pharmacy and Critical Care Medicine: a necessary alliance

Farmacia hospitalaria y Medicina Intensiva: una alianza necesaria

María Cruz Martín-Delgado¹, Miguel Ángel Calleja-Hernández²

¹President of Spanish Society of Intensive and Critical Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Critical Care Unit, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, Spain. ²President of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Hospital Pharmacy Unit, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain.

Author of correspondence

María Cruz Martín-Delgado.
Servicio de Medicina Intensiva,
Hospital Universitario de Torrejón.
C/ Mateo Inurria, s/n (Soto del Henares)
28850 Torrejón de Ardoz, Madrid, España.

Correo electrónico:
mcmartiindelgado@gmail.com

· Recibido el 17 de julio de 2018;
· aceptado el 2 de agosto de 2018.
· DOI: 10.7399/fh.11124

Critical Care Medicine represents one of the main components of modern healthcare systems. Its objective is to offer critical patients health care adapted to their needs, with good quality, and in the safest way possible, ensuring that it is adequate, sustainable, ethical, and respects patient autonomy¹.

Pharmacotherapy in critical patients is complex, and characterized by poly medication and high-risk drugs with intravenous administration, with frequent modifications. Besides, changes in distribution volumes will determine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Therefore, given the severity and complexity of critical patients, there is a higher risk of suffering harm due to adverse events and medication errors². It is worth highlighting that the multicenter study SYREC "Safety and Risk in Critical Patients", developed in Spain, showed a 62% likelihood of suffering at least one incident associated with safety, just by being hospitalized in a Intensive Care Unit (ICU); the most frequent were drug-related, and 90% of all incidents were classified as avoidable or potentially avoidable³. Moreover, in a *post hoc* analysis, it was observed that there was a 22% risk of suffering a medication error while hospitalized in a ICU (IQR: 8%, 50%). The conclusion of said study was that 16% of medication errors will harm the patient, and 82% of these are avoidable⁴.

In the setting of the multiple institutional initiatives for promoting safety patient, a great number of Scientific Societies have adopted the Declaration of Vienna, which confirms the commitment by professionals involved in critical patient care for an improvement in quality and safety of care⁵. The World Health Organization (WHO) has implemented in 2017 the third challenge on Patient Safety: Safe Medication, with the objective to reduce by 50% those avoidable severe damages associated with drug-related adverse events within the next 5 years⁶.

There is strong evidence supporting a multidisciplinary approach in ICUs in order to achieve quality care. In this sense, the review by Donovan *et al.* underlines the importance of each professional that can be a member of the ICU team⁷.

According to the Society of Critical Care Medicine (SCCM), ideal critical care includes a multidisciplinary team, and it is recommended to include a Pharmacist (Grade C of Recommendation)⁸. Different studies have shown the benefits of the presence of a Pharmacist in the ICU, in terms of a reduction in prescription errors and adverse events^{9,10}, reduction in hospital stay, reduction in drug-related costs (lower use of anaesthetics and antimicrobial agents)¹¹, detection of drug-related errors, and sorting out questions by nurses and physicians¹. There are have been experiences in our country demonstrating that the presence of a Pharmacist in the ICU allows to detect areas for improvement and determine protocols to guarantee patient safety and the efficacy of pharmacological treatments, with a high rate of acceptance of these interventions by the rest of Intensive Care professionals¹². However, regardless of the evidence supporting the presence of a Pharmacist in the ICU, the truth is that in Spain there has been a low presence of the Pharmacist in said hospital units.

An international study based on a study to describe the activities conducted by Pharmacists in ICUs reached the conclusion that the Pharmacist is involved in a wide variety of activities: more than half of Pharmacists took part in medical visit rounds, and a small percentage was involved in the preparation of intravenous agents and parenteral nutrition¹³. The positioning document prepared jointly by the SCCM and the American College of Clinical Pharmacy, with the objective to define the scope of action of Pharmacists in ICUs, lists the activities that could or should be conducted by them¹⁴, as well as their responsibilities⁵:



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

- Prescription validation (indication, dose, way of administration, formulation, drug-drug and drug-food interactions, allergies, etc.) in order to maximize cost-benefit, review of the pharmacotherapeutic record, and interview with patients and relatives / caregivers to obtain the most accurate information possible.
- Detection, evaluation and report of adverse effects.
- Management of parenteral and enteral nutritional support.
- Drug monitoring to optimize the therapy.
- Scientific-technical information about medications, compatibilities and stabilities.
- Development and implementation of protocols and guidelines regarding medication.
- Pharmacotherapeutic training for other team members.
- Collaboration with physicians and nurses in research projects.
- Minimizing drug-related costs.

Clinical Practice Guidelines have recently been published, dealing with the safe use of medication in ICUs¹⁵. These guidelines review the strategies that improve safety throughout the medication process (prescription, distribution, administration and monitoring), and the future areas for research in the critical patient setting. The safe use of medication, with the objective to reduce avoidable adverse events, requires a multimodal strategy, where the profile of the Pharmacist integrated in the multidisciplinary team will

offer additional value. For this aim, collaborative strategies are necessary, where different disciplines and specialties will work proactively as a team, identifying the risks and offering the best patient care.

In this setting, a Collaboration Agreement has been signed between the Spanish Society of Intensive and Critical Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH), which will be the setting for the development of common projects. Said agreement determines collaboration scenarios in the training and research areas, in the processes for guaranteeing professional quality, as well as in the patient care setting. This collaboration will allow to promote the safe use of medication in the critical patient, to implement recommendations and clinical practice guidelines, to delve into the epidemiology of drug-related errors and adverse events, to develop projects on pharmacogenetics, pharmacodynamics and pharmacoconomics, and to promote specific competences through continuous training.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Bibliography

1. World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine, Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, European Society of Intensive Care Medicine, Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, Société de Réanimation de Langue Française. Santander Statement: Intensive Care Medicine. Patient-centered care for the critically ill [Monografía en internet] Santander, 11 de junio de 2012 [citado 1/06/2018]. Disponible en: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/manifiestosantanderoficial_espanol.pdf
2. Johansen ET, Stine MH, Ann SM, Lars MY. Effects of implementing a clinical pharmacist service in a mixed Norwegian ICU. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23(4):197-202. DOI: 10.1136/ejhp-2015-000751
3. Merino P, Álvarez J, Cruz Martín M, Alonso Á, Gutiérrez I. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. *Int J Qual Health Care.* 2012;24(2):105-13. DOI: 10.1093/intqhc/mzr083
4. Merino P, Martín MC, Alonso A, Gutiérrez I, Álvarez J, Becerril F. Errores de medicación en los servicios de Medicina Intensiva españoles. *Med Intensiva.* 2013;37(6):391-9. DOI: 10.1016/j.medin.2012.11.002
5. Moreno RP, Rhodes A, Donchin Y, European Society of Intensive Care. Patient safety in intensive care medicine: the Declaration of Vienna. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1667-72. DOI: 10.1007/s00134-009-1621-2
6. World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety [Monografía en internet]. Geneva: World Health Organization, 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [citado 1/06/2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=E03C4B92B04568ADB7A2A4235D597BE?sequence=1>
7. Donovan AL, Aldrich JM, Gross AK, Barchas DM, Thornton KC, Schell-Chaple HM, et al. Interprofessional Care and Teamwork in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(6):980-90. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003067
8. Brill R, Spevitz A, Branson RD, Campbell GM, Cohen H, Dasta JF, et al. Critical care delivery in the intensive care unit: defining clinical roles and the best practice model. *Crit Care Med.* 2001;29(10):2007-19.
9. Chant C, Dewhurst NF, Friedrich JO. Do we need a pharmacist in the ICU? *Intensive Care Med.* 2015 Jul;41(7):1314-20. DOI: 10.1007/s00134-015-3718-0
10. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkstra MG, Lie-A-Huen L, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care.* 2010;14(5):R174. DOI: 10.1186/cc9278
11. Leguelinel-Blache G, Nguyen TL, Louart B, Poujol H, Lavigne JP, Roberts JA, et al. Impact of Quality Bundle Enforcement by a Critical Care Pharmacist on Patient Outcome and Costs. *Crit Care Med.* 2018;46(2):199-207. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002827
12. Franco Sereno MT, Pérez Serrano R, Ortiz Díaz-Miguel R, Espinosa González MC, Abdel-Hadi Álvarez H, Ambrós Checa A, et al. Pharmacist Adscription To Intensive Care: Generating Synergies. *Med Intensiva.* [pendiente de publicación, aceptado marzo 2018]. DOI: 10.1016/j.medin.2018.02.006
13. LeBlanc JM, Seoane-Vazquez EC, Arbo TC, Dasta JF. International critical care hospital pharmacist activities. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):538-42. DOI: 10.1007/s00134-007-0918-2
14. Rudis MI, Brandl KM. Position paper on critical care pharmacy services. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy Task Force on Critical Care Pharmacy Services. *Crit Care Med.* 2000;28(11):3746-50.
15. Kane-Gill SL, Dasta JF, Buckley MS, Devabhakthuni S, Liu M, Cohen H, et al. Clinical Practice Guideline: Safe Medication Use in the ICU. *Crit Care Med.* 2017 Sep;45(9):e877-e915. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002533

Cómo citar este artículo:

• Fernández-Prada M, Martínez-Ortega C, Hidalgo-Peña L, Álvarez-Vázquez C, Aguirre-del Pino R, Huerta-González I. Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales. Farm Hosp. 2018;42(5):191-196.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales

Adverse reactions associated with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in adults in special situations

María Fernández-Prada¹, Carmen Martínez-Ortega², Lara Hidalgo-Peña³, Clara Álvarez-Vázquez³, Rodrigo Aguirre-del Pino³, Ismael Huerta-González⁴

¹Unidad de Vacunas, Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España. ²Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Valle del Nalón, Riaño. España. ³Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo. España. ⁴Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad del Principado de Asturias, Oviedo. España.

Autor para correspondencia

María Fernández-Prada
Dirección: Unidad de Vacunas.
Servicio de Medicina Preventiva
y Salud Pública.
Hospital Universitario Central de Asturias.
Avda. Roma s/n 33011, Oviedo, Asturias

Correo electrónico:
mariafdezprada@gmail.com

• Recibido el 14 de febrero de 2018;
• aceptado el 16 de abril de 2018.
• DOI: 10.7399/fh.10989

Resumen

Objetivo: Conocer el perfil de seguridad de la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales.

Método: Estudio prospectivo de seguridad de fase IV. Se aplicaron criterios de inclusión y ciertas condiciones de vacunación. Se recogieron las reacciones adversas descritas en la ficha técnica. La evaluación de las reacciones adversas se realizó a las 24 horas de la vacunación ("solicitadas") y durante los siete primeros días ("no solicitadas").

Resultados: Se incluyeron 72 pacientes (54,2% hombres; media de edad 52,5 años; 81,9% asplenia anatómica). La frecuencia de fiebre > 38°C en las primeras 24 horas fue mayor de la observada en la ficha técnica para el grupo de adultos (12,5% versus no conocida). Más del 75% de los pacientes refirió dolor local en las primeras horas [media de la puntuación de la Escala Visual Analógica 3,22 (IC95%: 2,67-3,76) en la primera dosis y 3,23 (IC95%: 2,69-3,78) en la segunda dosis]. No hubo diferencias estadísticamente significativas. El 97,22% registró síntomas hasta los siete días postvacunación.

Conclusiones: 4CMenB muestra un buen perfil de seguridad en adultos en situaciones especiales. La frecuencia de fiebre > 38°C es mayor que la esperada. El dolor local es la reacción adversa más frecuentemente registrada, pero la intensidad es baja. Estos resultados invitan a una revisión de la situación de cara a sugerir una posible modificación de la ficha técnica.

Abstract

Objective: To know the safety profile of the 4CMenB vaccine in adults in special situations.

Method: Security prospective study of phase IV. Inclusion criteria and some vaccination conditions were applied. The adverse reactions described in the data sheet were collected. The adverse reactions evaluation was performed 24 hours after vaccination ("requested") and during the first seven days ("not requested").

Results: 72 patients were included (54.2% men, mean age 52.5 years, 81.9% anatomic asplenia). The frequency of fever > 38°C in the first 24 hours of vaccination was higher than the observed in the summary of product characteristics for the group of adults (12.5% vs. not known). More than 75% of the patients reported local pain in the first hours [average of the Analog Visual Scale score 3.22 (95% CI: 2.67-3.76) in the 1st dose and 3.23 (95% CI: 2.69-3.78) in the 2nd dose]. There were no statistically significant differences. 97.22% registered symptoms until 7 days after vaccination.

Conclusions: 4CMenB shows a good safety profile in adults in special situations. The frequency of fever > 38°C is higher than expected. Local pain is the most frequently recorded adverse reactions, but the intensity is low. These results suggest a review of the situation in order to suggest a possible modification of the summary of product characteristics of the vaccine.

PALABRAS CLAVE

Seguimiento postautorización; Efectos adversos; Vacuna; 4CMenB; Meningitis; Pacientes inmunocomprometidos; Meningococo.

KEYWORDS

Postmarketing Drug Surveillance; Adverse effects; Vaccines; 4CMenB; Meningitis; Immunocompromised patients; Meningococcus.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

Neisseria meningitidis es un patógeno exclusivamente humano capaz de producir infecciones graves como la enfermedad meningocócica invasiva (EMI)¹. La edad es un factor fundamental en la distribución del riesgo asociado al meningococo, de manera que el riesgo de enfermedad invasiva es más alto en niños, aunque la frecuencia de portadores es mayor en adolescentes y adultos jóvenes².

En el año 2014 se notificaron 2.760 casos confirmados de EMI al Centro Europeo para el Control y la Prevención de enfermedades en Europa, lo que arroja una tasa de incidencia anual de 0,5 casos por cada 100.000 habitantes. El 64% de los casos fueron producidos por un meningococo del serogrupo B (MenB)³.

En España actualmente están comercializadas seis vacunas anti-meningocócicas⁴: tres vacunas monovalentes frente al serogrupo C (Menjugate[®], Meningitec[®] y NeisVac-C[®]), dos vacunas tetravalentes frente a los serogrupos A, C, W e Y (Menveo[®] y Nimenrix[®]) y la vacuna de cuatro componentes frente al serogrupo B identificada con el acrónimo 4CMenB (Bexsero[®]). Recientemente se ha comercializado una nueva vacuna frente al serogrupo B, con las dos variantes antigénicas de la proteína FHbp (proteína de unión al factor H), conocida con el nombre de MenB-FHbp (Trumenba[®]).

A día de hoy, solamente la vacuna frente al serogrupo C está incluida en el calendario sistemático infantil en España, mientras que la vacuna 4CMenB solo está recomendada, y financiada, en determinadas situaciones especiales de riesgo dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS) español⁵.

La seguridad vacunal y la farmacovigilancia son dos elementos clave en cualquier programa de inmunización. Los ensayos clínicos realizados con relación a la vacuna 4CMenB muestran que el dolor y el eritema local, así como el malestar general, son las principales reacciones adversas declaradas. Además, en el caso de los lactantes, la fiebre mayor de 38 °C aparece entre el 14% y el 50% del grupo vacunado, alcanzando cifras claramente superiores (85%) si se coadministra con otras vacunas⁶⁻¹¹. Cabe decir que estos ensayos fueron realizados especialmente en niños, adolescentes y adultos sanos, sin embargo, y a pesar de la clara indicación de esta vacuna en los pacientes en situaciones especiales (asplenia anatómica y funcional, y otras) no existen, hasta el momento, estudios relacionados con la seguridad en este grupo.

Es por esta razón que se plantea como objetivo de la presente investigación conocer el perfil de seguridad de la vacuna 4CMenB en personas adultas en situaciones especiales con recomendación de vacunación según el SNS.

Métodos

Tipo de estudio

Se ha realizado un estudio postautorización de seguimiento prospectivo relacionado con la seguridad.

Ámbito y periodo de estudio

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Vacunas (UV) de un hospital autonómico de referencia con 1.069 camas. El periodo de estudio abarca desde marzo de 2015 a marzo de 2017.

Criterios de inclusión

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Pacientes con indicación de vacunación con 4CMenB según el SNS⁵:
 - a. Déficit de complemento/properdina.
 - b. Tratamiento con eculizumab.
 - c. Asplenia o disfunción esplénica grave.
 - d. Antecedente de EMI previa.
 - e. Personal de laboratorio en posible contacto con *N. meningitidis*.
- 2) Edad superior a 18 años.
- 3) Ausencia de contraindicaciones específicas para la administración de la vacuna 4CMenB (Bexsero[®]) según ficha técnica del producto.
- 4) Haber firmado el consentimiento informado aportado por la UV.

Condiciones de vacunación

Se consideraron las siguientes condiciones de vacunación:

- 1) La vacuna se administró de forma aislada, sin la coadministración de ninguna otra vacuna en el mismo acto vacunal.
- 2) Se utilizó la pauta de vacunación correspondiente a los mayores de 11 años y adultos según las indicaciones de la ficha técnica (FT) de Bexsero[®]: dos dosis separadas, al menos, 30 días. No se ha establecido vacunación de recuerdo.
- 3) Se respetó un intervalo temporal de, al menos, 30 días entre otras vacunas administradas previamente y cualquiera de las dos dosis de Bexsero[®].
- 4) Se respetó un intervalo temporal de, al menos, 30 días entre la segunda dosis de Bexsero[®] y cualquier otra vacuna posterior.
- 5) En pacientes con tratamiento inmunosupresor e inmunomodulador se respetó un intervalo de, al menos, una semana antes y después de la toma de ese medicamento y la administración de cualquier dosis de Bexsero[®].
- 6) No se recomendó la toma oral de paracetamol profiláctico a menos que el/la paciente hubiera presentado temperatura superior a 37,5 °C tras la primera dosis.
- 7) No se administró en pacientes con enfermedad aguda, sospecha de estar incubándola o con fiebre/febrícula termometrada superior a 37,5 °C en el momento de la evaluación. En estos casos se pospuso la vacunación hasta la resolución del cuadro agudo.

Variables de estudio

Se recogieron variables sociodemográficas (sexo, edad, indicación de vacunación), la aparición de cualquiera de las reacciones adversas descritas en el apartado "4.8. Reacciones adversas" de la FT de Bexsero[®]¹² (fiebre, cefalea, dolor en el lugar de inyección, erupción cutánea, somnolencia, irritabilidad, llanto inusual, náuseas, vómitos, convulsiones, piel seca, palidez, enfermedad de Kawasaki, dolor musculoesquelético e indisposición general), el tiempo entre la vacunación y el inicio de síntomas de la reacción adversa y la duración de dichos síntomas.

Procedimiento de recogida de información

El registro de reacciones adversas se realizó de la misma manera tanto para la primera como para la segunda dosis de vacuna administrada.

Se organizó en dos fases: (1) síntomas de aparición temprana (en las primeras 24 horas) recogidos mediante encuesta telefónica por personal de enfermería entrenado (reacciones adversas "solicitadas") y (2) síntomas ocurridos en los primeros siete días tras la vacunación, recogidos por parte del paciente mediante una hoja de registro diseñada para la ocasión (reacciones adversas "no solicitadas"), en la que se hacía constar el signo o síntoma clínico, la fecha de aparición y la duración. Igualmente, se le indicaba al paciente que registrara si precisaba la toma de paracetamol o algún otro medicamento para paliar ese síntoma.

Para la evaluación del "dolor en el lugar de inyección" se formó a cada paciente en el uso de la Escala Visual Analógica (EVA), donde 1 indica "sin dolor" y 10 indica "dolor insoportable".

Notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia

Las reacciones adversas o errores graves relacionados con la vacunación fueron declarados al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) a través de www.notificaram.es. Las reacciones adversas fueron clasificadas de acuerdo con la terminología de la Agencia Europea del Medicamento y del SEFV-H, en graves y no graves. Se entendió como reacción adversa grave aquella que: (1) provocara la muerte; (2) amenazara la vida del paciente; (3) provocara su hospitalización; (4) ocasionara incapacidad laboral; (5) indujera defectos congénitos o (6) fuera clínicamente relevante.

Tipo de análisis

Para el análisis de las variables relacionadas con el registro a las 24 horas de la vacunación se realizó estadística descriptiva de cada variable

(análisis univariante), expresando las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas investigadas. Se calcularon medias (variables cuantitativas) y porcentajes (variables cualitativas), así como sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se realizó análisis bivariante para conocer si las variables de estudio seleccionadas tenían o no asociación. Para las variables cualitativas dicotómicas se aplicó la prueba chi cuadrado. Para las variables cuantitativas se utilizó el estadístico T de Student para muestras relacionadas. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$. Para todo esto, se empleó el programa PASW versión 18 (denominado anteriormente SPSS).

Por otro lado, el registro de las reacciones adversas que cada paciente debía anotar durante los primeros siete días tras la vacunación se aplicó la metodología cualitativa basada en el método biográfico¹³.

Aspectos éticos

El estudio recibió el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (Ref 119/15) y fue clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios como estudio postautorización de seguimiento prospectivo (Ref MFC-BEX-2016-01).

Resultados

Se estudiaron un total de 72 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De ellos, el 54,2% (39) fueron hombres y el 45,8% (33) mujeres. La media de edad fue de 52,5 años con una desviación típica de $\pm 18,0$ años.

En cuanto a la indicación médica de vacunación frente a 4CMenB, la muestra se distribuyó en: 81,9% (59) asplenia anatómica, 12,5% (9) antecedente de EMI, 2,8% (2) tratamiento con eculizumab, 1,4% (1) inmunodeficiencia variable común en profesional de laboratorio en contacto con *N. meningitidis* y 1,4% (1) asplenia funcional por enfermedad de injerto contra huésped en un paciente con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Por otro lado, el 80,6% (58) estaba recibiendo un tratamiento para alguna enfermedad crónica en el momento de la vacunación, mientras que el 19,4% (14) no recibía ningún tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes y de aparición en las primeras 24 horas tras la vacunación con la primera y la segunda dosis de Bexsero® fueron: dolor local [80,6% (58) tras la primera dosis y 77,8% (56) tras la segunda dosis], cefalea [20,8% (15) tras la primera dosis y 18,10% (13) tras la segunda dosis] y fiebre $> 38^\circ\text{C}$ [12,5% (9) tras la primera y segunda

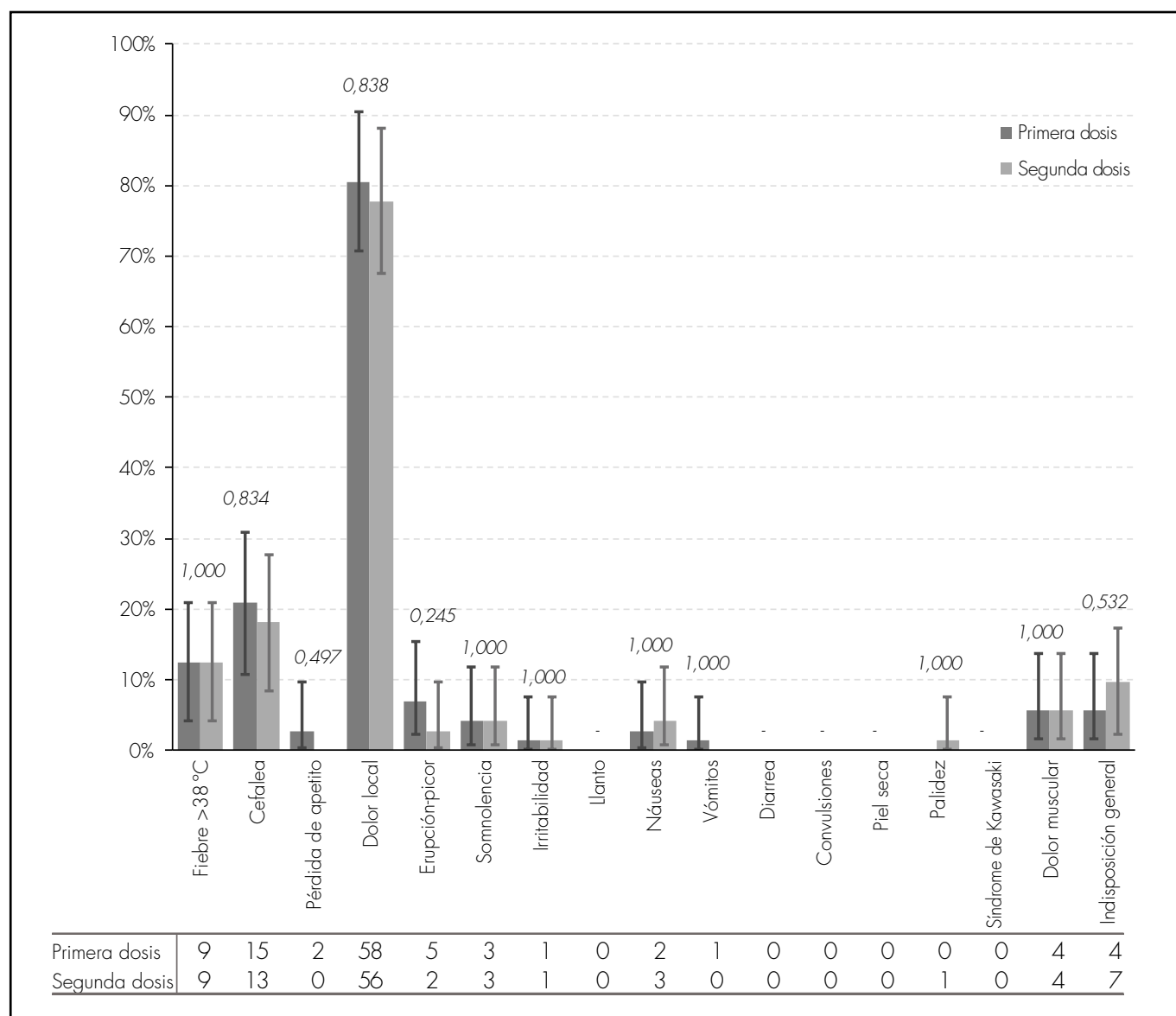


Figura 1. Porcentaje de reacciones adversas solicitadas tras la primera y segunda dosis de Bexsero®, con su intervalo de confianza del 95%, y análisis estadístico de las diferencias entre ambas (valores p en cursiva). El número de pacientes que presentaron cada una de las reacciones adversas se muestra en la tabla bajo el gráfico.

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas tras la primera y segunda dosis en comparación con las frecuencias descritas en la ficha técnica de Bexsero®

	Primera dosis (%)	Segunda dosis (%)	Ficha técnica Bexsero® Frecuencia en > 11 años y adultos (%)
Fiebre > 38 °C	12,50 [†]	12,50 [†]	No conocida [†]
Cefalea	20,80*	18,10*	> 10*
Pérdida de apetito	2,80 [†]	0,00 [†]	No conocida [†]
Dolor local	80,60*	77,80*	> 10*
Erupción, picor	6,90 [‡]	2,80 [‡]	> 10 [‡]
Somnolencia	4,20 [†]	4,20 [†]	No conocida [†]
Irritabilidad	1,40 [†]	1,40 [†]	No conocida [†]
Llanto	0,00*	0,00*	No conocida*
Náuseas	2,80 [‡]	4,20 [‡]	> 10 [‡]
Vómitos	1,40 [†]	0,00 [†]	No conocida [†]
Diarrea	0,00*	0,00*	No conocida*
Convulsiones	0,00*	0,00*	No conocida*
Piel seca	0,00*	0,00*	No conocida*
Palidez	0,00 [†]	1,40 [†]	No conocida [†]
Síndrome de Kawasaki	0,00*	0,00*	No conocida*
Dolor muscular	5,60 [‡]	5,60 [‡]	> 10 [‡]
Indisposición general	5,60 [‡]	9,70 [‡]	> 10 [‡]

[†] Se señala con (*) aquello que concuerda con los datos recogidos en la FT para el grupo de "niños/as mayores de 11 años y personas adultas", con (†) lo que no aparece en FT y sí se han hallado en el presente estudio y, por último, con (‡) azul los que en el presente estudio se registra una tasa menor a la incluida en la FT.

dosis]. En la figura 1 se observa la frecuencia de aparición de todas las reacciones adversas descritas en la FT de Bexsero®, para la primera y la segunda dosis de la vacuna. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las variables estudiadas. Sin embargo, al comparar las reacciones adversas detectadas en el presente estudio con las reflejadas en la de Bexsero® sí se observan algunas diferencias reseñables. De esta forma, podemos destacar la aparición de seis reacciones adversas que no aparecen en la FT de la vacuna para el grupo > 11 años y adultos, como son: fiebre > 38 °C, somnolencia, pérdida de apetito, irritabilidad, vómitos y palidez (Tabla 1).

El dolor en el lugar de la inyección fue evaluado a las 24 horas de la vacunación mediante una EVA sobre la que previamente se instruyó a cada paciente. El 80,6% (58) y el 77,8% (56) de los pacientes refirió dolor local en las primeras 24 horas tras la vacunación con la primera y la segunda dosis. La media de la puntuación EVA con la primera dosis fue 3,22 (IC95%: 2,67-3,76) y con la segunda dosis fue 3,23 (IC95%: 2,69-3,78). No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,979$), si bien con la primera dosis hubo mayor frecuencia de dolor moderado (puntuación EVA 4-6) y con la segunda dosis de dolor leve (puntuación EVA 1-3), como se muestra en la figura 2. Cabe decir que solamente dos pacientes puntuaron el dolor con un valor superior a 8 de la EVA tanto para la primera como para la segunda dosis de la vacuna.

Las reacciones adversas en los primeros siete días tras la vacunación ("no solicitadas") fueron analizadas siguiendo una metodología cualitativa. De las 72 personas incluidas en la investigación, únicamente 2 no manifestaron ningún signo o síntoma en los siete días posteriores a la vacunación. Por el contrario, las 70 restantes sí refirieron alguna reacción adversa. Entre ellas, destaca el dolor local [84,72% (61)], el malestar general [63,11% (26)] y la fiebre [22,22% (16)] en los primeros siete días tras Bexsero®. Las variables "latencia" y "duración" no pudieron ser analizadas debido al déficit en el registro por parte del paciente. La tabla 2 muestra los resultados agrupados.

Cabe decir que, a pesar de que el 80,6% de los pacientes estudiados estaba recibiendo tratamiento crónico debido a su patología de base, la aparición de las reacciones adversas tanto locales como sistémicas fueron atribuidas a la vacunación, ya que tanto clínica como epidemiológicamente los síntomas eran compatibles y, además, la resolución de los mismos tuvo lugar sin haber interrumpido el tratamiento.

La única reacción adversa clasificada como grave, de acuerdo con el criterio clínicamente relevante, fue notificada al SEFV-H (nº de registro 600167). La reacción adversa consistió en: malestar generalizado con náuseas, sensación de mareo y molestias abdominales inespecíficas que duró más de tres días y se recuperó.

Discusión

Los estudios de fase IV son imprescindibles para la mejora de la detección de reacciones farmacológicas adversas. En la mayoría de las ocasiones, las reacciones adversas que son infrecuentes o las que se dan en subpoblaciones específicas de pacientes no son identificadas en las fases previas a la comercialización, por lo que la monitorización postautorización cobra especial relevancia^{14,15}. En relación con la vacuna 4CMenB, se

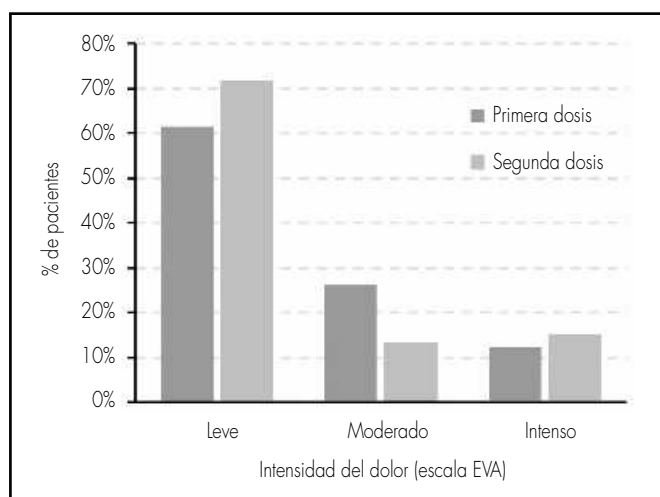


Figura 2. Perfil de notificación del dolor en el lugar de inyección según el número de dosis, a las 24 horas de la vacunación, según la Escala Visual Analógica agrupada: leve (1-3), moderado (4-6) o intenso (7-10).

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas descritas en las fichas técnicas de Bexsero® y registradas por los participantes en los primeros siete días tras la vacunación ("no solicitadas")

Reacciones adversas	Frecuencia (%)	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	16 (22,22)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos	9 (12,50)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia y artralgia	17 (23,61)
	Dolor lugar de inyección	61 (84,72)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre o febrícula	14 (19,44)
	Malestar general	26 (63,11)

han realizado numerosos estudios en población pediátrica, pero no son tantos los que se han llevado a cabo en población adulta, más allá de los realizados en poblaciones cerradas determinadas como campus universitarios o laboratorios con personal en riesgo^{10,16,17}. Así pues, carecemos de ensayos clínicos no solo en población adulta, sino concretamente en el grupo de adultos en situaciones especiales. Por ello, la presente investigación representa una novedad en cuanto al estudio de la seguridad de esta vacuna en la población adulta en situaciones especiales.

Se ha comparado la frecuencia de las reacciones adversas en la muestra de estudio con respecto a las indicadas en la FT¹². Cabe destacar que la FT registra que la frecuencia de fiebre para el grupo de mayores de 11 años y adultos es desconocida, mientras que en el presente estudio se ha registrado una frecuencia mayor del 10% para ambas dosis. Estos resultados convergen con lo descrito por otros autores, quienes también encuentran, aunque con gran variabilidad, que la frecuencia de aparición de fiebre es mayor de lo esperado^{6,9}.

Una reciente revisión sistemática de la seguridad de la vacuna 4CMenB en comparación con Trumenba® (vacuna frente al meningococo B recientemente comercializada) y con las vacunas de rutina en niños y adolescentes, concluye que las reacciones adversas graves más frecuentemente comunicadas fueron las convulsiones febriles¹⁸. Estos resultados no son comparables con el presente estudio, ya que este ha sido realizado en adultos en situaciones especiales y además solamente se identificó un caso grave. Cabe decir que en esa misma revisión encuentran un 74% de prevalencia de dolor en el lugar de la punción y un 24% de prevalencia de fiebre¹⁸, ambos resultados superiores a los encontrados en esta investigación, aunque acordes con la FT de la vacuna para ese grupo¹². Por otro lado, la evaluación cuantitativa del dolor local mediante la EVA supone una novedad con respecto a estudios previos de seguridad vacunal de 4CMenB. Hasta ahora, autores como Santolaya y Grossner utilizaron escalas cualitativas donde el dolor se califica en función de su intensidad como leve, moderado o severo^{8,9}. Sin embargo, la utilización de una escala cuantitativa permite hacer comparaciones más precisas de la intensidad del dolor local, siendo la más utilizada en las investigaciones relacionadas con la medición del dolor^{19,20}. No se han encontrado diferencias significativas entre la intensidad del dolor en la primera y segunda dosis. Al contrario que lo realizado por otros autores, donde se administraba Bexsero® y placebo, o Bexsero® y otras vacunas⁹, en este caso ambas dosis se administraron en las mismas condiciones, por lo que estos resultados no son comparables.

Por último, la limitación principal del estudio es el tamaño muestral. En este sentido, la aplicación de los criterios de inclusión y las condiciones de vacunación, además de la propia población diana elegida para llevar a cabo esta investigación, dificultan la posibilidad de obtener una gran muestra en un período de tiempo razonable, pudiéndose barajar para la realización de estudios multicéntricos futuros.

En conclusión, la vacunación frente al meningococo B con Bexsero® en adultos en situaciones especiales muestra un buen perfil de seguridad, si bien la información disponible es limitada, dado el escaso número de pacientes estudiado. La frecuencia de aparición de fiebre en esta población es mayor que la esperada para el grupo de la misma edad según la FT del producto. El dolor local es la reacción adversa más frecuentemente registrada para las dos dosis de vacuna, sin embargo, la intensidad del dolor es baja.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Los estudios realizados hasta la fecha respecto a la vacuna de cuatro componentes frente al meningococo B (4CMenB) han sido en su gran mayoría en población pediátrica, siendo el estudio de adultos, específicamente sanos, minoritario. Este estudio es novedoso no sólo en cuanto a sus sujetos de estudio, pacientes en situaciones especiales, sino por el uso de la Escala Visual Analógica del dolor respecto a otros estudios de seguridad vacunal, donde se emplearon escalas cualitativas. Es importante destacar que los resultados arrojados por este estudio parecen diferir de la información contenida en la ficha técnica de la vacuna, sobre todo en lo relacionado con la fiebre superior a 38°C, ya que en los ensayos clínicos no se describe esta reacción en el grupo de niños mayores de 11 años y adultos. Por ello, podría verse justificada la ampliación de esta investigación y una revisión de la ficha técnica de la vacuna 4CMenB.

Bibliografía

1. Soult Rubio J, Muñoz Sáez M. Enfermedad meningocócica invasora. An Pediatr (Barc). 2005;62(4):297-303. DOI: 10.1157/13073241
2. Vetter V, Baxter R, Denizer G, Sáfadi MAP, Silfverdal SA, Vyse A, et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. Expert Rev Vaccines. 2016;15(5):641-58. DOI: 10.1080/21645515.2017.1412020
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive meningococcal disease. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [consultado 10/10/2017]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>
4. Comité Asesor de Vacunas [Internet]. Madrid: Manuel Merino Moína; 1999. Manual de vacunas en línea de la AEP; Sección IV, Capítulo 30. [actualizado 10/2016; consultado 28/01/2018] Disponible en: <http://vacunas.aep.org/documentos/manual/cap30#12.4>
5. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales. Vacuna frente a la enfermedad meningocócica invasora por serogrupo Información para B profesionales sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales. 30 marzo 2016 [consultado 13/02/2018]. Disponible en: https://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_ProfSanitarios.pdf
6. De Serre G, Gariépy M, Billard M, Rouleau I. Institut national de santé publique du Québec. Initial Dose of a Multicomponent Serogroup B Meningococcal Vaccine in the Saguenay–Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: An Interim Safety Surveillance Report. Julio 2014 [consultado 8/01/2018]. Disponible en: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupB_Meningococcal_Vaccine.pdf
7. Findlow J, Bai X, Findlow H, Newton E, Kaczmarek E, Miller E, et al. Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACWY conjugate vaccine administered

- concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine*. 2015;33(29):3322-30. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.02
8. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, *et al*. Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations According to Different Immunization Schedules. *JAMA*. 2012;307(6):614-5. DOI: 10.1001/jama.2012.85
 9. Santolaya M, O'Ryan ML, Valenzuela MR, Prado V, Vergara R, Muñoz A, *et al*. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24. DOI: 10.1128/CVI.00566-16
 10. Langley J, MacDougall DM, Halperin BA, Swain A, Halperin SA, Top KA, *et al*. Rapid surveillance for health events following a mass meningococcal B vaccine program in a university setting: A Canadian Immunization Research Network study. *Vaccine*. 2016;34(34):4046-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.06.025
 11. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, *et al*. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381(9869):825-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61961-8
 12. EMA: European Medicines Agency *Ficha técnica o prospecto del producto Bexsero* [online]. Londres.2017 [consultado 25/11/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf
 13. Martín García AV. Fundamentación teórica y uso de las historias y relatos de la vida como técnicas de investigación en pedagogía social. Universidad de Salamanca. Aula: revista de pedagogía de la Universidad de Salamanca. 1997;7:41-60.
 14. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº 179 (27 de julio de 2013).
 15. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. (2001) WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring Stora Torget 3, S-75320 Uppsala, Sweden.
 16. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, *et al*. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics*. 2015;135(5):798-804. DOI: 10.1542/peds.2014-4015
 17. Basta EN, Mahmoud AAF, Wolfson JP, Ploss A, Heller BL, Hannah S, *et al*. Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *N Engl J Med*. 2016;375(3):220-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1514866
 18. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, *et al*. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 (in press). DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30048-3
 19. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am*. 1999;79(2):231-52. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70381-9
 20. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor. *Rev Sociedad Esp Dolor*. 2002;9(2):94-108.

How to cite this article:

• Fernández-Prada M, Martínez-Ortega C, Hidalgo-Peña L, Álvarez-Vázquez C, Aguirre-del Pino R, Huerta-González I. Adverse reactions associated with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in adults in special situations. *Farm Hosp.* 2018;42(5):191-196.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Adverse reactions associated with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in adults in special situations

Reacciones adversas asociadas a la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales

María Fernández-Prada¹, Carmen Martínez-Ortega², Lara Hidalgo-Peña³, Clara Álvarez-Vázquez³, Rodrigo Aguirre-del Pino³, Ismael Huerta-González⁴

¹Vaccination Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. Spain. ²Department of Preventive Medicine and Public Health, Hospital Valle del Nalón, Riaño. Spain. ³School of Medicine, Universidad de Oviedo, Oviedo. Spain. ⁴Department of Epidemiological Surveillance. Directorate General of Public Health, Regional Ministry of Health of the Principality of Asturias, Oviedo. Spain.

Author of correspondence

María Fernández-Prada
Vaccination Unit.
Department of Preventive Medicine and Public Health.
Hospital Universitario Central de Asturias.
Avda. Roma s/n 33011, Oviedo, Asturias

Correo electrónico:
mariafdezprada@gmail.com

Recibido el 14 de febrero de 2018;
aceptado el 16 de abril de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10989

Abstract

Objective: To know the safety profile of the 4CMenB vaccine in adults in special situations.

Method: Security prospective study of phase IV. Inclusion criteria and some vaccination conditions were applied. The adverse reactions described in the data sheet were collected. The adverse reactions evaluation was performed 24 hours after vaccination ("requested") and during the first seven days ("not requested").

Results: 72 patients were included (54.2% men, mean age 52.5 years, 81.9% anatomic asplenia). The frequency of fever >38°C in the first 24 hours of vaccination was higher than the observed in the summary of product characteristics for the group of adults (12.5% vs. not known). More than 75% of the patients reported local pain in the first hours [average of the Analog Visual Scale score 3.22 (95% CI: 2.67-3.76) in the first dose and 3.23 (95% CI: 2.69-3.78) in the second dose]. There were no statistically significant differences. 97.22% registered symptoms until 7 days after vaccination.

Conclusions: 4CMenB shows a good safety profile in adults in special situations. The frequency of fever >38°C is higher than expected. Local pain is the most frequently recorded adverse reactions, but the intensity is low. These results suggest a review of the situation in order to suggest a possible modification of the summary of product characteristics of the vaccine.

Resumen

Objetivo: Conocer el perfil de seguridad de la vacuna del meningococo B (4CMenB) en adultos en situaciones especiales.

Método: Estudio prospectivo de seguridad de fase IV. Se aplicaron criterios de inclusión y ciertas condiciones de vacunación. Se recogieron las reacciones adversas descritas en la ficha técnica. La evaluación de las reacciones adversas se realizó a las 24 horas de la vacunación ("solicitadas") y durante los siete primeros días ("no solicitadas").

Resultados: Se incluyeron 72 pacientes (54,2% hombres; media de edad 52,5 años; 81,9% asplenia anatómica). La frecuencia de fiebre >38°C en las primeras 24 horas fue mayor de la observada en la ficha técnica para el grupo de adultos (12,5% versus no conocida). Más del 75% de los pacientes refirió dolor local en las primeras horas [media de la puntuación de la Escala Visual Análoga 3,22 (IC95%: 2,67-3,76) en la primera dosis y 3,23 (IC95%: 2,69-3,78) en la segunda dosis]. No hubo diferencias estadísticamente significativas. El 97,22% registró síntomas hasta los siete días postvacunación.

Conclusiones: 4CMenB muestra un buen perfil de seguridad en adultos en situaciones especiales. La frecuencia de fiebre >38°C es mayor que la esperada. El dolor local es la reacción adversa más frecuentemente registrada, pero la intensidad es baja. Estos resultados invitan a una revisión de la situación de cara a sugerir una posible modificación de la ficha técnica.

KEYWORDS

Postmarketing Drug Surveillance; Adverse effects; Vaccines; 4CMenB; Meningitis; Immunocompromised patients; Meningococcus.

PALABRAS CLAVE

Seguimiento postautorización; Efectos adversos; Vacuna; 4CMenB; Meningitis; Pacientes inmunocomprometidos; Meningococo.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Neisseria meningitidis is an exclusively human pathogen, capable of causing severe infections such as invasive meningococcal disease (IMD)¹. Age is an essential factor in the distribution of the risk associated with meningococcus, and therefore there is a higher risk of invasive disease in children, although there is a higher rate of carriers among adolescents and young adults².

In 2014, 2,760 confirmed cases of IMD in Europe were reported to the European Centre for Disease Control and Prevention; this shows an annual incidence rate of 0.5 cases per 100,000 inhabitants. Of these cases, 64% were caused by a serogroup B meningococcus (MenB)³.

Currently there are six meningococcal vaccines marketed in Spain⁴: three monovalent vaccines against serogroup C (Menjugate[®], Meningitec[®] and NeisVac-C[®]), two tetravalent vaccines against serogroups A, C, W and Y (Menveo[®] and Nimenrix[®]), and the four-component vaccine against the serogroup B identified with the acronym 4CMenB (Bexsero[®]). A new vaccine has been recently marketed against serogroup B, with the two antigenic variables of the FHbp protein (binding protein to factor H), known as MenB-FHbp (Trumenba[®]).

Currently, only the vaccine against serogroup C is included in the systematic child vaccination calendar in Spain, while the 4CMenB vaccine is only recommended and reimbursed under some special risk situations within the Spanish National Health System (SNS)⁵.

Vaccine safety and pharmacovigilance are two key elements in any vaccination program. Those clinical trials conducted on the 4CMenB vaccine show that the main adverse reactions (ARs) reported are pain and local erythema. Moreover, in the case of babies, fever >38°C appears in 14% to 50% of the vaccinated group, and clearly higher figures will be reached (85%) if administered jointly with other vaccines⁶⁻¹¹. It is worth highlighting that these clinical trials were conducted particularly with healthy children, adolescents and adults; however, and regardless of the clear indication of this vaccine for patients in special situations (anatomic and functional asplenia, and others), there are no studies so far dealing with safety in this group.

For this reason, the objective of this research is to understand the safety profile of 4CMenB vaccine in adult persons in special situations with recommendation of vaccination according to the Spanish NHS.

Methods

Type of study

A post-marketing study for prospective follow-up associated with safety.

Study setting and timing

The study was conducted at the Vaccination Unit (VU) of a regional hospital of reference with 1,069 beds, from March 2015 to March 2017.

Inclusion criteria

The following inclusion criteria were implemented:

- 1) Patients with indication for vaccination with 4CMenB according to the Spanish SNS⁵:
 - a. Complement/properdin deficiency.
 - b. Treatment with eculizumab.
 - c. Asplenia or severe splenic dysfunction.
 - d. History of previous IMD.
 - e. Lab staff in potential contact with *N. meningitidis*.
- 2) Age >18-year-old.
- 3) No specific contraindications for the administration of the 4CMenB vaccine (Bexsero[®]) according to the product specifications.
- 4) Having signed the Informed Consent provided by the VU.

Conditions of vaccination

The following vaccination conditions were taken into account:

- 1) The vaccine was administered isolatedly, without the concomitant administration of any other vaccine at the same vaccination act.
- 2) The vaccination dosing regimen for >11-year-old and adults was used, according to the indications in the product specifications

(PS) for Bexsero[®]: two doses separated by at least 30 days. No booster vaccination has been established.

- 3) There was a time interval of at least 30 days between other vaccines previously administered and any of the two doses of Bexsero[®].
- 4) There was a time interval of at least 30 days between the second dose of Bexsero[®] and any other subsequent vaccine.
- 5) In patients with immunosuppressor and immunomodulator treatment, there was an interval of at least 1 week before and after taking this medication and the administration of any dose of Bexsero[®].
- 6) It was not recommended to take prophylactic oral paracetamol, unless the patient presented body temperature >37.5°C after the first dose.
- 7) It was not administered to patients with acute disease, suspected incubation period, or fever / feverishness > 37.5°C as measured by thermometer at the time of evaluation. In these cases, vaccination was postponed until the acute condition was solved.

Study variables

Sociodemographical variables were collected (gender, age, indication of vaccination), as well as the development of any of the adverse reactions described in the section "4.8. Adverse Reactions" of Bexsero[®]'s product specifications (fever, headache, pain at the injection site, skin rash, somnolence, irritability, unusual crying, vomiting, convulsions, dry skin, paleness, Kawasaki disease, musculoskeletal pain and general malaise), the time between vaccination and the initiation of the adverse reaction symptoms, and the duration of said symptoms.

Procedure for information collection

Adverse reaction recording was conducted in the same way for the first and the second dose of vaccine administered.

It was structured into two phases: (1) early onset symptoms (within the first 24 hours), collected through telephone survey by trained nursing staff ("requested" adverse reactions), and (2) symptoms appearing within the first seven days after vaccination, collected by the patient through a record sheet designed for this purpose ("not requested" adverse reactions), including the clinical sign or symptom, the start date and its duration. Similarly, patients were asked to report if they needed to take paracetamol or any other medication in order to alleviate said symptom.

For the evaluation of "pain at the injection site", each patient was trained on the use of the Analogue Visual Scale (AVS), where 1 means "no pain" and 10 means "unbearable pain".

Reporting to the Spanish Pharmacovigilance System

Adverse reactions or severe mistakes associated with vaccination were reported to the Spanish Pharmacovigilance System (SEFV-H) through www.notificaram.es. The adverse reactions were classified into severe and non-severe, according to the terminology of the European Medicines Agency and the SEFV-H. A severe adverse reaction was defined as: (1) causing death; (2) threatening the patient's life; (3) leading to patient's hospitalization; (4) causing inability to work; (5) causing congenital defects, or (6) being clinically relevant.

Type of analysis

For the analysis of variables associated with the report at 24 hours after vaccination, descriptive statistics was conducted for each variable (univariate analysis), exploring the absolute and relative frequencies of the qualitative variables under research. Mean values were calculated (quantitative variables) as well as percentages (qualitative variables), and their 95% Confidence Intervals (CI 95%). Bivariate analysis was conducted to find out if the selected study variables were associated or not. Chi square test was used for dichotomous qualitative variables, and Student's T test was used for paired samples. A *p* value <0.05 was considered statistically significant. The PASVV program (previously known as SPSS), version 18, was used for all this.

Adverse reactions associated with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in adults in special situations

On the other hand, qualitative methodology based on the biographical method was used for the record of adverse reactions conducted by each patient during the first seven days after vaccination¹³.

Ethical aspects

The study received a favourable report by the Clinical Research Ethics Committee (Ref 119/15), and was classified by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices as a post-marketing study for prospective follow-up (Ref MFC-BEX-2016-01).

Results

In total, the study included 72 patients who met the inclusion criteria. Of these, 54.2% (39) were male and 45.8% (33) were women. Their mean age was 52.5 years, with a ±18.0-year standard deviation.

Regarding the medical indication for vaccination against 4CMenB, the sample was distributed into: 81.9% (59) with anatomic asplenia, 12.5% (9) with previous IMD, 2.8% (2) on treatment with eculizumab, 1.4% (1) with common variable immunodeficiency in a lab staff in contact with *N. meningitidis*, and 1.4% (1) with functional asplenia due to graft-versus-host disease in a patient with allogeneic transplant of haematopoietic progenitors. On the other hand, 80.6% (58) were receiving treatment for some chronic disease at the time of vaccination, while 19.4% (14) were receiving no treatment.

The most frequent adverse reactions, appearing within the first 24 hours after vaccination with the first and second doses of Bexsero[®] were: local pain [80.6% (58) after the first dose and 77.8% (56) after the second dose], headache [20.8% (15) after the first dose and 18.10% (13) after the second dose] and fever >38°C [12.5% (9) after the first and second doses].

Figure 1 shows the frequency rate of all adverse reactions described at Bexsero[®]'s product specifications for the first and second doses of the vaccine. No statistically significant differences were found between any of the variables studied. However, when comparing the adverse reactions identified in this study with those shown in Bexsero[®]'s PS, some noteworthy differences can be observed. Thus, we can highlight the development of six adverse reactions that are not described in the PS of the vaccine for the >11-year-old and adult group, such as: fever >38°C, somnolence, loss of appetite, irritability, vomiting and paleness (Table 1).

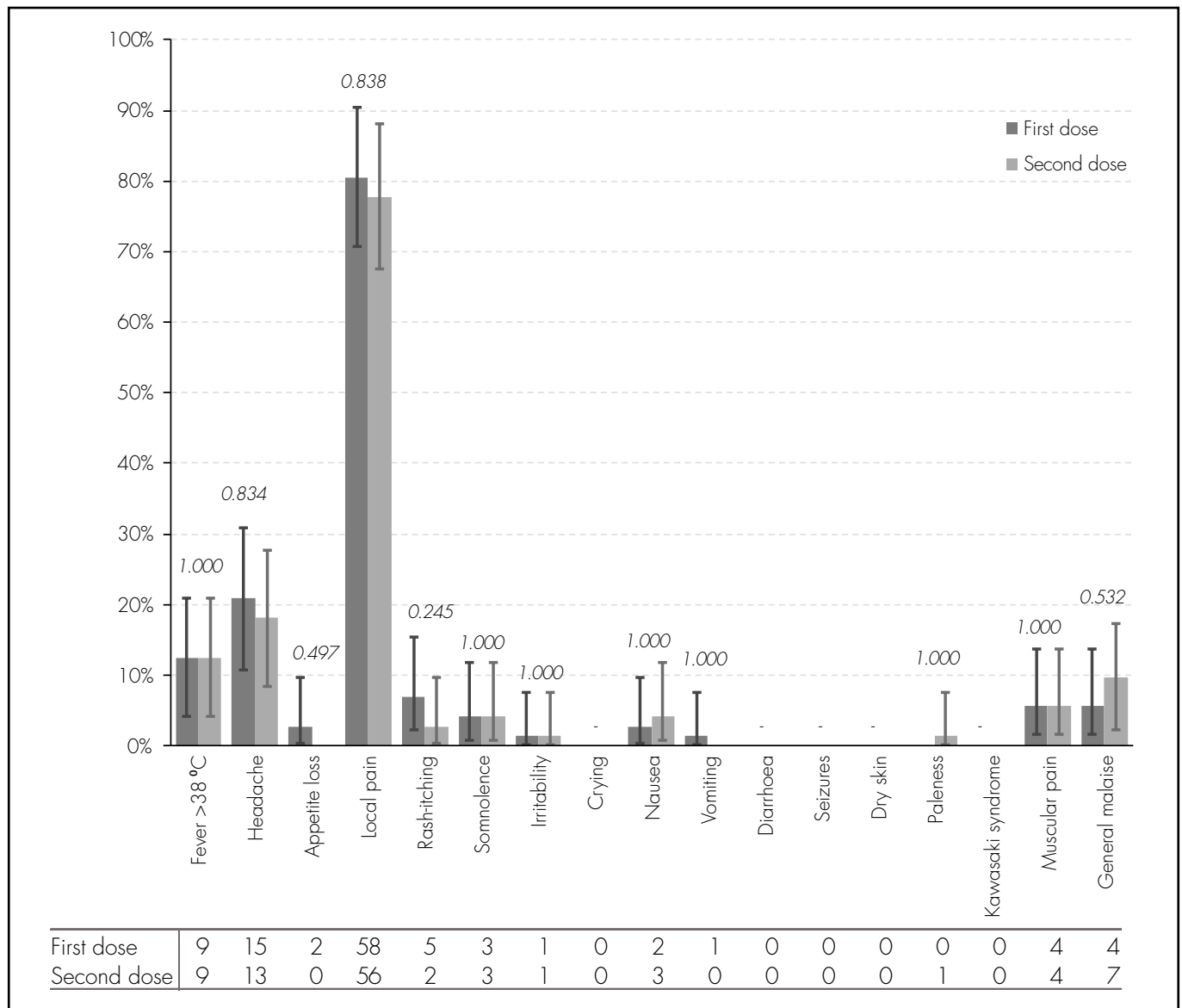


Figure 1. Proportion of requested adverse reactions after the first and second doses of Bexsero[®], with their 95% confidence interval, and statistical analysis of the differences between them (p values in italics). The number of patients who presented each one of the adverse reactions is shown in the table below the graph.

Table 1. Frequency of adverse reactions after the first and second doses in comparison with the frequencies described in the product specifications of Bexsero®

	First dose (%)	Second dose (%)	Bexsero® PS Frequency in >11-year-old and adults (%)
Fever >38°C	12.50 [†]	12.50 [†]	Not known [†]
Headache	20.80*	18.10*	> 10*
Appetite loss	2.80 [†]	0.00 [†]	Not known [†]
Local pain	80.60*	77.80*	> 10*
Rash. itching	6.90 [‡]	2.80 [‡]	> 10 [‡]
Somnolence	4.20 [†]	4.20 [†]	Not known [†]
Irritability	1.40 [†]	1.40 [†]	Not known [†]
Crying	0.00*	0.00*	Not known*
Nausea	2.80 [‡]	4.20 [‡]	> 10 [‡]
Vomiting	1.40 [†]	0.00 [†]	Not known [†]
Diarrhoea	0.00*	0.00*	Not known*
Seizures	0.00*	0.00*	Not known*
Dry skin	0.00*	0.00*	Not known*
Paleness	0.00 [†]	1.40 [†]	Not known [†]
Kawasaki Syndrome	0.00*	0.00*	Not known*
Muscular pain	5.60 [‡]	5.60 [‡]	> 10 [‡]
General malaise	5.60 [‡]	9.70 [‡]	> 10 [‡]

[†] All data coinciding with those collected in the Product Specifications for the group of “>11-year-old children and adult persons” appear with (*); data not stated in the PS but found in this study appear with (†), and finally, those data where a lower rate vs. that stated in the PS has been found appear with (‡).

Pain at the site of injection was evaluated at 24 hours of vaccination through an AVS on which each patient had been previously trained; 80.6% (58) and 77.8% (56) of patients reported local pain within the first 24 hours after vaccination with the first and second doses. The mean AVS score with the first dose was 3.22 (CI95%: 2.67-3.76) and 3.23 with the second dose (CI95%: 2.69-3.78). There were no statistically significant differences ($p=0.979$); however, there was a higher frequency of moderate pain with the first dose (AVS score 4-6), and of mild pain with the second dose (AVS score 1-3), as shown in Figure 2. It is worth highlighting that only two patients assigned a value >8 in the AVS to their pain both for the first and the second dose of the vaccine.

Adverse reactions in the first seven days after vaccination (“not requested”) were analyzed with qualitative methodology. Of those 72 persons in-

cluded in the research, only 2 reported no sign or symptom within the seven days after vaccination. On the contrary, the remaining 70 persons reported some adverse reaction, including: local pain [84.72% (61)], general malaise [63.11% (26)] and fever [22.22% (16)] within the first seven days after Bexsero®. The “latency” and “duration” variables could not be analyzed due to lack of record by patients. Table 2 shows the grouped outcomes.

It is worth noting that even though 80.6% of patients in the study were receiving chronic treatment due to their basal condition, the development of both local and systemic adverse reactions was attributed to vaccination, because symptoms were compatible both clinically and epidemiologically, and moreover, these were solved without any treatment interruption.

The only adverse reaction classified as severe, according to the clinically relevant criterion, was reported to the SEFV-H (Record No. 600167). This adverse reaction consisted in general malaise with nausea, dizziness, and unspecific abdominal discomfort; it lasted over three days and then disappeared.

Discussion

Phase IV studies are essential in order to improve the detection of adverse pharmacological reactions. In most occasions, infrequent adverse reactions, or those appearing in specific patient subpopulations, are not identified in pre-marketing stages; therefore, post-marketing monitoring becomes specially relevant^{4,15}. Many studies have been conducted with the 4CMenB vaccine in paediatric population, but not so many in the adult population, beyond those conducted in specific closed populations, such as university campuses or labs with staff at risk^{10,16,17}. Therefore, we have a lack of clinical trials, not only in the adult population but specifically for the group of adults in special situations. For this reason, this present research represents a novelty in terms of studying the safety of this vaccine in the adult population in special situations.

The frequency of adverse reactions on the sample under study has been compared with the one stated in the product specifications¹². It is worth highlighting that the PS states that the frequency rate of fever for the >11-year-old and adult group is unknown, while this study has recorded a frequency >10% for both doses. These results coincide with what other authors have described: they have also found, although with great variability, that the frequency of developing fever is higher than expected^{6,9}.

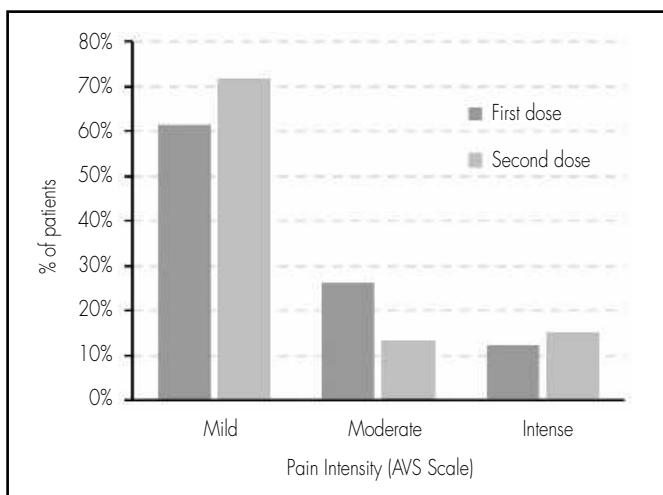


Figure 2. Profile of pain reported in the injection site according to number of doses, at 24 hours after vaccination, according to the AVS scale: mild (1-3), moderate (4-6) or intense (7-10).

Table 2. Frequency of adverse reactions described in the PS for Bexsero® and reported by participants within the first seven days after vaccination ("not requested")

Adverse Reactions	Frequency (%)
Nervous system disorders	Headache 16 (22.22)
GI disorders	Nausea and vomiting 9 (12.50)
Musculoskeletal and conjunctive tissue disorders	Myalgia and arthralgia 17 (23.61)
General disorders and alterations at the site of administration	Pain at the injection site 61 (84.72)
	Fever or feverishness 14 (19.44)
	General malaise 26 (63.11)

A recent systematic review of the safety of the 4CMenB vaccine vs. Trumenba® (a recently marketed vaccine against meningococcus B) and vaccines routinely administered in children and adolescents, reached the conclusion that the most frequently reported severe adverse reactions were febrile seizures⁸. These results cannot be compared with this study that has been conducted in adults in special situations; besides, only one severe case was identified. It is worth noting that the same review found a 74% prevalence of pain at the injection site, and a 24% prevalence of fever¹⁸; both results are higher than those found in our research, although matching the Product Specifications of the vaccine for this group¹². On the other hand, the quantitative evaluation of local pain through the AVS represents an innovation regarding previous studies on the safety of the 4CMenB vaccine. So far, authors such as Santolaya and Grossner used qualitative scales where pain was rated according to its intensity: mild, moderate or severe^{8,9}. However, using a quantitative scale allows more accurate comparisons of local pain intensity, and this scale is the most frequently used in research associated with pain measurement^{19,20}. No significant differences have been found in terms of pain intensity between the first and the second doses. Unlike what other authors have done, i.e. administering Bexsero® and placebo, or Bexsero® and other vaccines⁹, in this case both doses were administered in the same conditions, and therefore these results cannot be compared.

Finally, the main limitation in our study is sample size. In this sense, the implementation of inclusion criteria and vaccination conditions, as well as the target population chosen to conduct this research, made it difficult to obtain a large sample within a reasonable period of time; in the future, it could be considered to conduct multicentre studies.

Summing up, vaccination against meningococcus B with Bexsero® in adults in special situations shows a good safety profile; however, there

is limited information available, given the low number of patients studied. The frequency of fever in this population is higher than expected for the same age group according to the Product Specifications. Local pain is the adverse reaction most frequently reported for both vaccine doses; however, pain intensity is low.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

The great majority of studies so far regarding the four-component vaccine against meningococcus B (4CMenB) have been conducted in paediatric population; only a minority of studies have been conducted in adults specifically healthy. This study is innovative not only in terms of its subjects, i.e. patients in special situations, but also for the use of the AVS pain scale unlike other studies for vaccine safety, where qualitative scales were used. It is important to highlight that the results shown by this study seem to differ with the information contained in the product specifications for the vaccine, mostly regarding fever >38°C, because this reaction is not described in clinical trials for the >11-year-old children and adults group. For this reason, it could be justified to extend this research, and to review the product specifications of the 4CMenB vaccine.

Bibliography

- Soult Rubio J, Muñoz Sáez M. Enfermedad meningocócica invasora. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(4):297-303. DOI: 10.1157/13073241
- Vetter V, Baxter R, Denizer G, Sáford MAP, Silfverdal SA, Vyse A, *et al*. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(5):641-58. DOI: 10.1080/21645515.2017.1412020
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive meningococcal disease. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [consultado 10/10/2017]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>
- Comité Asesor de Vacunas [Internet]. Madrid: Manuel Merino Moína; 1999. Manual de vacunas en línea de la AEP; Sección IV, Capítulo 30. [actualizado 10/2016; consultado 28/01/2018] Disponible en: <http://vacunasaeop.org/documentos/manual/cap-30#12.4>
- Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales. Vacuna frente a la enfermedad meningocócica invasora por serogrupo Información para B profesionales sanitarios. Madrid. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales. 30 marzo 2016 [consultado 13/02/2018]. Disponible en: https://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_ProfSanitarios.pdf
- De Serre G, Gariépy M, Billard M, Rouleau I. Institut national de santé publique du Québec. Initial Dose of a Multicomponent Serogroup B Meningococcal Vaccine in the Saguenay– Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: An Interim Safety Surveillance Report. Julio 2014 [consultado 8/01/2018]. Disponible en: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupB_Meningococal_Vaccine.pdf
- Findlow J, Bai X, Findlow H, Newton E, Kaczmarek E, Miller E, *et al*. Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACWY conjugate vaccine administered concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine*. 2015;33(29):3322-30. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.05.02
- Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, *et al*. Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations According to Different Immunization Schedules. *JAMA*. 2012;307(6):614-5. DOI: 10.1001/jama.2012.85
- Santolaya M, O’Ryan ML, Valenzuela MR, Prado V, Vergara R, Muñoz A, *et al*. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24. DOI: 10.1126/CVI.00566-16
- Langley J, MacDougall DM, Halperin BA, Swain A, Halperin SA, Top KA, *et al*. Rapid surveillance for health events following a mass meningococcal B vaccine program in a university setting: A Canadian Immunization Research Network study. *Vaccine*. 2016;34(34):4046-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.06.025
- Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, *et al*. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381(9869):825-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61961-8

12. EMA: European Medicines Agency *Ficha técnica o prospecto del producto Bexsero* [online]. Londres.2017 [consultado 25/11/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf
13. Martín García AV. Fundamentación teórica y uso de las historias y relatos de la vida como técnicas de investigación en pedagogía social. Universidad de Salamanca. Aula: revista de pedagogía de la Universidad de Salamanca. 1997;7:41-60.
14. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, nº 179 (27 de julio de 2013).
15. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. (2001) WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring Stora Torget 3, S-75320 Uppsala, Sweden.
16. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics*. 2015;135(5):798-804. DOI: 10.1542/peds.2014-4015
17. Basta EN, Mahmoud AAF, Wolfson JP, Ploss A, Heller BL, Hannah S, et al. Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *N Engl J Med*. 2016;375(3):220-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1514866
18. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 (in press). DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30048-3
19. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am*. 1999;79(2):231-52. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70381-9
20. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor. *Rev Sociedad Esp Dolor*. 2002;9(2):94-108.

Cómo citar este artículo:

- Guerra-Prado M, Olmo-Revuelto MA, Catalá-Pindado MA.
- Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora.
- Farm Hosp. 2018;42(5):197-199.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora

Prevalence of medication-related problems in complex chronic patients and opportunities for improvement

Marta Guerra-Prado, María Adelina Olmo-Revuelto, Miguel Ángel Catalá-Pindado

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. España.

Autor para correspondencia

Marta Guerra Prado
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Río Hortega.
Dulzaina s/n, 47002 Valladolid, España.

Correo electrónico:
maguerropr@saludcastillayleon.es

Recibido el 20 de septiembre de 2017;
aceptado el 20 de abril de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10899

Resumen

Objetivo: Estimar la prevalencia de problemas relacionados con la medicación en los pacientes atendidos en la consulta de la unidad de continuidad asistencial e identificar las áreas terapéuticas donde se concentran.

Método: Estudio observacional descriptivo y prospectivo. Revisión de la historia clínica y el tratamiento domiciliario por un farmacéutico hospitalario y comunicación al médico de los problemas relacionados con la medicación detectados. Análisis de las áreas terapéuticas donde se concentran.

Resultados: Se revisaron 85 pacientes, identificando 368 potenciales problemas relacionados con la medicación. Las áreas más prevalentes fueron el uso crónico de hipnóticos, la analgesia subóptima, el tratamiento antidepressivo optimizable, estatinas en mayores de 75 años en prevención primaria y con dosis altas en prevención secundaria, pacientes con insuficiencia cardiaca sin inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de la bomba de protones sin indicación.

Conclusiones: Se deberían realizar intervenciones formativas y desarrollar asistencias informáticas que ayuden a evitar los problemas más prevalentes relacionados con la medicación.

Abstract

Objective: To estimate the prevalence of medication-related problems in patients treated in continuous care units and to identify the therapeutic areas in which these problems were more concentrated.

Method: Observational descriptive prospective study. Review of clinical histories and outpatient treatment by a hospital pharmacist. Communicating medication-related problems detected to the responsible doctor. Analysis of the therapeutic areas in which the problems were most concentrated.

Results: 85 patients were reviewed, and 368 potential medication-related problems were identified. The areas with the most prevalent medication-related problems were the long-term use of hypnotics, sub-optimal analgesia, optimizable antidepressant treatment, statins in patients older than 75 years in primary prevention and in those with high-intensity doses in secondary prevention, patients with heart failure without angiotensin-converting enzyme inhibitors, and proton-pump inhibitors without indication.

Conclusions: Training interventions should be implemented and computer assistance should be developed to help avoid the most prevalent medication-related problems.

PALABRAS CLAVE

Atención Primaria de Salud; Continuidad de la atención al paciente; Enfermedad crónica; Pluripatológico; Atención intermedia; Problemas relacionados con la medicación.

KEYWORDS

Primary Health Care; Continuity of patient care; Chronic disease; Comorbidity; Intermediate care; Medication-related problems.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

Las enfermedades crónicas son la principal causa de mortalidad y discapacidad en los países desarrollados. Para adaptar el modelo sanitario a esta realidad surge la estrategia de atención al paciente crónico¹ de esta comunidad autónoma, creándose las Unidades de Continuidad Asistencial (UCA) en los hospitales, con un especialista en Medicina Interna como intermediario y consultor de los médicos de Atención Primaria.

Una de las principales dificultades en el manejo de estos pacientes es la farmacoterapia: falta de evidencia motivada por la exclusión de los ensayos clínicos de este grupo de pacientes, guías de práctica clínica concebidas para el manejo de una sola enfermedad² y fragilidad. Durante los últimos años han surgido diferentes métodos para la adecuación del tratamiento de estos pacientes^{3,4}, pero su aplicación en la práctica clínica diaria es complicada. La prevalencia de problemas relacionados con la medicación (PRM) varía según el ámbito asistencial observado y la herramienta de evaluación utilizada, oscilando entre el 22 y el 33% en nuestro entorno^{5,6}.

En este estudio nos planteamos estimar la prevalencia de PRM en los pacientes crónicos pluripatológicos complejos (PCC) atendidos en la consulta de la UCA e identificar las áreas terapéuticas donde se concentran el mayor número y son susceptibles de mejora.

Métodos

Estudio observacional descriptivo y prospectivo de prevalencia de PRM en los PCC atendidos en la UCA entre junio y diciembre de 2016. La metodología de trabajo se acordó en reunión conjunta de la dirección médica del centro, los internistas responsables de la UCA y el Servicio de Farmacia, para cumplir con un objetivo del plan anual de gestión de la comunidad autónoma. Se incluyó a todos los pacientes que disponían de receta electrónica, para tener un listado completo y actualizado de su tratamiento domiciliario. Un farmacéutico hospitalario revisó de cada paciente su historia clínica electrónica, tanto de atención primaria (Medora®) como de especializada (SiClínica®) y se comprobaron sistemáticamente los siguientes ítems en relación con el tratamiento:

1. Indicación actual, válida y recogida en su historia clínica.
2. Evidencia del fármaco (revisión en UpToDate, Cochrane, Trip Database, los criterios Beers³ y STOPP-START).
3. Ausencia de duplicidades.
4. Ausencia de interacción con otros fármacos o patología previa.
5. Posología adecuada: horario óptimo y dosis ajustada a la función renal, el peso y la edad.
6. Seguimiento y monitorización periódica necesaria.
7. Selección del fármaco más seguro, eficaz y de menor coste.
8. Ausencia de indicaciones no tratadas.

Se agruparon los PRM detectados en resultados negativos asociados a la medicación (RNM) de: necesidad, seguridad y efectividad⁷.

Se comunicaron, con sus propuestas de resolución, al médico responsable de la UCA a través del correo electrónico, el día previo a la cita del paciente. Éste valoró y decidió si aplicaba las propuestas para la corrección de los PRM detectados. Si las aceptaba, las incorporaba en la historia clínica electrónica del paciente, si no las aceptaba o consideraba que debían ser valoradas por el médico de Atención Primaria, se ponía en contacto con el farmacéutico telefónicamente.

Resultados

En el período de estudio se revisaron 85 pacientes pluripatológicos complejos con receta electrónica atendidos en la consulta de la UCA. La edad media fue de 83,7 (rango = 61-98) años y un 53,7% fueron mujeres. Se revisaron 1.125 líneas de tratamiento (= 13,2 líneas/paciente; desviación estándar = 3,97). Se han identificado 368 PRM potenciales (mediana = 4 PRM/paciente; rango intercuartílico = 3-6), lo que supone una prevalencia de 32,7 PRM/100 líneas de tratamiento.

Los tipos de PRM detectados (Tabla 1) se agruparon como: RNM de necesidad 125/368 (34%), de seguridad 92/368 (25%) y de efectividad 151/368 (41%).

Tabla 1. Problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación detectados

Tipo de RNM	PRM	Nº
Necesidad (n = 125)	Indicación no tratada. Añadir fármaco	22
	Indicación desconocida. Valorar suspensión	13
	Indicación caducada. Valorar suspensión	49
	Tratamiento duplicado. Suspender lo que proceda	41
Seguridad (n = 92)	Prevenir efecto adverso. Suspender fármaco de riesgo	39
	Prevenir efecto adverso. Asociar fármaco profiláctico	5
	Prevenir efecto adverso o interacción. Mejorar manejo/seguimiento	29
	Prevenir interacción. Sustituir fármaco interactuante	7
Efectividad (n = 151)	Mejorar selección. Cambiar a fármaco más seguro	12
	Indicación con escasa evidencia. Valorar suspensión	43
	Dosis o pauta horaria erróneas (corregirlas)	43
	Dosis o pauta horaria optimizables (optimizarlas)	49
	Mejorar selección. Cambiar a fármaco más eficaz	10
Mejorar selección. Cambiar a fármaco más costo-efectivo	5	
	Mejora eficacia. Intensificar tratamiento	1

PRM: problemas relacionados con los medicamentos; RNM: resultados negativos asociados a la medicación.

En cuanto al grado de aceptación de la recomendación del farmacéutico por el médico responsable de la UCA, éste fue de un 35,3% de los casos y consideró que debían ser valoradas por el médico de Atención Primaria el 64,7% restante, no considerando inconveniente ninguna propuesta. No se pudieron valorar las propuestas de corrección de 105 PRM por los siguientes motivos: 45 por correos no leídos por falta de tiempo, 25 por fallos en el programa informático, 24 por pacientes que no acuden a la consulta y 11 por *exitus*.

Las áreas terapéuticas donde se concentraron los problemas más prevalentes en los pacientes revisados fueron:

1. El uso de hipnóticos a largo plazo (23,5%).
2. La analgesia subóptima (23,5%).
3. El tratamiento antidepresivo optimizable (14,1%).
4. El uso de estatinas en mayores de 75 años en prevención primaria (9,4%) y con dosis de alta intensidad en prevención secundaria (4,7%).
5. Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca sin inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en su tratamiento (10,6%).
6. El uso de inhibidor de la bomba de protones (IBP) sin indicación válida (8,2%).

Discusión

La prevalencia de PRM encontrada (32,7%) ha sido similar a la descrita en estudios previos^{5,6}, aunque no son pacientes totalmente comparables, dado que la media de edad de nuestro estudio fue superior y tenían prescrito un mayor número de fármacos. Dos de las áreas terapéuticas que más PRM concentraron en nuestro estudio (hipnóticos a largo plazo y uso inadecuado de IBP) se han documentado previamente como las más prevalentes^{5,6}. Sin embargo, han sido detectadas otras áreas terapéuticas con una frecuencia de PRM elevada y susceptibles de estudio.

Tabla 2. Problemas relacionados con la medicación más prevalentes extrapolados a los pacientes PCC de la Comunidad Autónoma Castilla León

Tipo de problema relacionado con la medicación	Prevalencia PCC comunidad
Hipnótico crónico	14.734
Estatinas en prevención primaria en ancianos	5.894
Estatinas a dosis excesiva (prevención secundaria) en ancianos	2.945
Inhibidor bomba de protones sin indicación clara	5.160
Analgesia subóptima	14.734
Tratamiento antidepressivo optimizable	8.841
Insuficiencia cardiaca sin IECA	6.646

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Para dar una idea de la magnitud de estos resultados extrapolamos los datos de nuestro estudio a los 62.700 PCC de la comunidad autónoma. Supondría que 14.734 pacientes tienen prescritos hipnóticos a largo plazo en insomnio crónico, con el consiguiente riesgo de caídas, confusión y sedación diurna⁸; 14.734 pacientes con posibilidad de mejora en su tratamiento analgésico; 8.841 con una selección inadecuada del fármaco antidepressivo, por no tener en cuenta su potencial de interacciones con comorbilidades o fármacos concomitantes; 5.894 mayores de 75 años con estatinas en prevención primaria y 2.945 con dosis de alta intensidad en prevención secundaria, situaciones en las que no han demostrado beneficio y sí mayor riesgo de miopatía, diabetes y alteraciones cognitivas⁹; 6.646 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y FEVI 40% que no tienen prescrito IECA, a pesar de haber demostrado reducir la morbimortalidad¹⁰, y 5.141 pacientes con IBP sin indicación, lo que supone un mayor

riesgo de neumonía, sobreinfección por *Clostridium difficile*, deficiencias de vitamina B12, hierro y calcio¹¹.

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue que únicamente el 45% de los pacientes citados en la consulta de la UCA disponían de receta electrónica, lo que puede suponer un sesgo. Además, el médico de la UCA consideró que debían ser valoradas por el médico de Atención Primaria la mayoría de las recomendaciones (64,7%), de las que desconocemos el grado de aceptación. Dados los resultados obtenidos y los descritos en estudios previos¹², consideramos necesaria la creación de equipos multidisciplinares que integren a todos los profesionales de los diferentes niveles asistenciales implicados en el cuidado del paciente crónico pluripatológico complejo, así como realizar intervenciones formativas y desarrollar asistencias informáticas que ayuden a evitar los problemas relacionados con la medicación más prevalentes.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

Este estudio trata de identificar los principales problemas relacionados con la medicación (PRMs) en los PCC. A pesar de que durante los últimos años han surgido diferentes métodos para la adecuación del tratamiento en este tipo de pacientes, su aplicación en la práctica clínica diaria es muy complicada. Identificando los principales problemas relacionados con la medicación (PRMs) en estos pacientes, se podrían desarrollar intervenciones formativas y asistencias informáticas facilitando el manejo de la farmacoterapia en los PCC.

Bibliografía

- Estrategia de atención al paciente crónico en Castilla y León [consultado 03/2017]. Disponible en: www.saludcastillayleon.es/institucion/es/planes-estrategias.
- Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015;350:949. DOI: 10.1136/bmj.h949
- Fick DM, Semla TP, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, et al. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46. DOI: 10.1111/jgs.13702
- Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96. DOI: 10.1016/j.regg.2014.10.005
- Parodi López N, Villán Villán YF, Granados Menéndez MI, Royuela A. Potentially inappropriate prescribing in patients over 65 years-old in a primary care health centre. *Aten Primaria*. 2014;46(6):290-7. DOI: 10.1016/j.aprim.2013.12.007
- Mud F, Mud S, Rodríguez MJ, Ivorra MD, Ferrándiz ML. Detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes ancianos: estudio descriptivo en dos farmacias comunitarias. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2014;6(2):20-6. DOI:10.5672/FC.2173-9218.(2014/Vol6).002.04
- Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Grupo de Investigación en Farmacología. Universidad de Granada. Fundación Pharmaceutical Care España. Sociedad Española de Farmacia Comunitaria. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*. 2007; 48:5-17.
- Longo LP et al. Addiction: Part I. Benzodiazepines side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*. 2000;61(7):2121-8.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
- National Institute for Clinical Excellence, NICE. Chronic heart failure in adults: management. NICE guidance [CG108] Agosto 2010 [consultado 06/2016]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg108
- Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122:896-903. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.04.014. Review.
- Romero-Ventosa EY, Samartín-Ucha M, Martín-Vila A, Martínez-Sánchez ML, Rey Gómez-Serranillos I, Pineiro-Corralles G. Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial. *Farm Hosp* 2016; 40 (6):529-43. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10506

How to cite this article:

- Guerra-Prado M, Olmo-Revuelto MA, Catalá-Pindado MA.
- Prevalence of medication-related problems in complex chronic patients and opportunities for improvement. Farm Hosp. 2018;42(5):197-199.

**BRIEF ORIGINAL**

Artículo bilingüe inglés/español

Prevalence of medication-related problems in complex chronic patients and opportunities for improvement

Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora

Marta Guerra-Prado, María Adelina Olmo-Revuelto,
Miguel Ángel Catalá-Pindado

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Spain.

Author of correspondence

Marta Guerra Prado
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Río Hortega.
Dulzaina s/n, 47002 Valladolid, España.

Correo electrónico:
maguerropr@saludcastillayleon.es

Recibido el 20 de septiembre de 2017;
aceptado el 20 de abril de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10899

Abstract

Objective: To estimate the prevalence of medication-related problems in patients treated in continuous care units and to identify the therapeutic areas in which these problems were more concentrated.

Method: Observational descriptive prospective study. Review of clinical histories and outpatient treatment by a hospital pharmacist. Communicating medication-related problems detected to the responsible doctor. Analysis of the therapeutic areas in which the problems were most concentrated.

Results: 85 patients were reviewed, and 368 potential medication-related problems were identified. The areas with the most prevalent medication-related problems were the long-term use of hypnotics, sub-optimal analgesia, optimizable antidepressant treatment, statins in patients older than 75 years in primary prevention and in those with high-intensity doses in secondary prevention, patients with heart failure without angiotensin-converting enzyme inhibitors, and proton-pump inhibitors without indication.

Conclusions: Training interventions should be implemented and computer assistance should be developed to help avoid the most prevalent medication-related problems.

Resumen

Objetivo: Estimar la prevalencia de problemas relacionados con la medicación en los pacientes atendidos en la consulta de la unidad de continuidad asistencial e identificar las áreas terapéuticas donde se concentran.

Método: Estudio observacional descriptivo y prospectivo. Revisión de la historia clínica y el tratamiento domiciliario por un farmacéutico hospitalario y comunicación al médico de los problemas relacionados con la medicación detectados. Análisis de las áreas terapéuticas donde se concentran.

Resultados: Se revisaron 85 pacientes, identificando 368 potenciales problemas relacionados con la medicación. Las áreas más prevalentes fueron el uso crónico de hipnóticos, la analgesia subóptima, el tratamiento antidepressivo optimizable, estatinas en mayores de 75 años en prevención primaria y con dosis altas en prevención secundaria, pacientes con insuficiencia cardíaca sin inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de la bomba de protones sin indicación.

Conclusiones: Se deberían realizar intervenciones formativas y desarrollar asistencias informáticas que ayuden a evitar los problemas más prevalentes relacionados con la medicación.

KEYWORDS

Primary Health Care; Continuity of patient care;
Chronic disease; Comorbidity; Intermediate care;
Medication-related problems.

PALABRAS CLAVE

Atención Primaria de Salud; Continuidad de la atención al paciente; Enfermedad crónica; Pluripatológico; Atención intermedia; Problemas relacionados con la medicación.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Chronic diseases are the main cause of mortality and disability in developed countries. To adapt the healthcare model to this situation, the Autonomous Community of Castile and León (Spain) has designed a strategy for the care of chronic patients¹ by creating Continuous Care Units (CCU) in hospitals, with a specialist in Internal Medicine acting as an intermediary and consultant for Primary Care physicians (PCP).

One of the main challenges in the management of chronic patients is related to pharmacotherapy: There is a lack of evidence due to the exclusion of these types of patients from clinical trials, clinical practice guidelines address the management of a single disease², and this group of patients is particularly frail. In recent years, different methods have emerged to adapt treatments to these patients^{3,4}, but their implementation in daily clinical practice is difficult. Depending on the care setting under study and the tool used for assessment, the prevalence of medication-related problems (MRPs) ranges from 22% to 33% in Spain^{5,6}.

This study estimated the prevalence of MRPs in complex chronic patients (CCP) treated in the CCU, and identified the therapeutic areas with the highest concentration of MRPs and the greatest margin for improvement.

Methods

Observational descriptive prospective study of the prevalence of MRPs in CCP treated in the CCU from June to December 2016. To fulfil one of the objectives of the yearly management plan of the Autonomous Community, the work methodology was consensually designed at a joint meeting of the medical management of the hospital, the internists from the CCU, and the pharmacy service. The study included all the outpatients with electronic prescriptions to ensure that a complete and updated list of the home treatment of each study participant was available. A hospital pharmacist reviewed the electronic medical record of each patient, both from primary care (Medora[®]) and specialized care (SiClínica[®]), and systematically checked the following treatment-related items:

1. Current indication, validated and registered in the medical record.
2. Evidence related to the drug (reviewed in UpToDate, Cochrane, Trip Database, and using the Beers³ and Stopp-Start⁴ criteria).
3. Absence of duplication.
4. Absence of interactions with other drugs or with preexisting pathologies.
5. Appropriate dosage: optimal schedule and adjustment to renal function, weight, and age.
6. Patient follow-up and periodic monitoring needed.
7. Selection of the safest, most effective, and cheapest drug.
8. Absence of unaddressed indications.

Based on the type of negative results associated with medication (NRM), the MRPs detected were classified into: need, safety, and effectiveness⁷.

A list of the MRPs detected and their proposed solutions were sent by e-mail to the physician responsible for the CCU the day before the appointment with the patient. The physician assessed the solutions proposed for these MRPs and decided if they were applicable or not. If the solutions were accepted, they were registered in the patients' electronic medical record. If the physician rejected the solution or considered that it should be assessed by the PCP, the pharmacist was contacted by telephone.

Results

In total, 85 complex patients with electronic prescriptions were treated in the CCU during the study period. Mean age was 83.7 years (range = 61-98) and 53.7% of the participants were women. A total of 1125 treatment lines were reviewed (= 13.2 lines/patient, standard deviation = 3.97). We identified 368 potential MRPs (median = 4 MRPs/patient; interquartile range = 3-6), entailing a prevalence of 32.7 MRPs/100 treatment lines.

Table 1 shows the MRPs detected, which were classified as follows: need NRMs = 125/368 (34%); safety NRMs = 92/368 (25%); and effectiveness NRMs = 151/368 (41%).

Table 1. Detected medication-related problem and negative results associated with medication

Type of NRM	MRP	No.
Need (n = 125)	Unaddressed indication. Add drug	22
	Unknown indication. Consider drug discontinuation	13
	Indication no longer valid. Consider drug discontinuation	49
	Duplicate treatment. Discontinue the least appropriate drug	41
	Avoid adverse reaction: Discontinue risk drug	39
Safety (n = 92)	Avoid adverse reaction: Add prophylactic drug	5
	Avoid adverse reaction or interaction. Improve management/follow-up	29
	Avoid interaction. Substitute interacting drug	7
	Improve selection. Change to safer drug	12
	Indication with a low degree of evidence. Consider drug discontinuation	43
Effectiveness (n = 151)	Incorrect dose or schedule (correct)	43
	Optimizable dose or schedule (optimize)	49
	Improve selection. Change to more effective drug	10
	Improve selection. Change to more cost-effective drug	5
	Improve effectiveness. Intensify treatment	1

MRP: medication-related problem; NRM: negative results associated with medication.

Regarding the pharmacist's recommendations, 35.3% were accepted by the physician responsible for the CCU, while the remaining 64.7% were deemed to require assessment by the PCP. None of the solutions were rejected. In total, 105 of the proposed solutions were not assessed for the following reasons: 45 e-mails were not read because of lack of time; 25 solutions were not assessed due to software problems; 24 were not assessed because the patient did not attend the appointment; and 11 were not assessed because the patient died.

The most prevalent problems were found in the following therapeutic areas:

1. Long-term use of hypnotics (23.5%).
2. Sub-optimal analgesia (23.5%).
3. Optimizable antidepressant treatment (14.1%).
4. Use of statins in patients over 75 years in primary prevention (9.4%) and with high-intensity doses in secondary prevention (4.7%).
5. Patients diagnosed with heart failure not treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) (10.6%).
6. Use of proton-pump inhibitors (PPIs) without valid indication (8.2%).

Discussion

The prevalence of MRPs (32.7%) in this study was similar to that described in previous studies^{5,6}; however, the patients are not fully comparable because both the average age of the participants and the number of drugs prescribed were higher in our study. We found that the long-term use of hypnotics and inappropriate use of PPIs were two of the therapeutic areas associated with more MRPs, which is line with the findings of previous studies^{5,6}. However, we also identified other therapeutic areas with large numbers of MRPs; thus, further research is warranted.

To better understand the magnitude of these results, we extrapolated them to the 62,700 CCP in the Autonomous Community of Castile and León (see Table 2). Thus, 14,734 patients would have prescriptions for the long-term use of hypnotics for chronic insomnia, with the consequent

Table 2. Most prevalent medication-related problems extrapolated to all CCP patients in the Autonomous Community of Castile and León (Spain)

Type of medication-related problem	Prevalence in CCP patients
Long-term hypnotics	14,734
Statins for primary prevention in elderly patients	5,894
High-intensity doses of statins in secondary prevention in elderly patients	2,945
Proton-pump inhibitors without clear indication	5,160
Sub-optimal analgesia	14,734
Optimizable antidepressant treatment	8,841
Heart failure without ACEI	6,646

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor.

risk of falls, confusion, and excessive daytime sleepiness⁸; 14,734 patients would have the opportunity for improved analgesic treatment; 8,841 would have an inappropriate prescription for antidepressant drugs (e.g. caused by not taking into account their potential for interactions with comorbidities or concomitant drugs); 5,894 patients over 75 years would be treated with statins in primary prevention and 2,945 patients over 75 years would be treated with high-intensity doses in secondary prevention: statins have not been shown to have any benefits in these situations, but have been shown to increase the risk of myopathy, diabetes, and cognitive abnormalities⁹; 6,646 patients with congestive heart failure and LVEF < 40% would not have been treated with ACEIs, although they have been shown to reduce morbidity and mortality¹⁰; and 5,141 patients would have been treated with

PPIs without indications, which would have increased the risk of pneumonia, overinfection by *Clostridium difficile*, and vitamin B12, iron, and calcium deficiencies¹¹.

One of the limitations of this study is that only 45% of the patients treated in the CCU had an electronic prescription, which may have biased the results. Moreover, the CCU physician considered that most of the recommendations (64.7%) required assessment by the PCP; however, the number of recommendations that were accepted remains unknown. Given our results and those described in previous studies¹², we recommend the creation of multidisciplinary teams comprising all the professionals involved in the different levels of care in the treatment of CCP, and also recommend the development of training interventions and computer assistance to help avoid the most prevalent MRPs.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to scientific literature

This study tries to identify the main problems related to medication (MPRs) in CCP. Although in recent years different methods have emerged for the adequacy of treatment in this type of patients, its application in daily clinical practice is very complicated. Identifying the main problems related to medication (PRMs) in these patients, training interventions and computer assistance could be developed, facilitating the management of pharmacotherapy in CCP.

Bibliography

- Estrategia de atención al paciente crónico en Castilla y León [consultado 03/2017]. Disponible en: www.saludcastillayleon.es/institucion/es/planes-estrategias.
- Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015;350:949. DOI: 10.1136/bmj.h949
- Fick DM, Semla TP, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, et al. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46. DOI: 10.1111/jgs.13702
- Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96. DOI: 10.1016/j.regg.2014.10.005
- Parodi López N, Villán Villán YF, Granados Menéndez MI, Royuela A. Potentially inappropriate prescribing in patients over 65 years-old in a primary care health centre. *Aten Primaria*. 2014;46(6):290-7. DOI: 10.1016/j.aprim.2013.12.007
- Mud F, Mud S, Rodríguez MJ, Ivorra MD, Ferrándiz ML. Detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes ancianos: estudio descriptivo en dos farmacias comunitarias. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2014;6(2):20-6. DOI:10.5672/FC.2173-9218.(2014/Vol6).002.04
- Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Grupo de Investigación en Farmacología. Universidad de Granada. Fundación Pharmaceutical Care España. Sociedad Española de Farmacia Comunitaria. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*. 2007; 48:5-17.
- Longo LP et al. Addiction: Part I. Benzodiazepines side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*. 2000;61(7):2121-8.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
- National Institute for Clinical Excellence, NICE. Chronic heart failure in adults: management. NICE guidance (CG108) Agosto 2010 [consultado 06/2016]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg108
- Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122:896-903. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.04.014. Review.
- Romero-Ventosa EY, Samarín-Ucha M, Martín-Vila A, Martínez-Sánchez ML, Rey Gómez-Serranillos I, Pineiro-Corralles G. Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial. *Farm Hosp* 2016; 40 (6):529-43. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10506

Cómo citar este artículo:

- Cantillana-Suárez MG, Manzano-García M, Robustillo-Cortés MA, Morillo-Verdugo R. Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología CMO. Farm Hosp. 2018;42(5):200-203.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología CMO

Evaluation of HIV+ patients experience with pharmaceutical care based on AMO-methodology

María de Gracia Cantillana-Suárez¹, Mercedes Manzano-García², María de las Aguas Robustillo-Cortés³, Ramón Morillo-Verdugo⁴

¹Hospital Universitario de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla. España. ²Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España. ³Hospital Riotinto, Área de Gestión Sanitaria Norte de Huelva, Huelva. España. ⁴Hospital Universitario de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Ramón Morillo-Verdugo
Hospital Universitario de Valme.
AGS Sur de Sevilla.
Av. Bellavista s/n 41014, Sevilla, España.

Correo electrónico:
ralejandro.morillo.sspa
@juntadeandalucia.es

Recibido el 28 de noviembre de 2017;
aceptado el 16 de abril de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10947

Resumen

Objetivo: Evaluar la experiencia de pacientes VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología capacidad-motivación-oportunidad.

Método: Estudio transversal, unicéntrico, que incluyó pacientes VIH+ que fueron atendidos en noviembre de 2016 y a los cuales se aplicó el cuestionario validado IEXPAC. Este permite conocer la experiencia de pacientes crónicos sobre la atención sanitaria que reciben.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes. La puntuación media global obtenida fue: $9,7 \pm 0,3$. Los ítems que obtuvieron puntuaciones más elevadas fueron: respetan mi estilo de vida ($9,9 \pm 0,5$); se coordinan para ofrecerme una buena atención ($9,9 \pm 0,5$); me ayudan a seguir el tratamiento ($9,9 \pm 0,4$); se aseguran de que tomo la medicación ($9,9 \pm 0,4$); se preocupan por mi bienestar ($9,9 \pm 0,4$).

Los puntos con posibilidades de mejora incluyeron: se preocupan por mí al llegar a casa tras el ingreso hospitalario ($8,7 \pm 1,2$).

Conclusiones: La evaluación de la atención farmacéutica basada en el modelo capacidad-motivación-oportunidad cumple un alto nivel en cada punto de interacción identificado.

Abstract

Objective: To evaluate the experience of HIV+ patients with pharmaceutical care based on the ability-motivation-opportunity methodology.

Method: Cross-sectional, unicentric study. The participants included were HIV+ patients attended during November-2016 and to whom the IEXPAC questionnaire was conducted. This validated questionnaire allows to know the experience of chronic patients about the health care they receive.

Results: 91 patients were included. The overall mean score of the IEXPAC questionnaire was: 9.7 ± 0.3 . The items that obtained higher scores were: respect lifestyle (9.9 ± 0.5); coordination to offer good care (9.9 ± 0.5); helping to continue treatment (9.9 ± 0.4); making sure that I take medication (9.9 ± 0.4); worried about well-being (9.9 ± 0.4). The points with the possibility of improvements included: worried about me when I get home after being in hospital (8.7 ± 1.2).

Conclusions: The evaluation of the pharmaceutical care process based on the ability-motivation-opportunity model achieve a high level in each of the identified points of interaction.

PALABRAS CLAVE

VIH; Experiencia; Paciente; Calidad asistencial; Atención farmacéutica.

KEYWORDS

HIV; Experience; Patient; Quality of care; Pharmaceutical care.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

La farmacia hospitalaria ha sufrido una importante transformación en los últimos años. La aparición del concepto de Atención Farmacéutica (AF) y la reorientación asistencial hacia la mejora de resultados en salud han contribuido a ese cambio^{1,2}.

La necesidad de mejorar la calidad de la atención prestada ha llevado al desarrollo del mapa estratégico para la atención al paciente externo Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (MAPEX), el cual ha generado una visión diferente de la actividad del farmacéutico en consultas externas³.

Todo esto ha desembocado en el desarrollo de un nuevo modelo de AF conocido como CMO (capacidad-motivación-oportunidad). Los pilares que sustentan este modelo son la capacidad, entendida como proveer una AF individualizada y adaptada a cada paciente, mediante la estratificación. La motivación, para alcanzar objetivos con la farmacoterapia, sustituyendo la entrevista clínica por una motivacional. Por último, la oportunidad, proveyendo AF más allá de la consulta presencial gracias a las tecnologías de la información, comunicación y aprendizaje⁴.

Por otra parte actualmente se plantea que la relación del paciente con los profesionales y sistemas sanitarios necesita reorientarse⁵. La atención centrada en el paciente supone un reto que requiere un enfoque diferente para escuchar y utilizar lo que los pacientes tienen que decir y aprender de su experiencia para transformar la atención que reciben^{6,7}.

En nuestro entorno, siempre se ha pretendido medir la experiencia del paciente, definida como la información que proporciona la persona sobre lo que le ha sucedido en la interacción continuada con profesionales, servicios sanitarios y sociales, y su vivencia de dicha interacción y de los resultados de la misma⁸. Así, recientemente ha surgido la escala IEXPAC (Instrumento de Evaluación de la Experiencia del Paciente Crónico). Ésta puede aplicarse a pacientes crónicos que en los últimos seis meses hayan recibido asistencia sanitaria y social⁸. Existen numerosos estudios en los que se ha valorado su utilización, pero ninguno referido a la AF y en concreto a pacientes VIH+⁹⁻¹¹.

El objetivo de este estudio es evaluar la experiencia referida por pacientes VIH+ en seguimiento con un modelo de AF basado en la metodología CMO.

Métodos

Estudio transversal, en el que se incluyeron pacientes VIH+ (≥ 18 años), atendidos en la consulta de patologías víricas de un hospital de especialidades durante noviembre de 2016, según la metodología de AF CMO. Se excluyeron pacientes incluidos en ensayos clínicos y/o que no firmaron consentimiento informado.

Las intervenciones realizadas sobre los pacientes fueron las incluidas en el modelo de estratificación del paciente VIH y registradas en la historia clínica informatizada según la taxonomía CMO^{4,12}.

La variable principal del estudio fue la puntuación media del cuestionario IEXPAC mediante la cual se midió la experiencia del paciente VIH+⁸.

Este cuestionario está validado en castellano para pacientes crónicos y consta de 11 preguntas más una, para pacientes que hayan estado hospitalizados en los últimos tres años. La puntuación global de los 11 ítems de la escala IEXPAC fue un valor de 0-10. Para calcularla, se sumaron las puntuaciones de las 11 preguntas y el total se obtuvo aplicando la siguiente fórmula: $10 \times (\text{suma de las puntuaciones de los 11 ítems}_{11})/44$. La puntuación del ítem 12, sobre el alta hospitalaria, se reportó separadamente convertida a escala de 0-10.

La plataforma *on-line* IEXPAC: <http://www.iemac.es/iexpac> realizó la conversión de las puntuaciones y ofreció ambos resultados automáticamente⁸.

Las variables demográficas incluidas fueron: edad y sexo; vía de adquisición (sexual o parenteral), niveles de linfocitos CD4+ (células/ μ l), carga viral plasmática (copias/mL) y nivel de estratificación de AF (mediante el modelo validado para pacientes VIH+, clasificados como alto, medio y bajo)¹²; terapia antirretroviral prescrita, regímenes coformulados (*single tablet regimens*), comorbilidades y patrón de comorbilidad (el paciente debía presentar dos o más comorbilidades encuadradas en un mismo patrón. Se clasificaron como: comorbilidades cardiológicas y/o metabólicas, depresivas y/o geriátricas, mixtas o sin comorbilidad), número de medicamentos concomitantes (fármaco de uso crónico prescrito con una duración de al menos 60 días) y patrón de polifarmacia (se dividió en cuatro catego-

rias: medicamentos para enfermedades cardiovasculares, para síndrome ansioso-depresivo, para enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otros medicamentos).

La combinación de fármacos dispensados se obtuvo mediante el programa de dispensación de pacientes externos (Dominion®). El tratamiento concomitante se recogió de Receta XXI del Sistema Andaluz de Salud. El resto de variables se obtuvieron de la historia clínica electrónica del paciente.

Se determinó el tamaño muestral en base a la frecuentación media de pacientes a la consulta de patologías víricas del último año. Con un nivel de confianza y seguridad del 95%, una precisión del 8%, una proporción elegida del 50% ($p=0,5$) y una proporción esperada de pérdidas del 15%, se obtuvo una muestra de 89 pacientes.

Con respecto al análisis estadístico, las variables cuantitativas se expresaron con medias y desviaciones típicas o con medianas y percentiles P25 y P75 en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Se determinó la distribución de normalidad de los datos a partir de la prueba de Kolgorov-Smirnov. Para análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS 22.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.).

El estudio se realizó siguiendo los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki (2013).

Resultados

Se incluyeron 91 pacientes, con edad media $46,8 \pm 9,9$ años (86,8% hombres). Las características demográficas, clínicas y farmacológicas se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales y clínicas

Variables	N (%)	
Sexo	Hombre	79 (86,8)
	Mujer	12 (13,2)
Vía de adquisición	Sexual	46 (50,5)
	Parenteral	45 (49,5)
Carga viral	Indetectable	81 (89,0)
	Detectable	10 (11,0)
CD4 (cél/ μ l)	< 200 células/ μ l	5 (5,6)
	> 200 células/ μ l	84 (94,4)
Nivel de estratificación	Nivel 1 (bajo)	78 (85,7)
	Nivel 2 (medio)	11 (12,1)
	Nivel 3 (alto)	2 (2,2)
TAR	2 ITIAN + ITINN	28 (30,8)
	2 ITIAN + IP	14 (15,4)
	ITIAN + INI	25 (27,5)
	Otros	24 (26,4)
STR	Sí	48 (52,7)
	NO	43 (47,3)
Comorbilidades (n=27)	Cardiometabólicas	17 (62,9)
	Depresivo geriátricas	4 (14,8)
	Mixto	6 (22,2)
Medicamentos concomitantes (n=12)	Cardiovasculares	5 (41,7)
	Ansiolíticos y sedantes	2 (16,7)
	Medicamentos para EPOC	2 (16,7)
	Otros	3 (25,0)

INI: inhibidor de la integrasa; IP: inhibidor de la proteasa; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos o nucleótidos; ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos; STR: regímenes coformulados (*single tablet regimens*, STR); TAR: terapia antirretroviral.

Tabla 2. Puntuaciones ítems encuesta IEXPAC

Ítems	Medias (DE)
Respetan mi estilo de vida	9,9±0,5
Coordinación para ofrecerme buena atención	9,9±0,5
Me ayudan a informarme por internet	9,5±1,4
Ahora sé cuidarme mejor	9,7±0,8
Me ayudan a seguir mi tratamiento	9,9±0,4
Fijamos objetivos para controlar mi enfermedad	9,8±0,8
Uso internet y móvil para consultar mi historia clínica	9,4±1,6
Se aseguran de que tomo la medicación	9,9±0,4
Se preocupan por mi bienestar	9,9±0,4
Me informan de recursos sanitarios y sociales que me pueden ayudar	9,6±1,1
Me animan a hablar con otros pacientes	9,6±1,3
Se preocupan por mí al llegar a casa tras estar en el hospital	8,7±1,2

DE: desviación estándar; IEXPAC: Instrumento de Evaluación de la Experiencia del Paciente Crónico.

Los pacientes presentaron una media de $1,7 \pm 1,3$ comorbilidades, siendo el patrón cardiaco-metabólico el más frecuente (18,7%).

La media del número de medicamentos concomitantes fue $2,3 \pm 2,6$; destacando un 27,5% de pacientes sin medicación asociada. Del total de pacientes sólo se le pudo calcular el patrón de polifarmacia (cinco o más prescripciones) al 13,2%, siendo el más frecuente el cardiovascular (41,7%).

La media global de las puntuaciones de los cuestionarios IEXPAC realizados fue de $9,7 \pm 0,3$. Las puntuaciones de los diferentes ítems aparecen reflejadas en la tabla 2.

Discusión

El proceso de AF basado en el modelo CMO cumplió, en general, un alto nivel de calidad percibida por los pacientes en cada uno de los puntos de interacción identificados. Se detectaron los puntos más fuertes del modelo en base a la experiencia de los pacientes sobre la atención sanitaria que recibieron. De todo ello, los aspectos relacionados con estilo de vida, coordinación entre profesionales sanitarios y toma adecuada de medicamentos fueron los mejores evaluados. Así mismo, se detectó que el ítem que requiere una mayor implicación y mejora ha sido el relacionado con la preocupación por el paciente tras el ingreso. En base a las puntuaciones obtenidas en este ítem y la profundización en el pilar oportunidad del modelo, diseñando nuevas herramientas de contacto con el paciente más allá de las consultas presenciales, así como la utilización de la herramienta de Montes Escalante y cols.¹³, para identificar pacientes de mayor

Bibliografía

- Baldominos G, Castillo I. Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos. Madrid: Comisión de normas y procedimientos de la SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002 [consultado: 13/9/2017]. Disponible en: https://www.sefh.es/normas/Pacientes_externos.pdf
- David F, Blackburn DF, Yakiwchuk E, Jorgenson D, Mansell KD. Proposing a re-definition of pharmaceutical care. *Ann Pharmacother.* 2012;46(3):447-9. DOI: 10.1345/aph.1Q585
- Morillo Verdugo R, Sáez de la Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: mirar profundo, mirar lejos. *Farm Hosp.* 2015;39(4):189-91. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.9407
- Morillo-Verdugo R, Villareal-Arévalo AL, Álvarez de Sotomayor M, Robustillo-Cortés MA. Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO. *Farm Hosp.* 2016;40(6):544-68. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10567
- Lorenzo S. Hacia nuevos planteamientos de calidad. El paciente como coprotagonista. *Gac Sanit.* 2008;22 (Supl 1):186-91. DOI: 10.1016/S0213-9111(08)76091-6

riesgo y actuar y evitar reingresos hospitalarios en pacientes VIH+ tras un alta, podría suponer una mejora en este ámbito.

La importancia de evaluar la experiencia del paciente ya se ha estudiado en una revisión llevada a cabo por Doyle y cols.¹⁰, en la que se han incluido un total de 55 estudios que abarcan una gran variedad de patologías. Los datos muestran que la experiencia del paciente está positivamente relacionada con la efectividad clínica y la seguridad del paciente, y respalda la importancia de incluir la experiencia del paciente entre los pilares básicos de la atención al paciente.

El concepto de experiencia del paciente no está aún muy difundido ni tampoco evaluado en el ámbito de la AF. Existen estudios publicados recientemente en los que se evalúa la calidad percibida por los pacientes, como el de Margusino-Framiñán y cols.¹⁴, en el cual se estudia la implantación de consultas monográficas de AF. El resultado obtenido de la encuesta de satisfacción, que es un aspecto diferente al de experiencia, es de $9,16 \pm 1,27$. En la misma línea Cañamares I y cols.¹⁵ también estudian la experiencia autorreferida por los pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C, donde lo más valorado es el contacto con el farmacéutico en la visita.

La principal limitación de este estudio es que no se realizó el cuestionario IEXPAC a toda la cohorte de pacientes de la consulta, sino sólo a un corte transversal durante noviembre de 2016. Sin embargo, la muestra analizada cumplía con el tamaño muestral necesario para dar respuesta a las cuestiones planteadas, por el tipo de estudio y características del cuestionario.

Futuras líneas de investigación nos permitirán profundizar en la mejora de la experiencia con el modelo CMO según los diferentes niveles de estratificación y las intervenciones llevadas a cabo en cada uno de ellos mediante un estudio prospectivo.

En conclusión, la evaluación de la experiencia referida por los pacientes VIH+, mediante el cuestionario IEXPAC, con el modelo CMO de AF ofreció unas puntuaciones elevadas.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

Es el primer estudio donde se investiga la experiencia del paciente con un modelo novedoso de Atención Farmacéutica. Los resultados indican que la experiencia de la Atención Farmacéutica basada en el modelo CMO alcanza una puntuación alta.

- Wensing M, Vingerhoets E, Grol R. Feedback based on patient evaluations: a tool for quality improvement? *Patient Educ Couns.* 2003;51(2):149-53. DOI: 10.1016/S0738-3991(02)00199-4
- Davies E, Cleary PD. Hearing the patient's voice? Factors affecting the use of patient survey data in quality improvement. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(6):428-32. DOI: 10.1136/qshc.2004.012955
- Equipo IEMAC. IEXPAC: Instrumento de Evaluación de la Experiencia del Paciente Crónico [consultado: 24/09/2017]. Disponible en: <https://www.iexpac.org/iexpac>
- Van der Eijk M, Faber MJ, Ummels I, Aarts JW, Munneke M, Bloem BR. Patient-centeredness in PD care: development and validation of a patient experience questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(9):1011-6. DOI: 10.1016/j.parkrelidis.2012.05.017
- Doyle C, Lennox L, Bell D. A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ open.* 2013;3(1):1-18. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001570

11. Mira JJ, Nuño-Solinis R, Guilbert-Mora M, Solas-Gaspar O, Fernández-Cano P, González-Mestre MA, *et al.* Development and Validation of an Instrument for Assessing Patient Experience of Chronic Illness Care. *Int J Integr Care.* 2016;16(3):13. DOI: 10.5334/ijic.2443
12. Diseño y adaptación del Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [consultado: 14/12/2017]. Disponible en: <https://www.sefh.es/estratificacion-pacientes-cronico-vih-vhc>
13. Montes-Escalante IM, Monje-Agudo P, Calvo-Cidoncha E, Almeida González C, Morillo Verdugo R. *et al.* Design and validation of a predictive model for 1-year hospital admission in HIV patients on antiretroviral treatment. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23(4):224-7. DOI: 10.1136/ejhp-2015-000788
14. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, *et al.* Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-6. DOI: 10.7399/fh.10771
15. Cañamares Orbis I, Saez de la Fuente J, Escobar Rodríguez I, Esteban Alba C, Such Díaz A. Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C. *Farm Hosp.* 2016;40(6):569-78. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10503

How to cite this article:

· Cantillana-Suárez MG, Manzano-García M, Robustillo-Cortés MA,
· Morillo-Verdugo R. Evaluation of HIV+ patients experience with
· pharmaceutical care based on AMO-methodology.
· Farm Hosp. 2018;42(5):200-203.



BRIEF ORIGINAL

Bilingual edition english/spanish

**Evaluation of HIV+ patients experience with
pharmaceutical care based on AMO-methodology**

**Evaluación de la experiencia del paciente VIH+ con la
atención farmacéutica basada en la metodología CMO**

María de Gracia Cantillana-Suárez¹, Mercedes Manzano-García², María de las
Aguas Robustillo-Cortés³, Ramón Morillo-Verdugo⁴

¹Hospital Universitario de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla. Spain. ²Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Spain. ³Hospital
Riotinto, Área de Gestión Sanitaria Norte de Huelva, Huelva. Spain. ⁴Hospital Universitario de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla. Spain.

Author of correspondence

Ramón Morillo-Verdugo
Hospital Universitario de Valme.
AGS Sur de Sevilla.
Av. Bellavista s/n 41014, Sevilla, España.

Correo electrónico:
ralejandro.morillo.sspa
@juntadeandalucia.es

· Recibido el 28 de noviembre de 2017;
· aceptado el 16 de abril de 2018.

· DOI: 10.7399/fh.10947

Abstract

Objective: To evaluate the experience of HIV+ patients with pharmaceutical care based on the ability-motivation-opportunity methodology.

Method: Cross-sectional, unicentric study. The participants included were HIV+ patients attended during November-2016 and to whom the IEXPAC questionnaire was conducted. This validated questionnaire allows to know the experience of chronic patients about the health care they receive.

Results: 91 patients were included. The overall mean score of the IEXPAC questionnaire was: 9.7 ± 0.3 . The items that obtained higher scores were: respect lifestyle (9.9 ± 0.5); coordination to offer good care (9.9 ± 0.5); helping to continue treatment (9.9 ± 0.4); making sure that I take medication (9.9 ± 0.4); worried about well-being (9.9 ± 0.4). The points with the possibility of improvements included: worried about me when I get home after being in hospital (8.7 ± 1.2).

Conclusions: The evaluation of the pharmaceutical care process based on the ability-motivation-opportunity model achieve a high level in each of the identified points of interaction.

Resumen

Objetivo: Evaluar la experiencia de pacientes VIH+ con la atención farmacéutica basada en la metodología capacidad-motivación-oportunidad.

Método: Estudio transversal, unicéntrico, que incluyó pacientes VIH+ que fueron atendidos en noviembre de 2016 y a los cuales se aplicó el cuestionario validado IEXPAC. Este permite conocer la experiencia de pacientes crónicos sobre la atención sanitaria que reciben.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes. La puntuación media global obtenida fue: $9,7 \pm 0,3$. Los ítems que obtuvieron puntuaciones más elevadas fueron: respetan mi estilo de vida ($9,9 \pm 0,5$); se coordinan para ofrecerme una buena atención ($9,9 \pm 0,5$); me ayudan a seguir el tratamiento ($9,9 \pm 0,4$); se aseguran de que tomo la medicación ($9,9 \pm 0,4$); se preocupan por mi bienestar ($9,9 \pm 0,4$).

Los puntos con posibilidades de mejora incluyeron: se preocupan por mí al llegar a casa tras el ingreso hospitalario ($8,7 \pm 1,2$).

Conclusiones: La evaluación de la atención farmacéutica basada en el modelo capacidad-motivación-oportunidad cumple un alto nivel en cada punto de interacción identificado.

KEYWORDS

HIV; Experience; Patient; Quality of care; Pharmaceutical care.

PALABRAS CLAVE

VIH; Experiencia; Paciente; Calidad asistencial;
Atención farmacéutica.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Hospital Pharmacy has experienced a major transformation in recent years. The emergence of the Pharmaceutical Care (PhC) concept, and the healthcare reorientation towards an improvement in health outcomes, have contributed to said change^{1,2}.

The need to improve the quality of healthcare offered has led to developing the strategical map for outpatient care by the Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (MAPEX), which has generated a different view of Pharmacist activities in outpatient units³.

All this has resulted in the development of a new PhC model, known as AMO (Ability-Motivation-Opportunity). The cornerstones of this model are: Ability, understood as providing individualized PhC adapted to each patient, through stratification; Motivation, in order to reach goals with drug therapy, replacing the clinical interview with a motivational interview; and finally, Opportunity, providing PhC beyond the personal consultation, through information, communication and learning technologies⁴.

On the other hand, it has been currently considered that there is a need for reorientation in the relationship of the patient with healthcare professionals and systems⁵. Patient-focused care represents a challenge that requires a different approach in order to listen to patients and use what they have to say, and to learn from their experience in order to transform the healthcare they are receiving^{6,7}.

In our setting, the intention has always been to measure patient experience, defined as the information provided by the person about what has happened to them in their ongoing interaction with professionals and social and healthcare services, and their experience of said interaction and its outcomes⁸. Thus, the IEXPAC scale has appeared recently (Instrument for Assessing Patient Experience of Chronic Illness Care). This scale can be applied to chronic patients who have received health and social care during the last six months⁸. There are many studies assessing its use, but none regarding PhC, and specifically about HIV+ patients⁹⁻¹¹.

The objective of this study is to evaluate the experience reported by HIV+ patients under follow-up with a PhC model based on the AMO methodology.

Methods

A cross-sectional study, including HIV+ patients (≥18-year-old), managed at the outpatient Unit for Viral Conditions of a Speciality Hospital during November, 2016, according to the AMO methodology for PhC. The study excluded those patients enrolled in clinical trials and/or those who did not sign an Informed Consent.

The interventions conducted on patients were those included in the Stratification Model for HIV Patients, and recorded in the electronic clinical record according to the AMO taxonomy^{4,12}.

The primary variable of the study was the mean score for the questionnaire, used to measure the experience by HIV+ patients⁸.

This questionnaire has been validated in Spanish for chronic patients, and it contains 11 questions plus one, for patients who have been hospitalized in the past three years. The overall score of the 11 items in the IEXPAC scale was a 0-10 value. In order to calculate this, the scores for the 11 questions were added up, and the total number was obtained by implementing the following formula: $10 \times (\text{sum of the scores for the 11 items} - 11) / 44$. The score for item 12, about hospital discharge, was reported separately, converted into a scale of 0-10.

The online IEXPAC platform: <http://www.iemac.es/iexpac> converted the scores and offered automatically both results⁸.

The demographical variables included were: age and gender; way of transmission (sexual or parenteral), CD4+ lymphocyte level (cells/ μ l), plasma viral load (copies/ml) and level of PhC stratification (through the model validated for HIV+ patients, classified into High, Medium and Low)¹²; antiretroviral therapy prescribed, regimens prescribed concomitantly (single tablet regimens), comorbidities and comorbidity pattern (patients had to present two or more comorbidities framed into the same pattern; comorbidities were classified into: cardiologic and/or metabolic, depressive and/or geriatric, mixed, or without comorbidities), number of concomitant medications (chronic use drugs prescribed for at least 60 days), and polypharmacy (divided into four categories: medications for

cardiovascular conditions, for anxiety-depression syndromes, for chronic obstructive pulmonary disease, or other medications).

The combination of drugs dispensed was obtained through the Dispensing Program for Outpatients (Dominion®). The concomitant treatment was collected through "Receta XXI" of the Andalusian Health System. The remaining variables were obtained from the patients' electronic clinical record.

Sample size was determined based on the mean attendance of patients to the Viral Conditions Unit during the past year. A sample of 89 patients was obtained, with a 95% level of confidence and safety, 8% accuracy, and selected 50% rate ($p=0.5$); the expected loss rate was 15%.

Regarding statistical analysis, the quantitative variables were expressed with mean and standard deviations or median and P25 and P75 percentiles in case of asymmetrical distributions; qualitative variables were stated with frequencies and percentages. Data normality distribution was determined based on the Kolgorov-Smirnov test. The SPSS 22.0 statistical package for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, U.S.A.) was used for data analysis.

The study was conducted following the ethical principles for medical research in human beings by the Declaration of Helsinki (2013).

Results

The study included 91 patients, with 46.8 ± 9.9 as mean age (86.8% were male). Their demographical, clinical and pharmacological characteristics are collected in Table 1.

Table 1. Basal and clinical characteristics

	Variables	N (%)
Gender	Male	79 (86.8)
	Female	12 (13.2)
Way of transmission	Sexual	46 (50.5)
	Parenteral	45 (49.5)
Viral load	Undetectable	81 (89.0)
	Detectable	10 (11.0)
CD4 (cel/ μ L)	< 200 cel/ μ L	5 (5.6)
	> 200 cel/ μ L	84 (94.4)
	Level 1 (low)	78 (85.7)
Stratification level	Level 2 (medium)	11 (12.1)
	Level 3 (high)	2 (2.2)
	2 NRTI + NNRTI	28 (30.8)
ART	2 NRTI + PI	14 (15.4)
	NNRTI + NRTI +INI	25 (27.5)
	Other	24 (26.4)
STR	YES	48 (52.7)
	NO	43 (47.3)
Comorbidities (n=27)	Cardio-metabolic	17 (62.9)
	Depressive-geriatric	4 (14.8)
	Mixed	6 (22.2)
Concomitant medications (n=12)	Cardiovascular	5 (41.7)
	Anxiolytic and sedatives	2 (16.7)
	Medications for COPD	2 (16.7)
	Other	3 (25.0)

ART: antiretroviral therapy; INI: integrase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor; STR: single tablet regimens.

Table 2. Scores for the IEXPAC survey items

Items	Mean (SD)
They respect my lifestyle	9.9 ± 0.5
Coordination to offer me good care	9.9 ± 0.5
They help me to get on-line information	9.5 ± 1.4
Now I know how to take better care of myself	9.7 ± 0.8
They help me to follow my treatment	9.9 ± 0.4
We determine goals to control my disease	9.8 ± 0.8
I use internet and my mobile phone to consult my clinical record	9.4 ± 1.6
They make sure that I take my medication	9.9 ± 0.4
They are concerned for my wellbeing	9.9 ± 0.4
They inform me about health and social resources that can be helpful for me	9.6 ± 1.1
They encourage me to talk with other patients	9.6 ± 1.3
They care for me when I get home after being at hospital	8.7 ± 1.2

IEXPAC: Instrument for Assessing Patient Experience of Chronic Illness; SD: standard deviation.

Patients presented a mean number of 1.7±1.3 comorbidities, and the most frequent pattern was cardio-metabolic (18.7%).

The mean number of concomitant medications was 2.3±2.6; it stands out that 27.5% of patients had no medication associated. Polypharmacy pattern (five or more prescriptions) could only be calculated for 13.2% of all patients; the most frequent was cardiovascular (41.7%).

The overall mean scores of the IEXPAC questionnaires conducted was 9.7±0.3. Table 2 shows the scores for the different items.

Discussion

The PhC process based on the AMO model achieved, overall, a high level of quality perceived by patients at each one of the interaction points identified. The strengths of the model were detected based on the experience of patients regarding the healthcare received. The best valued aspects were those associated with lifestyle, coordination between healthcare professionals, and adequate take of medications. Likewise, it was detected that the item requiring the highest involvement and improvement was the one associated with Care for patients after hospitalization. Based on the scores obtained for this item, and delving into the Opportunity cornerstone of the model, an improvement in this setting could be represented

by the design of new tools for contact with patients, beyond personal consultations, as well as by using the tool by Montes Escalante *et al.*¹³ in order to identify those patients at higher risk, and to avoid re-hospitalizations in HIV+ patients after discharge.

The importance of assessing patient experience has already been studied in a review conducted by Doyle *et al.*¹⁰, including 55 studies in total, on a high variety of conditions. Data show that patient experience is positively associated with clinical efficacy and patient safety, and this supports the importance to include patient experience among the basic cornerstones of patient care.

There is still no wide awareness about the concept of Patient Experience, and it has not been assessed in the PhC setting. There are recently published studies assessing quality perceived by patients, such as the one by Margusino-Framiñán *et al.*¹⁴, which studies the implementation of specialized PhC units. The result obtained at the satisfaction survey, which is an aspect different to experience, was 9.16±1.27. Along the same line, Cañamares I *et al.*¹⁵ also studied the experience self-reported by patients treated with direct antivirals against hepatitis C virus, where the most valued item was the contact with the pharmacist at consultation.

The main limitation of this study is that the IEXPAC questionnaire was not conducted to the whole cohort of patients at the hospital unit, but only to a cross section during November, 2016. However, the sample analyzed met the sample size required to answer all questions stated, due to the type of study and questionnaire characteristics.

Future lines of research will allow us to delve into the improvement of the experience with the AMO model, according to the different stratification levels and interventions conducted in each of them, through a prospective study.

In conclusion, the evaluation of the experience reported by HIV+ patients, through the IEXPAC questionnaire, with the AMO model for PhC, offered high scores.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to scientific literature

This is the first research study on the experience of patients with an innovative Pharmacy Care (PC) model. Its outcomes support the expansion of said model, and that it should become the follow-up standard for this type of patients.

Bibliography

- Baldomín G, Castillo I. Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos. Madrid: Comisión de normas y procedimientos de la SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002 [consultado: 13/9/2017]. Disponible en: https://www.sefh.es/normas/Pacientes_externos.pdf
- David F, Blackburn DF, Yakiwchuk E, Jorgenson D, Mansell KD. Proposing a re-definition of pharmaceutical care. *Ann Pharmacother.* 2012;46(3):447-9. DOI: 10.1345/aph.1Q585
- Morillo Verdugo R, Sáez de la Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: mirar profundo, mirar lejos. *Farm Hosp.* 2015;39(4):189-91. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.9407
- Morillo-Verdugo R, Villareal-Arévalo AL, Álvarez de Sotomayor M, Robustillo-Cortés MA. Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO. *Farm Hosp.* 2016;40(6):544-68. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10567
- Lorenzo S. Hacia nuevos planteamientos de calidad. El paciente como coprotagonista. *Gac Sanit.* 2008;22 (Supl 1):186-91. DOI: 10.1016/S0213-9111(08)76091-6
- Wensing M, Vingerhoets E, Grol R. Feedback based on patient evaluations: a tool for quality improvement? *Patient Educ Couns.* 2003;51(2):149-53. DOI: 10.1016/S0738-3991(02)00199-4
- Davies E, Cleary PD. Hearing the patient's voice? Factors affecting the use of patient survey data in quality improvement. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(6):428-32. DOI: 10.1136/qshc.2004.012955
- Equipo IEMAC. IEXPAC: Instrumento de Evaluación de la Experiencia del Paciente Crónico [consultado: 24/09/2017]. Disponible en: <https://www.iexpac.org/iexpac>
- Van der Eijk M, Faber MJ, Ummels I, Aarts JW, Munneke M, Bloem BR. Patient-centeredness in PD care: development and validation of a patient experience questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(9):1011-6. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.05.017
- Doyle C, Lennox L, Bell D. A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ open.* 2013;3(1):1-18. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001570

11. Mira JJ, Nuño-Solinís R, Guilbert-Mora M, Solas-Gaspar O, Fernández-Cano P, González-Mestre MA, *et al.* Development and Validation of an Instrument for Assessing Patient Experience of Chronic Illness Care. *Int J Integr Care.* 2016;16(3):13. DOI: 10.5334/ijic.2443
12. Diseño y adaptación del Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [consultado: 14/12/2017]. Disponible en: <https://www.sefh.es/estratificacion-pacientes-cronico-vih-vhc>
13. Montes-Escalante IM, Monje-Agudo P, Calvo-Cidoncha E, Almeida González C, Morillo Verdugo R. *et al.* Design and validation of a predictive model for 1-year hospital admission in HIV patients on antiretroviral treatment. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23(4):224-7. DOI: 10.1136/ejpharm-2015-000788
14. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, *et al.* Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-6. DOI: 10.7399/fh.10771
15. Cañamares Orbis I, Saez de la Fuente J, Escobar Rodríguez I, Esteban Alba C, Such Díaz A. Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C. *Farm Hosp.* 2016;40(6):569-78. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10503

Cómo citar este artículo:

Del Río-Valencia JC, Asensi-Díez R, Villalobos-Torres L, Clopés-Estela A, Fraga-Fuentes MD. Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados. *Farm Hosp.* 2018;42(5):204-211.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados

Economic evaluation of the GENESIS-SEFH report of olaratumab with doxorubicin in soft tissue sarcoma in advanced stages

Juan Carlos del Río-Valencia¹, Rocío Asensi-Díez², Lorenzo Villalobos-Torres¹, Ana Clopés-Estela², M.ª Dolores Fraga-Fuentes³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. España. ²Hospital Duran I Reynals, Institut Català D'Oncologia, Hospitalet, Barcelona. España. ³Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real. España.

Autor para correspondencia

Lorenzo Villalobos-Torres
Servicio de Farmacia, Hospital Regional
Universitario de Málaga, Avenida de
Carlos Haya s/n, 29010, Málaga. España.

Correo electrónico:
villalobostorres@gmail.com

Recibido el 13 de octubre de 2017;
aceptado el 22 de enero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10917

Resumen

Objetivo: Desarrollar la evaluación económica del fármaco olaratumab en el tratamiento del sarcoma de partes blandas.

Método: Los datos se analizaron siguiendo las recomendaciones contenidas en el programa MADRE del modelo de informe GENESIS-SEFH.

Resultados: Los resultados de supervivencia libre de progresión y supervivencia global publicados en el ensayo clínico pivotal: Tap WD y cols. (2016) fueron: la ganancia en supervivencia libre de progresión (variable principal) en términos absolutos fue de 2,5 meses, HR=0,672; IC95% (0,442-1,021). La ganancia absoluta en supervivencia global (variable secundaria) fue de 11,8 meses, HR=0,463; IC95% (0,301-0,710). Se realizó un análisis coste-efectividad considerando dos escenarios; escenario uno: sin aprovechamiento de viales; y escenario dos: sin aprovechamiento de viales y asociando costes no farmacológicos. En ambos casos se consideraron los costes de adquisición de los medicamentos y los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal. En el primero determinamos una ratio coste-efectividad-incremental de 28.443,81 euros/mes libre de progresión ganado y 72.560,74 euros/año de vida ganado. En el segundo obtenemos una ratio coste-efectividad incremental de 30.879,79 euros libre de progresión ganado y 78.774,99 euros/año de vida ganado.

El impacto económico estatal, por tanto, se situaría entre 61.759.592 millones de euros y 92.639.388 de euros, considerando una población diana de 800-1.200 pacientes a nivel nacional.

Conclusiones: Olaratumab es un fármaco que aporta un beneficio significativo en la supervivencia global, no así en la supervivencia libre de progresión.

Para poder utilizarse en el sarcoma de partes blandas y que resultase coste-efectivo, el coste de adquisición del vial de 500 mg debería situarse entre 101,91 y 506,54 euros y el del vial de 190 mg entre 39,31 y 195,37 euros.

PALABRAS CLAVE

Olaratumab; Sarcoma de partes blandas; Coste-efectividad.

KEYWORDS

Olaratumab; Soft tissue sarcoma; Cost-effectiveness.

Abstract

Objective: The economic evaluation of the drug olaratumab is carried out in the treatment of soft tissue sarcoma.

Method: The data were analyzed following the recommendations contained in the MADRE program of the GENESIS-SEFH report model.

Results: Progression free survival and overall survival results published in the pivotal clinical trial; Tap WD *et al.* (2016) were improvement of 2.5 months in median progression free survival (primary endpoint) HR=0.672; IC95% (0.442-1.021) and gain of 11.8 months in median OS (secondary endpoint) HR=0.463; IC95% (0.301-0.710).

A cost-effectiveness analyses was performed considering 2 scenarios; scenario 1: with use of whole vials and scenario 2: use of whole vials and associating non-pharmacological costs (day hospital visits, mucositis, neutropenia and dexrazoxane use). In both cases we considered the cost of drugs and the efficacy data of the pivotal clinical trial. In Scenario 1, we would have an Incremental-Cost-Effectiveness-Ratio of €28,443.81/month of progression-free survival and €72,560.74 per year of life gained and in scenario 2 we would have an incremental-cost-effectiveness-ratio of €30,879.79/ progression-free survival and €78,774.99/ year of life gained.

The budgetary impact of this drug would range from €61,759,592 to €92,639,388 estimated to be 800 to 1,200 patients likely to receive treatment in Spain.

Conclusions: Olaratumab is a drug that provides a significant benefit in overall survival but not in progression free survival.

To be used in soft tissue sarcoma and to be cost-effective, the acquisition cost of the 500 mg vial should be between €101.91 and €506.54 and that of the 190 mg vial between €39.31 and €195.37.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

El sarcoma de partes blandas (SPB) consiste en una proliferación descontrolada y anárquica de las células que forman el tejido mesenquimal, conectivo o soporte del organismo, localizándose en las partes blandas de este (grasa, músculo, tendones, vasos sanguíneos, nervios y tejidos profundos de la piel; es decir, excluyendo hueso y cartilago)¹. El SPB abarca un amplio grupo de neoplasias, con más de 50 subgrupos histológicos distintos^{1,2,3}.

La incidencia de los tumores de partes blandas se estima en unos 300 casos/100.000 personas/año, aunque prácticamente la totalidad de estos son benignos. Alrededor de un 1% se clasifica como SPB por su malignidad, representando una forma rara de cáncer, ya que la incidencia anual de este tipo de tumores se estima en unos 4-5 nuevos casos por cada 100.000 personas al año en Europa, constituyendo alrededor de un 1% del total de tumores malignos y siendo responsables de en torno a un 2% de la mortalidad debida a cáncer.

Los SPB son un 20% más frecuentes en hombres que en mujeres, y pueden aparecer a todas las edades, incluso en adolescentes y niños, donde pueden llegar a representar el 21% de los tumores sólidos diagnosticados^{1,2,4,5,6}.

El tratamiento de la enfermedad avanzada consiste en cirugía y quimioterapia. Los fármacos clásicos, cuyo uso ya se describió por Benjamín *et al.*⁷ (1975), siguen siendo los más utilizados en la actualidad. La doxorubicina (adriamicina)⁵ y la ifosfamida son los tratamientos de primera línea desde hace casi cincuenta años. Pueden ser administrados en combinación o, secuencialmente, primero la doxorubicina y cuando esta deja de funcionar o bien está contraindicada, la ifosfamida.

En los últimos años, se han incorporado nuevos agentes quimioterápicos activos al tratamiento de los SPB. Estos nuevos tratamientos se administran tras los anteriores, cuando la enfermedad se hace resistente y progresa de nuevo: trabectedina, combinación de gemcitabina+dacarbacina o docetaxel, pazopanib o eribulina entre otros⁸.

De todos modos, son necesarios estudios con nuevos fármacos que permitan identificar nuevos agentes activos. La participación en estudios clínicos con nuevos fármacos es una alternativa válida para los pacientes con SPB resistente a los tratamientos disponibles.

El olaratumab ha sido autorizado por la European Medicines Agency (EMA)⁹ y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁰ en combinación con la doxorubicina para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado que no son susceptibles de tratamiento curativo con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina. El olaratumab ha sido designado medicamento huérfano y ha tenido una aprobación condicional¹¹.

El olaratumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G subclase 1 (IgG1), dirigido, recombinante, completamente humano que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α), bloqueando la unión de los ligandos PDGF AA, -BB y -CC al receptor y su consecuente activación.¹⁰

En el presente artículo desarrollamos la evaluación económica del fármaco olaratumab en el tratamiento del sarcoma de partes blandas (SPB), utilizando el programa MADRE del modelo de informe GENESIS-SEFH¹².

Métodos

En fecha 25 de febrero de 2017 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline-Pubmed Clinical Queries: (therapy/narrow [filter]) and (olaratumab) and (sarcoma). Se obtuvo un único resultado que se corresponde con el ensayo clínico pivotal¹³ de los informes EPAR de la EMA⁹.

Para la evaluación económica, en fecha 1 de noviembre de 2017 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline-Pubmed con los descriptores "olaratumab" AND "incremental cost-effectiveness". Se obtuvo un artículo publicado por Tikhonova, IA *et al.* (2017)¹⁴.

Los datos se analizaron siguiendo las recomendaciones contenidas en la *Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE 4.0. Noviembre 2016*¹².

Resultados

Eficacia

El ensayo que ha llevado a la aprobación condicional del olaratumab es un ensayo clínico fase Ib/II en pacientes con SPB¹³. Se trata de un estudio de superioridad, multicéntrico, abierto donde se compara olaratumab+doxorubicina (OlaDox) vs. doxorubicina en monoterapia (Dox) (tratamiento actual de referencia). En el grupo intervención se administró olaratumab a dosis de 15 mg/kg los días uno y ocho de cada ciclo de 21 días junto con doxorubicina a dosis de 75 mg/m² el día uno de cada ciclo, máximo ocho ciclos. En el grupo control se administró doxorubicina a dosis de 75 mg/m² el día uno de cada ciclo, también máximo ocho ciclos.

La ganancia en supervivencia libre de progresión (SLP, variable principal) en términos absolutos fue de 2,5 meses con un Hazard ratio (HR) de 0,672 IC95% (0,442-1,021). La ganancia absoluta en supervivencia global (SG) (variable secundaria) fue de 11,8 meses con un HR de 0,463 IC 95% (0,301-0,710). Ver los principales resultados de eficacia en la tabla 1.

Los pacientes podían haber recibido líneas previas de tratamiento para su enfermedad avanzada siempre y cuando no fueran doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, y/u otras antraciclina y antraquinonas o terapia previa con cualquier agente dirigido a la vía PDGF/PDGFR. Esto podría comprometer la interpretación de los resultados del ensayo clínico al haber recibido los pacientes líneas previas de tratamiento para el estadio avanzado de su enfermedad.

Seguridad

Un total de 485 pacientes han recibido olaratumab en nueve ensayos clínicos fase I y II.

En el brazo de OlaDox, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) graves (grado ≥ 3), que se observaron más frecuentemente fueron neutropenia (54,7%) y dolor musculoesquelético (7,8%). Las RAM que aparecieron más frecuentemente en cualquier grado fueron náuseas (73,4%), dolor musculoesquelético (64,1%), neutropenia (59,4%) y mucositis (53,1%)⁹.

Es un fármaco que presenta como inconveniente la administración en el hospital de día al igual que la doxorubicina. Puede producir reacciones de infusión en los pacientes, por este motivo es necesario realizar un estricto seguimiento de la premedicación. En concreto, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (IRR) en el 12,5% de los pacientes y se manifestaron principalmente como escalofríos, fiebre o disnea. Se notificaron IRR graves, también incluyendo un caso mortal en el 3,1% de los pacientes y se presentaron principalmente como dificultad para respirar, pérdida del conocimiento e hipotensión. Todas las IRR graves se produjeron durante la primera administración del olaratumab o inmediatamente después⁹.

Evaluación económica

Se realizó una evaluación económica siguiendo las recomendaciones contenidas en la *Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE 4.0. Noviembre 2016*¹².

Se tuvieron en cuenta las siguientes premisas a la hora de realizar la evaluación económica:

1. A fecha 01/11/2017 se autoriza la comercialización del olaratumab en España. El precio se consultó en BOT PLUS¹⁵. Se aplicó la deducción del Real Decreto Ley 8/2010¹⁶ así como el 4% de IVA, de tal manera que los precios aplicados para hacer la evaluación económica se quedaron: Precio de venta del laboratorio (PVL) notificado de un vial de olaratumab de 500 mg/50 ml = 1.531,15 euros y de un vial de 190 mg/19 ml = 581,84 euros. PVL de doxorubicina 50 mg/25ml consultado: 14,20 euros.
2. El coste por ciclo se ha calculado en único supuesto:
 - a. Sin aprovechamiento de viales, entendiéndose que no es posible agrupar a pacientes en espacio y tiempo y por tanto hay que desecher restos de viales. Los resultados de este análisis son los que se han tenido en cuenta para cálculos posteriores.
3. El coste total del tratamiento se calculó siguiendo la misma metodología que en el punto anterior, teniendo en cuenta la diferencia en la media

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo clínico pivotal¹³ y resultados de SG, AVAC y utilidad del artículo de Tikhonova IA *et al.*¹⁴

	Eficacia de olaratumab + doxorubicina (n = 66)	Eficacia de doxorubicina (n = 67)	Diferencia IC 95%	HR (IC 95%)	Referencia	Supuestos asumidos
Variable principal del ensayo clínico SLP (años)	6,60 (IC 95% 4,1-8,3) (0,55 años)	4,10 (IC 95% 2,8-5,4) (0,34 años)	2,50 (IC 95% 1,3-2,9) (0,20 años)	0,672 (0,44-1,02)	Tap WD <i>et al.</i> Lancet. Jul 30;388(10043):488-97	Los del ensayo
Variable intermedia: SG (años)	26,50 (IC 95% 20,9-31,7) (2,21 años)	14,70 (IC 95% 9,2-17,1) (1,22 años)	11,80 (IC 95% 11,7-14,6) (0,98 años)	0,463 (0,30-0,71)	Tap WD <i>et al.</i> Lancet Jul 30; 388(10043): 488-97	Los del ensayo
SG	3,62	2,06	1,56 AV ganados		Tikhonova IA <i>et al.</i> Pharmacoeconomics. 2017. Caso base presentado por la compañía al NICE.	
AVAC	2,11	1,22	0,89		Tikhonova IA <i>et al.</i> Pharmacoeconomics. 2017. Caso base presentado por la compañía al NICE.	
Utilidad	0,58	0,59			Tikhonova IA <i>et al.</i> Pharmacoeconomics. 2017. Caso base presentado por la compañía al NICE.	

SLP: Supervivencia libre de progresión se define como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha más temprana del tumor documentado, progresión o muerte por cualquier causa, lo que sea primero. La evaluación del tumor se basa en los criterios RECIST 1.1 según la evaluación del investigador; SG: Supervivencia global se define como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa; AVAC: años de vida ajustado por calidad; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza

- de ciclos recibidos con OlaDox y Dox en monoterapia en el ensayo clínico pivotal.
- Para realizar la evaluación económica se han tenido en cuenta las medias de ciclos correspondientes en cada fármaco y grupo según el European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA⁹. Se indican las cantidades calculadas para cada ítem.
- Costes directos asociados:
 - Dexrazoxano: se ha utilizado a partir del quinto ciclo de doxorubicina como preventivo de la cardiotoxicidad crónica acumulativa asociado al empleo de esta antitumoral. Coste vial de dexrazoxano¹⁵: 74,47 euros. PVL: deducción Real Decreto Ley 8/2010 (15%)+4% de IVA.
 - Cálculo del coste de la utilización de hospital de día: 292,86 euros, precio consultado en la página web www.esalud.oblikue.com¹⁷.
 - Cálculo del coste de tratamiento de la *neutropenia inducida por fármacos*, teniendo en cuenta que la combinación OlaDox producía neutropenia en el 59,40% de los pacientes y Dox sola un 35,4%. Coste del tratamiento de la neutropenia: 4.383,16 euros. Coste consultado en la página web www.esalud.oblikue.com¹⁷. Para el grupo de tratamiento con OlaDox 2.603,6 euros. Para el grupo de Dox, 1.551,63 euros.
 - Cálculo de *coste de tratamiento de la mucositis*: en el grupo de pacientes en el brazo de tratamiento, el 53,10% desarrolló mucositis y en el grupo control el 35,40%. Coste de tratamiento de mucositis: 3.429,05 euros. Coste consultado en la página web www.esalud.oblikue.com¹⁷. Coste para el grupo de OlaDox: 1.820,83 euros. Para el grupo de Dox: 1.213,88 euros.

Para el cálculo de dosis se tuvo en cuenta una superficie corporal de 1,7 m² y un peso de 70 kg¹².

Los autores advierten que, según los decimales que se consideren, la reproducción de estos cálculos podría variar.

La combinación OlaDox supondría un coste de 81.581,12 euros, valor muy superior a la alternativa terapéutica existente actualmente. El coste incremental OlaDox vs. Dox se situaría en 79.974,40 euros (Tabla 2).

La evaluación económica que se seleccionó fue el análisis coste-efectividad ya que únicamente disponíamos de los datos de eficacia del estudio pivotal. Posteriormente, se ha publicado un análisis coste-utilidad que comentaremos más adelante. Se descartó el análisis de minimización de costes, ya que en los resultados del ensayo clínico la eficacia del olaratumab fue superior al comparador.

Análisis coste-efectividad

A continuación se muestran los datos de coste-efectividad con los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal¹³ de la tabla 1 y los costes de OlaDox y Dox de la tabla 2.

Se describen dos escenarios:

ESCENARIO 1: calculamos el coste-efectividad incremental en base a los costes de adquisición de los medicamentos SIN aprovechamiento de viales y los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal. Según los datos de eficacia del ensayo clínico y la diferencia de costes entre los tratamientos, si se trata a los pacientes con OlaDox en lugar de con Dox sola tendríamos un ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de 28.443,81 euros/mes de libre de progresión ganado y de 72.560,74 euros/año de vida ganado (AVG).

ESCENARIO 2: calculamos el coste efectividad incremental en base a los costes de adquisición de los medicamentos SIN aprovechamiento de viales y con todos los costes directos asociados (visitas a hospital de día, mucositis, neutropenia y utilización de dexrazoxano) y los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal. Según los datos de eficacia del ensayo clínico y la diferencia de costes entre los tratamientos, si se trata a los pacientes con OlaDox en lugar de con Dox sola tendríamos un RCEI de 30.879,79 euros/mes libre de progresión ganado y de 78.774,99 euros/AVG.

Análisis coste utilidad publicado

Recientemente, se ha publicado por Tikhonova, IA *et al.* (2017)¹⁴ la revisión crítica del Evidence Review Group (ERG) sobre el análisis presentado por el fabricante (Lilly) al National Institute for Health and Care Excellence (NICE) respecto a la evaluación económica. El NICE invitó a la compañía

Tabla 2. Comparación de costes del tratamiento "OlaDox" vs. "Dox"

	medicamento	
	Olaratumab + doxorubicina	Doxorubicina
Precio unitario (PVL+ IVA) *	Olaratumab 500 mg/50 ml: 1.531,15 € Olaratumab 190 mg/19 ml: 581,84 € Doxorubicina 50 mg/25 ml: 14,20 €	Doxorubicina 50 mg/25ml: 14,20 €
Posología	Olaratumab: 15 mg/kg, días 1 y 8 (ciclos 21 días). Perfusión. IV Doxorubicina: 75 mg/m ² día 1 ciclo 21 días. Perfusión. IV	Doxorubicina: 75 mg/m ² día 1 ciclo 21 días. Perfusión IV
Coste ciclo Sin aprovechamiento de viales (3,20 euros/mg)	7.330,88 €	42,60 €
Coste tratamiento completo Sin aprovechamiento de viales	71.109,53 €	187,44 €
Medias ciclos	9,70 de olaratumab y 5,70 de doxorubicina	4,40
Costes directos asociados en todo el tratamiento	10.467,38 €	4.189,98 €
Coste global o coste global tratamiento/año	81.576,91 €	4.377,42 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+77.199,49 €	REFERENCIA

* Se aplica la deducción del Real Decreto Ley 8/2010 además del 4% de IVA para todos los medicamentos implicados en el análisis.

PVL: precio de venta del laboratorio; IVA: impuesto del valor añadido.

farmacéutica Lilly a entregar una revisión de la evidencia y un análisis coste-efectividad de olaratumab en combinación con doxorubicina para el tratamiento del SPB de aquellos pacientes no susceptibles de cirugía o radioterapia. La compañía Lilly examinó la efectividad clínica y económica del tratamiento combinado de OlaDox, en comparación con tratamientos con Dox solamente e ifosfamida más doxorubicina (IfoDox). IfoDox, rara vez se usa para tratar SPB en el Reino Unido, por lo que el Comité de Evaluación del NICE concluyó que el comparador más relevante para OlaDox era la doxorubicina en monoterapia y no consideró IfoDox como un comparador en la evaluación final.

Según la documentación entregada finalmente por el fabricante, el olaratumab sería considerado como una alternativa a la doxorubicina, fármaco que se ha utilizado como tratamiento de primera línea para el SPB avanzado durante más de tres décadas. La compañía argumentó que dado que la dosis acumulada máxima de por vida de la doxorubicina permitida en la práctica clínica del Reino Unido es de 450 mg/m² (igual a seis ciclos de tratamiento a una dosis de 75 mg/m²), aquellos pacientes que ya hayan recibido doxorubicina en primera línea, no podrían tener como tratamiento OlaDox en posteriores líneas.

En este análisis coste-utilidad, se tuvieron en cuenta las siguientes premisas:

- Los costes totales fueron expresados en libras esterlinas (año 2015).
- Se incluyeron los costes de adquisición del medicamento, costes de administración, manejo de la enfermedad, costes de tratar efectos adversos y costes de monitorización cardiaca. Los factores estimulantes de colonias se administraron en función del peso del paciente mientras que otros fármacos se administraron en función de la superficie corporal. Se asumió un peso de 77,3 kg y una superficie corporal de 1,91 m².
- Debido a que en la práctica clínica de Reino Unido no se administra una dosis acumulada de antirretrovirales superior a 450 mg/m² por el potencial riesgo de cardiotoxicidad, la compañía presentó un análisis del escenario en Reino Unido con un máximo de seis ciclos en vez de ocho ciclos de OlaDox.
- Se asumió disponibilidad de dos presentaciones de olaratumab vial: de 500 mg y 190 mg y no se asumió en aprovechamiento de viales.
- Los costes de administración de los fármacos (con premedicación incluida) asumidos fueron de dos horas en el caso de OlaDox y de sesenta minutos en el caso de Dox.

- En el ensayo pivotal¹³, los pacientes con SPB avanzado recibieron hasta cuatro líneas de terapia sistémica contra el cáncer después de los tratamientos experimentales a estudio. En el caso base, la compañía asumió que el costo total del tratamiento en la enfermedad en progresión es independiente de la supervivencia posprogresión; es decir, el coste del tratamiento posprogresión era igual en ambas ramas de tratamiento.
- En el análisis del caso base, el coste de tratar eventos adversos de grado 3 o superior se calcularon combinando la proporción de eventos que probablemente requieran hospitalización basándose en los datos del ensayo pivotal¹³, con las estimaciones de los costes por evento extraídos de los costes de referencia del NHS. Los costes de manejar eventos adversos fueron contabilizados en el primer año del modelo presentado.
- Respecto a la utilidad en el ensayo pivotal¹³ no se recogieron ni analizaron datos de calidad de vida, así que la compañía realizó una búsqueda bibliográfica para identificar datos publicados relativos a la calidad de vida. Se tomaron los datos de 0,72 y 0,56 de Reichardt *et al.*¹⁸.

En cuanto al análisis coste-utilidad presentado por la compañía al NICE, lo podemos ver resumido en la tabla 3.

Análisis coste utilidad de elaboración propia

Hemos realizado un análisis coste-utilidad de elaboración propia, considerando por un lado los datos de años de vida ajustados por calidad de vida AVAC, obtenidos con los tratamientos OlaDox vs. Dox (Tikhonova, IA *et al.*)¹⁴ y la diferencia de costes entre ellos según el precio notificado en España, de tal manera que si se trata a los pacientes con OlaDox en vez de con Dox cada AVAC adicional que ganan los pacientes costará 86.449,59 euros/AVAC (tabla 4).

Si tomamos los AVAC calculados con la mediana de SLP y SG y los valores de utilidades 0,72 para SLP y 0,56 para SG de Reichardt *et al.*¹⁸ obtenemos que cada AVAC adicional costará 132.198,11 euros/AVAC.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron cuatro análisis de sensibilidad, teniendo en cuenta los siguientes supuestos (tabla 5):

Tabla 3. Análisis coste-utilidad presentado por el fabricante y revisado por ERG del NICE

Referencia: Tikhonova IA et al. Olaratumab in combination with doxorubicin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma: An evidence review group perspective of a National Institute for Health and Care Excellence single technology appraisal. Pharmacoeconomics. DOI 10.1007/s40273-017-0568-3. Caso base presentado por la compañía al NICE

- **Tipo de estudio:** coste utilidad
- **Fuente de datos:** ensayo clínico fase II-JGDG, Tap WD y cols. ¹³.
- **Modelización:** A partitioned survival model
- **Perspectiva:** NHS
- **Población del escenario base (datos clínicos del ensayo JGDG):** pacientes adultos igual o mayores de 18 años, diagnóstico histológico de sarcoma de partes blandas metastásico o localmente avanzado, con estado funcional (ECOG) de 0-2, que no son susceptibles de ser tratados con cirugía o radioterapia. No deben haber sido previamente tratados con antraciclinas.
- **Variables principales de resultado:** SG y SLP
- **Horizonte temporal:** 25 años
- **Costes incluidos en el estudio:** costes adquisición del medicamento, administración, monitorización cardíaca, técnicas de imagen, pruebas de laboratorio, tratamiento de efectos adversos, prevención de efectos adversos
- **Fuente de costes unitarios:** NHS
- **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 3,5%
- **Valores de utilidad considerados:** 0,72 para estados de salud libres de progresión y 0,56 estados de salud con progresión
- **Análisis de sensibilidad:** variaciones en los valores de utilidad de los estados de salud, coste de administración del medicamento en estado de salud posprogresión, modelos de SG
- **Conflicto de intereses:** estudio presentado por Lilly y revisado por ERG del NICE

COSTES	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos
Coste del tratamiento con el fármaco	xx €	xx €	Coste incremental del fármaco 46.093,41 € (fabricante); 60.024,46 € (ERG)
Coste total del paciente	xx €	xx €	Coste incremental por paciente xx €
EFFECTOS	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos
AV	3,62 AV	2,06 AV	Incremento AV por paciente 1,56 AV ganados
AVAC	2,11 AVAC	1,22 AVAC	Incremento AVAC por paciente 0,89 AVAC ganados
Utilidad calculada	0,58	0,59	-
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL			RCEI
Caso base fabricante			46.076 libras / AVAC ganado (51.881,57 €)
Otros escenarios de interés. Caso base ERG			ERG: 60.000 libras / AVAC ganado (67.560 €)

Cambio utilizado en la tabla, 1 Libra = 1,126 € (noviembre 2017).

AV: año de vida ganado; AVAC: año de vida ajustado por calidad de vida; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; ERG: European Regulatory Group; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

ANÁLISIS 1: Se planteó la necesidad de realizar un análisis de sensibilidad ya que el olaratumab es un fármaco que puede producir reacciones adversas de grado 3 a nivel gastrointestinal y musculo-esquelético, además de las que origina a nivel hematológico, y en estos casos la dosis de olaratumab debe suspenderse hasta que la toxicidad sea \leq grado 1 o se haya vuelto al estado basal previo al tratamiento. Para perfusiones posteriores, la dosis se debe reducir a 12 mg/kg en caso de toxicidades graves Grado 3. Por tanto, planteamos un análisis de sensibilidad con dosis de olaratumab a 12 mg/kg. No consideramos reducción de dosis en el caso de doxorubicina. El RCEI máximo se estimó considerando los costes de neutropenia, mucositis, etc. Estimamos un RCEI que podía oscilar entre 67.051,67 euros/AVG-78.774,99 euros/AVG (RCEI basal).

ANÁLISIS 2: Como existe una desviación posible en el número de ciclos de olaratumab recibidos (el rango varía entre 1-83); consideramos necesario realizar otro análisis en función de la media y desviación estándar de infusiones recibidos de olaratumab ($\bar{x} = 19,4 \pm 17,47$), así como de

doxorubicina ($\bar{x} = 5,7 \pm 2,54$), contando en este caso que el máximo es de ocho infusiones). Se realizó el análisis tomando los límites inferior y superior de las infusiones recibidas de doxorubicina y olaratumab, y del uso en consecuencia del hospital de día. Se realizó el mismo procedimiento para las infusiones de doxorubicina en el grupo control ($\bar{x} = 4,4 \pm 2,67$), para comparar y obtener el RCEI. Se eliminó el coste del dexrazosano en los límites inferiores ya que no se alcanzaron ciclos de doxorubicina suficientes para ser requerido. El resto de variables permanecieron constantes. En este caso, y dada la gran desviación en el número de infusiones, el RCEI varía entre 7.235,78 euros/AVG y 145.508,76 euros/AVG.

ANÁLISIS 3: Dado que el olaratumab se dosifica por peso, se esperan diferencias en el RCEI entre hombres y mujeres, ya que según el Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁹ las mujeres españolas tienen un peso de 64,1 kg (SC = 1,675 m²) y los hombres 76,8 Kg (SC = 1,89 m²). Con estas consideraciones, y teniendo en cuenta constantes el resto de las variables, incluida la eficacia (HR = 0,55 en hombres vs. 0,53 mujeres), el RCEI oscila

Tabla 4. Análisis coste-utilidad de elaboración propia utilizando datos de AVAC del estudio Tikhonova IA *et al.*¹⁴ y coste incremental obtenido en nuestro estudio

	AVAC con A	AVAC con B	Diferencia de AVAC	Coste por paciente con A	Coste por paciente con B	Coste incremental	Razón coste-eficacia incremental (RCEI)
AVAC (Tikhonova <i>et al.</i>) ¹⁴	2,11	1,22	0,89	81.576,91€	4.377,42€	77.199,49€	86.449,59€/AVAC
AVAC (calculado con mediana de SLP y SG y utilidades)	1,32	0,74	0,58	81.576,91€	4.377,42€	77.199,49€	132.191,42€/AVAC

AVAC: años de vida ajustados por calidad; A: esquema Oladox; B: esquema Dox; RCEI: ratio o razón coste-eficacia incremental; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

Tabla 5. Razón coste-eficacia Incremental (RCEI). Análisis de sensibilidad con supuestos distintos a las condiciones basales de uso

RCEI RESULTADO BASAL		78.774,99€/AVG	
Variable, modelo o supuesto alternativo	Valor utilizado en el análisis basal	Rango de variación de la nueva variable Medio o probable (mínimo-máximo)	RCEI media o más probable con la nueva variable (mínimo y máximo)
1. Dosis del fármaco	Olaratumab 15 mg/kg Doxorrubicina 75 mg/m ²	Olaratumab 12-15 mg/kg Doxorrubicina 75 mg/m ²	67.051,67€/AVG – 78.774,99€/AVG
2. Número de infusiones recibidas	Grupo tratamiento: Olaratumab (\bar{x} = 19,40) Doxorrubicina (\bar{x} = 5,70)	Grupo tratamiento: Olaratumab (\bar{x} = 19,40 ± 17,47) Doxorrubicina (\bar{x} = 5,70 ± 2,54)	7.235,78€/AVG – 145.508,76€/AVG
3. Sexo	Grupo control: Doxorrubicina (\bar{x} = 4,40)	Grupo control: Doxorrubicina (\bar{x} = 4,4 ± 2,67)	67.051,67€/AVG en mujeres 78.774,99€/AVG en hombres.
4. Suponiendo un descuento del 25%*	Total población 70 kg, 1,70 m ²	Mujer: 64,10 (sc: 1,67 m ²) Hombre: 76,80 (sc: 1,89 m ²)	
	Precio notificado (100%): Vial 500 mg: 1.531,15€ Vial 190 mg: 581,84€	Precio con supuesto descuento del 25%: Vial 500 mg: 1.148,36€ Vial 190 mg: 436,38€	60.381,40€/AVG – 78.774,99€/AVG

*Se aplica la deducción del Real Decreto Ley 8/2010 además del 4% de IVA para todos los medicamentos implicados en el análisis.

En todos los supuestos se mantuvo la condición de NO aprovechamiento de viales, como en el caso basal.

\bar{x} : media aritmética; AVG: años de vida ganados; RCEI: ratio coste-eficacia incremental.

entre 67.051,67 euros/AVG en mujeres, y 78.774,99 euros/AVG (RCEI basal) en hombres, coincidiendo con la hipótesis del análisis 1. Consideramos relevante esta distinción por haber un 60% de pacientes hombres con SPB.

ANÁLISIS 4: Dado que pueden existir diferencias entre el precio notificado de los viales y el coste real de los mismos, suponemos un descuento aleatorio del 25% sobre el precio notificado (únicamente en los viales de olaratumab). En este caso, el RCEI oscilaría entre 60.381,4 euros/AVG y 78.774,99 euros/AVG (RCEI basal).

No se han identificado subgrupos en particular en los que el tratamiento pudiera tener resultados estadísticamente significativos, por lo que no se realizó análisis de sensibilidad por subgrupos.

Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud

La población española según censo de INE¹⁹ es de 46.528.966 habitantes y la población española \geq 18 años es de 38.400.583 (01/01/2017). Teniendo en cuenta cifras de incidencia de 8 por 100.000 y año; la presentación como metastásico en el 20% y el riesgo de recidiva metastásica del 35% en SPB²⁰, estimamos que la población de pacientes metastásico/año con SPB en nuestro país sería de 1.800 casos.

Si consideramos restricciones de edad, morbilidad e indicación, (referidas sobre todo a la toxicidad cardiaca producida por la doxorubicina), la cifra de potenciales candidatos para la administración del olaratumab se reduciría hasta entre 800 y 1.200 por año.

Dada la media de ciclos de tratamiento recibidos (9,7), consideramos el tratamiento de duración limitada (< 1 año).

Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada (tabla 6)

La población diana anual de candidatos a tratamiento con olaratumab, en pacientes con SPB metastásico, en primera línea de tratamiento y en las condiciones de uso establecidas, se estima que sería de 800 a 1.200 pacientes en el ámbito del estado español.

No consideramos razones para esperar cambios en la evolución natural de la enfermedad, ni variaciones mayores en la incidencia y prevalencia de la patología.

Se realizaron análisis de sensibilidad donde los dos principales aspectos del análisis de sensibilidad a valorar serán las posibles alternativas de coste de adquisición del medicamento y las variaciones en la cuantificación de la población diana en función de los diferentes escenarios plausibles.

Análisis de sensibilidad en función de los costes de adquisición del medicamento evaluado

ESCENARIO 1. El coste incremental por paciente sería de 79.974,40 euros según el precio consultado en BOT-PLUS web¹⁵. Se aplicó el descuento del Real Decreto Ley 8/2010¹⁶ así como el 4% de IVA. PVL notificado de un vial de olaratumab de 500 mg/50 ml es de 1.531,15 euros y de un vial de 190 mg/19 ml es de 581,84 euros.

ESCENARIO 2. Si tenemos en cuenta disponibilidad a pagar de 21.000 euros/AVAC, el coste de un vial de 500 mg de olaratumab debería ser de: 314,87 euros/vial de 500 mg y 121,45 euros vial de 190 mg si consideramos SG.

ESCENARIO 3. Si tenemos en cuenta 30.000 euros/AVAC, el coste de un vial de 500 mg de olaratumab debería ser 506,54 euros/vial y el coste de un vial de 190 mg 195,37 euros si consideramos SG.

La población diana en España ya hemos calculado que se situaría entre 800-1.200 pacientes. El impacto a nivel estatal, por tanto, se situaría en torno a 61.759.592 euros y 92.639.388 euros; 166,66-250 años de vida libre de progresión ganados, 784-1.176 años de supervivencia global ganados y 714,4-1.071,6 AVAC ganados (datos de AVAC de Tikhonova *et al.* 2017)¹⁴.

Andalucía cuenta con una población aproximada de 6.766.814 habitantes mayores de 18 años en 2016; si extrapolamos los datos de España a Andalucía tenemos que en Andalucía se producirán aproximadamente 141-212 nuevos casos/año de SPB susceptibles de tratamiento con olaratumab. A nivel autonómico, el impacto económico se situaría entre 10.885.128 euros y 16.366.291 euros; 29,38-44,16 años de vida libre de progresión ganados, 138,18-207,76 años de supervivencia global ganados y 125,91-189,32 AVAC ganados (datos de AVAC de Tikhonova *et al.* 2017)¹⁴.

De acuerdo a la relación coste-efectividad incremental e impacto presupuestario este fármaco se situaría en el cuadrante de medicamentos con relación coste-efectividad claramente por encima del umbral y de impacto presupuestario alto.

Con el análisis efectuado, tomando como supuestos el precio notificado y como supuestos teóricos los 21.000 y 30.000 euros/AVAC, observamos que el RCEI del medicamento, así como el impacto presupuestario estimado están muy por encima de los óptimos.

Al no haber detectado ningún subgrupo en el estudio de Tap, WD *et al.* (2016)¹³ de pacientes en el que el tratamiento combinado de olaratumab y doxorubicina sea más eficaz, solo podemos recomendar un descenso significativo del precio notificado, hasta los 314,87 euros/vial de 500 mg y 121,45 euros/vial de 190 mg.

Si consideramos el umbral 21.000 euros/AVAC, el coste de un vial de 500 mg de olaratumab debería ser: 314,87 euros/vial de 500 mg

Tabla 6. Estimación de la población diana susceptible de recibir tratamiento. Datos obtenidos del Informe Olaratumab SEOM²⁰

Fármaco e indicación: olaratumab en sarcoma avanzado de partes blandas

Escenario: población diana en un año

Ámbito y horizonte temporal: ámbito estatal.

Estimación: Informe Olaratumab SEOM²⁰

Ámbito	Estatal
0. Población de referencia (habitantes)¹⁷	38.400.583
A. Población con la enfermedad. Especificar % (a) y referencia epidemiológica a pie de tabla.	(0,008%) 3.715
B. Población con la enfermedad en el estadio en que se indica el medicamento. Especificar % (b) y referencia epidemiológica a pie de tabla.	B = A x b% 1.800
C. Población con las condiciones de uso establecidas. Especificar % (c) que se estima que cumplen las condiciones de uso establecidas.	C = B x c% (800-1.200)
D. POBLACION DIANA. Población susceptible de tratamiento dentro de las condiciones de uso (ejemplo accesibilidad); estimar el % (d).	D = C x d% (800-1.200)

Observaciones: la población diana de este apartado ha sido extraída íntegramente del informe de evaluación de la SEOM²⁰.

Referencias: Informe de Evaluación SEOM de Olaratumab [lartruvo®] en combinación con doxorubicina doxorubicina en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto [consultado enero 2017].²⁰

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

y 121,45 euros/vial de 190 mg, (consideramos SG). El coste incremental total para 0,98 años ganados sería de 20.580 euros. De acuerdo con estos criterios, el impacto presupuestario estatal, si consideramos entre 800-1.200, pacientes se situaría entre 16.464.000 euros y 24.696.000 euros.

Si consideramos el umbral 30.000 euros/AVAC, el coste de un vial de 500 mg de olaratumab debería ser 506,54 euros/vial, y el precio de la presentación de 190 mg/19ml de 195,37 euros (consideramos SG). El coste incremental para 0,98 años de ganancia sería de 29.400 euros. De acuerdo con estos criterios, el impacto presupuestario estatal, si consideramos entre 800-1.200 pacientes, se situaría entre 23.520.000 euros y 35.280.000 euros.

Si consideramos el umbral 11.000 euros/AVAC, el coste de un vial de 500 mg de olaratumab debería ser 101,91 euros/vial y el precio de la presentación de 190 mg/19ml de 39,31 euros (consideramos SG). El coste incremental para 0,98 años de ganancia sería de 10.780 euros. De acuerdo con estos criterios, el impacto presupuestario estatal, si consideramos entre 800-1.200 pacientes, se situaría entre 8.624.000 euros y 12.936.000 euros.

Discusión

La cantidad de ciclos de doxorubicina recibidos podría suponer un punto de conflicto con la aplicabilidad del ensayo clínico en un hospital, ya que en el brazo de estudio, la doxorubicina se administra durante un máximo de ocho ciclos a 75 mg/m² (dosis total acumulada de 600 mg/m²), de igual forma al brazo control, lo cual en la práctica clínica habitual, debido a la toxicidad de las antraciclinas, no suele llegar a alcanzarse, limitando la dosis acumulativa recibida de manera general a unos 450-500 mg/m² y una mediana de cuatro ciclos^{21,22}. Este hecho hace más relevante aún la inclusión del dexrazoxano como agente modulador de la toxicidad de los ciclos quinto al octavo, que además incrementaría el coste total del tratamiento de manera relevante.

También es importante comentar que los pacientes podían haber recibido líneas previas para su enfermedad avanzada siempre y cuando no fueran doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, y/u otras antraciclinas y antraquinonas o terapia previa con cualquier agente dirigido a la vía PDGF/PDGFR. Esto podría comprometer la interpretación de los resultados del ensayo clínico al haber recibido los pacientes líneas previas de tratamiento para el estadio avanzado de su enfermedad.

Debemos tener también en cuenta que en el ensayo pivotal no se incluyeron pacientes con valor de la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mayor de dos, y que tan solo un 27,3% (n=18) de los pacientes del grupo de tratamiento eran mayores de 65 años, lo que arroja dudas sobre los resultados de la combinación OlaDox en estos pacientes⁹.

Llama la atención la gran variabilidad existente entre la SLP (2,5 meses) y la SG (11,8 meses). Esta diferencia, no justificada por el curso natural de la

enfermedad, es un punto de discusión en algunos artículos de opinión²³, que dejan en el aire la posibilidad de un efecto inmunológico del olaratumab, ya que su respuesta recuerda a algunos anticuerpos utilizados en inmunoterapia como el ipilimumab en melanoma, si bien esta suposición, meramente especulativa, debe contrastarse en los estudios posteriores de fase III.

La mayor tasa de SG obtenida en el grupo experimental está asociada con un retraso modesto en la progresión del tumor. Tampoco se observa diferencia entre los pacientes con PDGFR- α positivo o negativo, por lo que no se puede explicar la correlación entre este receptor y la mejora o no en SG. Queda por resolver la incógnita entre la base biológica de la enfermedad y los buenos resultados obtenidos en SG, aunque si bien hay que destacar que el brazo experimental pasaba a olaratumab en monoterapia y que en el grupo control se permitió el cruce a olaratumab en monoterapia tras progresión. La N de los pacientes que llegan a recibir olaratumab en monoterapia es muy pequeña en ambos brazos, unos 30 aproximadamente en cada rama de tratamiento⁹.

Se realizó un análisis por subgrupos utilizando la calculadora META-SURV²⁴, calculando la p de interacción entre subgrupos para cada uno de los mismos detallados en el ensayo pivotal. No hay ningún subgrupo que se beneficie del tratamiento. Dado que la diana terapéutica del olaratumab es el PDGFR, es llamativo que su expresión no sea relevante en la eficacia del tratamiento, más aún cuando (aunque sin diferencias estadísticamente significativas), el HR es menor en el grupo que NO expresa la diana. Hasta el momento no se dispone de ningún biomarcador predictivo. La expresión proteínica con el anticuerpo testado para PDGFR- α no mostró valor predictivo para el olaratumab.

En noviembre de 2017 se ha publicado el Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) del olaratumab²⁵ en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con la siguiente conclusión: la combinación del olaratumab con la doxorubicina seguida de mantenimiento de olaratumab se posiciona como opción preferente frente a la doxorubicina sola en pacientes con SPB avanzado que no sean candidatos para tratamiento con cirugía o radioterapia y que no hayan sido tratados previamente con antraciclinas, en primera y sucesivas líneas, según los resultados preliminares del estudio pivotal JGDG¹³. Por último, debe tenerse en cuenta que este medicamento ha sido autorizado en base a la alta relevancia clínica de los resultados, si bien se trata de una aprobación condicional y habrá que esperar a la confirmación de los resultados definitivos del ensayo fase III.

A la vista de los resultados de eficacia y seguridad del ensayo fase Ib/II y teniendo en cuenta la conveniencia y el coste considerado para hacer los análisis económicos, los autores del informe concluyeron que el olaratumab es un fármaco que aporta un beneficio significativo en SG, no así en SLP.

Dado que los pacientes podían haber recibido líneas previas para su enfermedad avanzada siempre y cuando no fueran doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, y/u otras antraciclinas y antraquinonas o terapia

previa con cualquier agente dirigido a la vía PDGF/PDGFR, no queda clara la utilidad en primera línea de tratamiento. Los datos disponibles en pacientes ≥ 65 y con ECOG ≥ 2 son muy limitados.

Para poder utilizarse en SPB y que resultase coste-efectivo el coste de adquisición del vial de 500 mg debería situarse entre 101,91 euros y 506,54 euros y el del vial de 190 mg entre 39,31 euros y 195,37 euros. Además, habría que realizar una nueva evaluación y posicionamiento del fármaco cuando se presentasen los datos del ensayo clínico fase III.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Bibliografía

- Sociedad Española de Oncología Médica. Información sobre tipos de cáncer [página Web]. Madrid: SEOM; 2017 [actualizado 22/02/2017; consultado 21/11/2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/sarcomas-partes-blandas?showall=1>
- Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer*. 1984;33(1):37-42. DOI: 10.1002/ijc.2910330108
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4ª ed. Lyon: IARC Press; 2013.
- Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARE CARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684-95. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.011
- Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol*. 2010;21(5):1106-11. DOI: 10.1093/annonc/mdp415
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [página web]. USA: National Cancer Institute; 2017 [actualizado 15/12/2017; consultado 01/2017]. Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov>
- Benjamin RS, Wiemik PH, Bachur NR. Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med Pediatr Oncol*. 1975;1(1):63-76.
- García del Muro X, de Álava E, Artigas V, Bagué S, Braña A, Cubedo A, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77:133-46. DOI: 10.1007/s00280-015-2809-5
- Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento. European Public Assessment Report [EPAR]: Lartruvo® [página web]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004216/WC500216871.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Lartruvo® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161143001/FT_1161143001.pdf
- European Medicine Agency. Detalles autorización olaratumab [página web]. Londres: 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004216/human_med_002036.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Ortega Esclava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. [Monografía en internet]. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. Madrid: SEFH [ed.]; 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>
- Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016;388(10043):488-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6
- Tikhonova IA, Jones-Hughes T, Dunham J, Warren FC, Robinson S, Stephens P, et al. Olaratumab in Combination with Doxorubicin for the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Evidence Review Group Perspective of a National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(11):39-49. DOI: 10.1007/s40273-017-0568-3
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus Web [Base de datos en internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2002 [consultado: 11/2017]. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Listado de medicamentos afectados por el Real Decreto Ley 8/2010 a Noviembre de 2017 [consultado 11/2017]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/DeduccionesNoviembre2017.pdf>
- OblikueConsulting, S. L. Base de datos de costes sanitarios españoles: eSalud [Base de datos en Internet]. Barcelona: OblikueConsulting, S.L.; 2007 [consultado 11/2017]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
- Reichardt P, Leahy M, García del Muro X, Ferrari S, Martin J, Gelderblom H. Quality of Life and Utility in Patients with Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma: The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study. *Sarcoma*. 2012;2012:740279. DOI: 10.1155/2012/740279
- INE base/Demografía y población/Cifras de población y censos demográficos/Cifras de Población [Base de datos en Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 1946 [consultado 11/2017]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
- Informe de Evaluación SEOM de olaratumab (Lartruvo®) en combinación con doxorubicina en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto [página web]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2017 [consultado 23/01/2017]. Disponible en http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_Olaratumab.pdf
- Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 2008;112(7):1585-91. DOI: 10.1002/cncr.23332
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7685-96. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.789
- Judson I, Van der Graaf WT. Sarcoma: Olaratumab-really a breakthrough for soft-tissue sarcomas? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):534-6. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.123
- Primo J, Escrig J. MetaSurv: calculadora Excel para metaanálisis de supervivencia. Programa de habilidades en lectura crítica en español [página web]. Alicante: 2008 [consultado 03/2017]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/descargas/MetaSurv.xls>
- Informe de posicionamiento terapéutico de olaratumab (Lartruvo®) para el tratamiento de primera línea de sarcomas de partes blandas avanzados [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017 [consultado 11/2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos_UsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-olaratumab-Lartruvo-sarcoma-TBA.pdf

Aportación a la literatura científica

Con los resultados del presente artículo, se ha pretendido aportar un análisis fármaco-económico del fármaco olaratumab en la indicación SPB, así como un posicionamiento actualizado del fármaco en base a criterios de eficacia, seguridad y eficiencia con el objetivo de servir de apoyo a la toma de decisiones en las diferentes comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales y comunidades autónomas nacionales. También se ha pretendido aportar una cifra justificada del impacto presupuestario, así como el coste estimado del tratamiento según los umbrales de referencia. El artículo es el primer informe GENESIS-SEFH realizado con la última actualización del apartado económico del programa MADRE¹², pudiendo resultar de ayuda en la elaboración de futuros informes para otras terapias.

How to cite this article:

Del Río-Valencia JC, Asensi-Díez R, Villalobos-Torres L, Clopés-Estela A, Fraga-Fuentes MD. Economic evaluation of the GENESIS-SEFH report of olaratumab with doxorubicin in soft tissue sarcoma in advanced stages. *Farm Hosp.* 2018;42(5):204-211.



SPECIAL ARTICLE

Artículo bilingüe inglés/español

Economic evaluation of the GENESIS-SEFH report of olaratumab with doxorubicin in soft tissue sarcoma in advanced stages

Evaluación económica del informe GENESIS-SEFH de olaratumab con doxorubicina en el sarcoma de tejidos blandos en estadios avanzados

Juan Carlos del Río-Valencia¹, Rocío Asensi-Díez², Lorenzo Villalobos-Torres¹, Ana Clopés-Estela², M.^a Dolores Fraga-Fuentes³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. Spain. ²Hospital Duran I Reynals, Institut Català D'Oncologia, Hospitalet, Barcelona. Spain. ³Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real. Spain.

Author of correspondence

Lorenzo Villalobos-Torres
Servicio de Farmacia, Hospital Regional
Universitario de Málaga, Avenida de
Carlos Haya s/n, 29010, Málaga. España.

Correo electrónico:
villalobostorres@gmail.com

Recibido el 13 de octubre de 2017;
aceptado el 22 de enero de 2018.

DOI: 10.7399/fh.10917

Abstract

Objective: The economic evaluation of the drug olaratumab is carried out in the treatment of soft tissue sarcoma.

Method: The data were analyzed following the recommendations contained in the MADRE program of the GENESIS-SEFH report model.

Results: Progression free survival and overall survival results published in the pivotal clinical trial; Tap WD *et al.* (2016) were improvement of 2.5 months in median progression free survival (primary endpoint) HR=0.672; IC95% (0.442-1.021) and gain of 11.8 months in median OS (secondary endpoint) HR=0.463; IC95% (0.301-0.710).

A cost-effectiveness analysis was performed considering 2 scenarios; scenario 1: with use of whole vials and scenario 2: use of whole vials and associating non-pharmacological costs (day hospital visits, mucositis, neutropenia and dexrazoxane use). In both cases we considered the cost of drugs and the efficacy data of the pivotal clinical trial. In Scenario 1, we would have an Incremental-Cost-Effectiveness-Ratio of €28,443.81/month of progression-free survival and €72,560.74 per year of life gained and in scenario 2 we would have an incremental-cost-effectiveness-ratio of €30,879.79/ progression-free survival and €78,774.99/ year of life gained.

The budgetary impact of this drug would range from €61,759,592 to €92,639,388 estimated to be 800 to 1,200 patients likely to receive treatment in Spain.

Conclusions: Olaratumab is a drug that provides a significant benefit in overall survival but not in progression free survival.

To be used in soft tissue sarcoma and to be cost-effective, the acquisition cost of the 500 mg vial should be between €101.91 and €506.54 and that of the 190 mg vial between €39.31 and €195.37.

Resumen

Objetivo: Desarrollar la evaluación económica del fármaco olaratumab en el tratamiento del sarcoma de partes blandas.

Método: Los datos se analizaron siguiendo las recomendaciones contenidas en el programa MADRE del modelo de informe GENESIS-SEFH.

Resultados: Los resultados de supervivencia libre de progresión y supervivencia global publicados en el ensayo clínico pivotal: Tap WD y cols. (2016) fueron: la ganancia en supervivencia libre de progresión (variable principal) en términos absolutos fue de 2,5 meses, HR=0,672; IC95% (0,442-1,021). La ganancia absoluta en supervivencia global (variable secundaria) fue de 11,8 meses, HR=0,463; IC95% (0,301-0,710). Se realizó un análisis coste-efectividad considerando dos escenarios; escenario uno: sin aprovechamiento de viales; y escenario dos: sin aprovechamiento de viales y asociando costes no farmacológicos. En ambos casos se consideraron los costes de adquisición de los medicamentos y los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal. En el primero determinamos una ratio coste-efectividad-incremental de 28.443,81 euros/mes libre de progresión ganado y 72.560,74 euros/año de vida ganado. En el segundo obtenemos una ratio coste-efectividad incremental de 30.879,79 euros libre de progresión ganado y 78.774,99 euros/año de vida ganado.

El impacto económico estatal, por tanto, se situaría entre 61.759.592 millones de euros y 92.639.388 de euros, considerando una población diana de 800-1.200 pacientes a nivel nacional.

Conclusiones: Olaratumab es un fármaco que aporta un beneficio significativo en la supervivencia global, no así en la supervivencia libre de progresión.

Para poder utilizarse en el sarcoma de partes blandas y que resultase coste-efectivo, el coste de adquisición del vial de 500 mg debería situarse entre 101,91 y 506,54 euros y el del vial de 190 mg entre 39,31 y 195,37 euros.

KEYWORDS

Olaratumab; Soft tissue sarcoma; Cost-effectiveness.

PALABRAS CLAVE

Olaratumab; Sarcoma de partes blandas; Coste-efectividad.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Soft tissue sarcoma (STS) tumours arise from the disordered uncontrolled growth of cells that form mesenchymal, connective, or supportive tissue, and occur in the soft parts of the body (i.e. without affecting bone and cartilage) including fat tissue, muscle, tendons, blood vessels, nerves, and deep skin tissue¹. Soft tissue carcinoma comprises a large group of neoplasms, with more than 50 different histological subgroups^{1,3}.

The incidence of soft tissue tumours has been estimated at around 300 cases/100,000 population per year, although practically all of the tumours are benign. Around 1% of these tumours are classified as STS because of their malignancy. It is a rare form of cancer, since its estimated incidence in Europe is around 4-5/100,000 population per year. It comprises about 1% of all malignant tumours and is responsible for around 2% of mortality due to cancer.

Soft tissue sarcomas are 20 percent more common in men than in women, and can appear at all ages, even in adolescents and children, where they can account for 21% of diagnosed solid tumours^{1,2,4,6}.

Advanced STS is treated by surgery and chemotherapy. In 1975, Benjamin *et al.*⁷ described the use of classic drugs, which remain the most used today. Doxorubicin (i.e. adriamycin)⁵ and ifosfamide have been first-line treatments for almost 50 years. They can be administered in combination or sequentially: the first-line treatment is doxorubicin; however, if doxorubicin is contraindicated or fails, the second-line treatment is ifosfamide.

Recently, new active chemotherapeutic agents have been added to the list of agents used to treat STS. These new treatments are administered after doxorubicin and ifosfamide if STS becomes resistant and progresses. The new treatments include trabectedin, gemcitabine + dacarbazine or docetaxel, pazopanib, and eribulin⁸.

Nevertheless, new drug studies are needed to identify new active agents. Participation in clinical trials with new drugs is a valid alternative for patients with STS not amenable to available treatment.

The European Medicines Agency (EMA)⁹ and the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (Spanish acronym: AEMPS)¹⁰ have authorized olaratumab in combination with doxorubicin for the treatment of adult patients with advanced STS not amenable to surgery or radiotherapy who have not been previously treated with doxorubicin. Olaratumab has been designated as an orphan medicine and has been given conditional approval for its use¹¹.

Olaratumab is a targeted recombinant fully human immunoglobulin G subclass 1 (IgG1) monoclonal antibody that specifically binds platelet-derived growth-factor receptor (PDGFR- α), blocking PDGF AA, -BB, and -CC binding and receptor activation¹⁰.

This article provides an economic assessment of olaratumab in the treatment of STS using the MADRE 4.0 program of the GENESIS-SEFH report model¹².

Methods

On February 25, 2017, a literature search was conducted of Medline-Pubmed Clinical Queries: (therapy/narrow [filter]) and (olaratumab) and (sarcoma). A single result was obtained: the pivotal clinical trial¹³ referred to in the European Public Assessment Report (EPAR) published by the EMA⁹.

For the purposes of the economic assessment, on November 11, 2017, a literature search was conducted of Medline-Pubmed using the descriptors "olaratumab" AND "incremental cost-effectiveness". An article published in 2017 by Tikhonova *et al.*¹⁴ was obtained.

The data was analysed following the recommendations of the "Guía de Evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE 4.0. Noviembre 2016"¹² (English translation "Guideline for economic assessment and budgetary impact in medication assessment reports. Practice guideline associated with the MADRE 4.0 program. November 2016").

Results

Efficacy

The conditional approval of olaratumab was based on a phase Ib/II clinical trial in patients with STS¹³. This multicentre open-label superio-

riety study compared olaratumab + doxorubicin (OlaDox) vs doxorubicin alone (Dox) (current reference treatment). The experimental arm received olaratumab 15 mg/kg on day 1 and day 8 of each 21-day cycle plus doxorubicin 75 mg/m² on day 1 of each cycle for up to 8 cycles. The control arm received doxorubicin 75 mg/m² on day 1 of each cycle, also for up to 8 cycles.

The gain in progression-free survival (PFS; main variable) in absolute terms was 2.5 months (hazard ratio [HR] 0.672; 95% confidence interval [95%CI] 0.442-1.021). The absolute gain in overall survival (OS; secondary variable) was 11.8 months (HR 0.463; 95%CI 0.301-0.710). Table 1 shows the main efficacy results.

The patients could have received previous lines of treatment for advanced STS, provided they were not doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, and other anthracyclines and anthraquinones, or previous therapy with any agent targeting the PDGF/PDGFR- α pathway. This could have compromised the interpretation of the results of the clinical trial because the patients received previous lines of treatment for advanced STS.

Safety

A total of 485 patients received olaratumab in 9 phase I and phase II clinical trials.

In the OlaDox arm, the most common severe adverse drug reactions (ADRs) (grade ≥ 3) were neutropenia (54.7%) and musculoskeletal pain (7.8%). The most common ADRs of any grade were nausea (73.4%), musculoskeletal pain (64.1%), neutropenia (59.4%), and mucositis (53.1%)⁹.

Olaratumab has the disadvantage that it has to be administered in chemotherapy unit which is also the case of doxorubicin. Olaratumab can cause infusion reactions in patients and so strict pre-medication monitoring is needed. Specifically, infusion-related reactions (IRR) were reported in 12.5% of patients and mainly manifested as chills, fever, or dyspnea. Severe IRRs, including 1 death, were reported in 3.1% of the patients and mainly manifested as shortness of breath, loss of consciousness, and hypotension. All severe IRRs occurred during or immediately following the first olaratumab administration⁹.

Economic assessment

An economic assessment was conducted following the recommendations of the "Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos.. Guía práctica asociada al programa MADRE 4.0. Noviembre 2016"¹² (English translation "Guideline for economic assessment and budgetary impact in medication assessment reports. Practice guideline associated with the MADRE 4.0 program. November 2016").

The economic assessment took into account the following aspects:

- Olaratumab was authorized for marketing in Spain on November 1, 2017. Its price was consulted in BOT PLUS¹⁵. The deduction described in Royal Decree Law (RDL) 8/2010¹⁶ was applied as well as 4% VAT. Thus, the economic assessment was conducted using the following prices: The notified list prices of €1,531.15 and €581.84 for 500 mg/50 mL and 190 mg/19 mL vials of olaratumab, respectively. The list price of €14.20 for 50 mg/25 mL doxorubicin.
- The cost per cycle was calculated in only 1 case:
 - With no vial sharing; it being understood that patients cannot be grouped in space and time and therefore any unused portion of the drug left in the vial should be discarded. The results of this analysis were used in subsequent calculations.
- The total cost of the treatment was calculated following the same methodology described above, taking into account differences in the mean number of cycles received with OlaDox and Dox alone in the pivotal clinical trial.
- The economic assessment was conducted using the mean number of cycles for each drug and group according to the EPAR of the EMA⁹. The quantities calculated for each item are shown.

Table 1. Efficacy Results of the Pivotal Clinical Trial¹³ and the OS, GALY, and Cost-utility Results From Tikhonova et al.¹⁴

	Efficacy of olaratumab + doxorubicin (N = 66)	Efficacy of doxorubicin (N = 67)	Difference 95% CI	HR (95%CI)	Reference	Assumptions
Main variable of the clinical trial PFS, years	6.60 (95%CI 4.1-8.3) (0.55 y)	4.10 (95%CI 2.8-5.4) (0.34 y)	2.50 (95%CI 1.3-2.9) (0.20 y)	0.672 (0.44-1.02)	Tap et al. Lancet July 30: 388 (10043):488-97	Those of the trial
Intermediate variable: OS, years	26.50 (95%CI 20.9-31.7) (2.21 y)	14.70 (95%CI 9.2-17.1) (1.22 y)	11.80 (95%CI 11.7-14.6) (0.98 y)	0.463 (0.30-0.71)	Tap et al. Lancet July 30: 388 (10043):488-97	Those of the trial
OS	3.62	2.06	1.56 life-years gained		Tikhonova et al. Pharmacoeconomics. 2017. Base case presented by the company to NICE.	
GALY	2.11	1.22	0.89		Tikhonova et al. Pharmacoeconomics. 2017. Base case presented by the company to NICE.	
Utility values	0.58	0.59			Tikhonova et al. Pharmacoeconomics. 2017. Base case presented by the company to NICE.	

PFS, progression-free survival, defined as the period from the date of randomization to the earliest date of the documented tumour, progression, or all-cause death, whichever comes first. Tumours were assessed using the RECIST 1.1 criteria based on the researcher assessment; OS, overall survival, defined as the period from the date of randomization to the date of all-cause death; GALY, quality-adjusted life years; HR, hazard ratio; 95%CI, 95% confidence interval.

5. Associated direct costs:

- Dexrazoxane was used from the fifth cycle of doxorubicin onward to prevent the chronic cumulative cardiotoxicity associated with the use of this anthracycline. Cost of dexrazoxane per vial⁵: €74.47 List price - deduction RDL 8/2010 (15%) + 4% VAT.
- Calculated cost of use of a day hospital: €292.86; cost consulted on the www.esalud.oblikue.com¹⁷.
- Calculated cost of treatment of drug-induced neutropenia, taking into account that the OlaDox combination and Dox alone caused neutropenia in 59.40% and 35.4% of patients, respectively. Cost of neutropenia treatment: €4,383.16; Cost consulted on the www.esalud.oblikue.com¹⁷. Cost of treatment with OlaDox and Dox per group: €2,603.6 and €1,551.63, respectively.
- Calculated cost of mucositis treatment; in the treatment arm and control arm 53.10% and 35.40% of patients developed mucositis, respectively. Cost of mucositis treatment: €3,429.05; cost consulted on the www.esalud.oblikue.com¹⁷. Cost of treatment with OlaDox and Dox per group: €1,820.83 and €1,213.88, respectively.

The doses were calculated assuming a body surface area (BSA) of 1.7 m² and a body weight of 70 kg¹².

The authors warned that, depending on the decimals considered, these calculations could vary.

OlaDox would cost €81,581.12, which is much higher than the current therapeutic alternative. The incremental cost of OlaDox vs Dox would be €79,974.40 (See Table 2).

A cost-effectiveness analysis was selected because the only available efficacy data was that of the pivotal study. Subsequently, a cost-utility analysis was published, which will be discussed later. A cost minimization analysis was ruled out, because the results of the clinical trial showed that the efficacy of Olaratumab was superior to the comparator.

Cost-effectiveness analysis

Next, we show the cost-effectiveness data using the efficacy data from the pivotal clinical trial¹³ (Table 1), and the costs of OlaDox and Dox (Table 2).

Two scenarios were considered:

Scenario 1: Calculate incremental cost-effectiveness based on the acquisition costs of the drugs with no vial sharing and with the efficacy data from the pivotal clinical trial. According to the efficacy data of the clinical trial and the difference in costs between treatments, if patients were treated with OlaDox instead of Dox alone, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) would be €28,443.81 per month gained in PFS and €72,560.74 per life-year gained (LYG).

Scenario 2: Calculate incremental cost effectiveness based on the acquisition costs of the drugs with no vial sharing, with all the associated direct costs (day hospital visits, mucositis, neutropenia, and dexrazoxane use), and with the efficacy data of the pivotal clinical trial. According to the efficacy data of the clinical trial and the difference in costs between treatments, if patients were treated with OlaDox instead of Dox alone, the ICER would be €30,879.79 per month gained in PFS and €78,774.99 per LYG.

Published cost-utility analysis

Recently, Tikhonova et al. (2017)¹⁴ published a critical review conducted by the Evidence Review Group (ERG) of the evidence submitted by the pharmaceutical manufacturer Eli Lilly & Company Limited to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), which had invited the company to deliver a review of the evidence and a cost-effectiveness analysis of olaratumab plus doxorubicin for the treatment of STS not amenable to surgery or radiotherapy. The company assessed the clinical and cost effectiveness of OlaDox vs Dox alone and ifosfamide plus doxorubicin (IfoDox). Given that IfoDox is rarely used to treat STS in the United Kingdom, the NICE Appraisal Committee concluded that the most relevant comparator for OlaDox was doxorubicin alone, discarding IfoDox as a comparator in the final assessment.

According to the final documentation provided by the company, olaratumab could be considered as an alternative to doxorubicin, which has been used as first-line treatment for advanced STS for more than 3 decades.

Table 2. Treatment Costs of "OlaDox" vs "Dox"

	Medication	
	Olaratumab + doxorubicin	Doxorubicin
Unit price (LP + VAT)*	Olaratumab 500 mg/50 mL: €1,531.15 Olaratumab 190 mg/19 mL: €581.84 Doxorubicin 50 mg/25 mL: €14.20	Doxorubicin 50 mg/25 mL: €14.20
Posology	Olaratumab: 15 mg/kg, day 1 and day 8 of each 21-day cycle. Perfusion IV Doxorubicin: 75 mg/m ² day 1 each 21-day cycle. Perfusion IV	Doxorubicin: 75 mg/m ² day 1 each 21-day cycle. Perfusion IV
Cost of cycle No vial sharing (€3.20/mg)	€7,330.88	€42.60
Complete cost of treatment No vial sharing	€71,109.53	€187.44
Average cycles	9.70 of olaratumab and 5.70 of doxorubicin	4.40
Associated direct costs throughout treatment	€10,467.38	€4,189.98
Overall cost or cost of overall treatment per year	€81,576.91	€4,377.42
Incremental cost (differential) relative to reference treatment	+ €77,199.49	REFERENCE

*The deduction described in Royal Decree Law 8/2010¹⁶ was applied as well as 4% VAT for all medications in the analysis. LP, list price; VAT, value added tax.

The company argued that since the maximum cumulative lifetime dose of doxorubicin allowed in UK clinical practice is 450 mg/m² (equal to 6 treatment cycles at a dose of 75 mg/m²), patients who have already received doxorubicin as first-line treatment would not be able to receive OlaDox in subsequent treatment lines.

The following aspects were taken into account in this cost-utility analysis:

- Total costs were expressed in pounds sterling (2015).
- Total costs included the costs of drug acquisition and administration, disease management, the costs of treating adverse events, and cardiac monitoring costs. Colony-stimulating factors were administered according to the weight of the patient, whereas other drugs were administered according to the BSA. The company assumed a mean weight of 77.3 kg and a BSA of 1.91 m².
- In the UK, an accumulated dose of anthracycline of more than 450 mg/m² is not administered in clinical practice because of the potential risk of cardiotoxicity. Thus, the company presented a UK practice scenario analysis of a maximum of 6 cycles instead of 8 cycles of OlaDox.
- The company assumed that 2 types of vials of olaratumab were available: 500 mg and 190 mg. No vial sharing was assumed.
- The costing of drug administration was based on the assumption that OlaDox administration (with premedication for both drugs) can take up to 2 hours, and administration of Dox (including premedication) can take up to 60 minutes.
- In the pivotal trial¹³, patients with advanced STS received up to 4 lines of systemic cancer therapy after the experimental treatments under study. In the base case, the company assumed that the total cost of treatment in disease progression was independent of post-progression survival; that is, the cost of post-progression treatment was the same in both treatment arms.
- In the base case analysis, the cost of treating adverse events equal to or higher than grade 3 was calculated by combining the proportion of events likely to require hospitalization according to the pivotal trial data¹³ and the estimated costs per event obtained from the UK National Health Service (NHS) reference costs. The costs of managing adverse events were accounted for in the first year of the model presented.
- Regarding utilities, the pivotal trial¹³ did not collect or analyse any quality of life data, so the company conducted a literature review to identify published health-state utility estimates. The utility values of 0.72 and 0.56 were taken from Reichardt *et al.*¹⁸.

Table 3 summarizes the cost-utility analysis presented by the company to the NICE.

Cost-utility analysis (own work)

We conducted our own cost-utility analysis using the data on quality-adjusted life years (QALYs) obtained with treatment with OlaDox vs Dox (Tikhonova *et al.*¹⁴) and their difference in costs according to the list price in Spain. Thus, if patients were treated with OlaDox instead of Dox, each additional QALY gained per patient would cost €86,449.59/QALY (Table 4).

If we use the QALYs calculated with the median PFS, OS, and the utility values of 0.72 for PFS and 0.56 for OS reported by Reichardt *et al.*¹⁸, each additional QALY would cost €132,198.11/QALY.

Sensitivity analysis

Four sensitivity analyses were conducted based on the following aspects (Table 5):

ANALYSIS 1: We decided to perform a sensitivity analysis, because olaratumab can cause grade 3 adverse reactions at the gastrointestinal and musculoskeletal level, in addition to those that originate at the haematological level, and in these cases the dose of olaratumab should be discontinued until toxicity is less than or equal to grade 1 or has returned to baseline level prior to treatment. In subsequent infusions, the dose should be reduced to 12 mg/kg in the case of severe (grade 3) toxicities. Therefore, we conducted a sensitivity analysis with doses of 12 mg/kg olaratumab. We did not include a dose reduction in the case of doxorubicin. The maximum ICER was estimated taking into account the costs of neutropenia, mucositis, and so on. The ICER was estimated to be between €67,051.67/LYG and €78,774.99/LYG (base-case ICER).

ANALYSIS 2: Given that the number of olaratumab cycles received can vary between 1 and 83, we decided to perform another analysis based on the mean and standard deviation of olaratumab infusions received (\bar{x} = 19.4 ± 17.47) and doxorubicin infusions received (\bar{x} = 5.7 ± 2.54), assuming a maximum of 8 infusions. The analysis was conducted using the lower and upper limits of the doxorubicin and olaratumab infusions received and the consequent use of the day hospital. To obtain and compare the ICER, the same procedure was performed for the doxorubicin infusions in the control arm (\bar{x} = 4.4 ± 2.67). Because there were insufficient doxorubicin cycles, the cost of dexrazoxan at the lower limits was discarded. The remaining

Table 3. Cost-utility Analysis Presented by Eli Lilly & Company Limited and Reviewed by the ERG of the NICE

Reference: Tikhonova IA *et al.* Olaratumab in Combination with Doxorubicin for the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Evidence Review Group Perspective of a National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. DOI 10.1007/s40273-017-0568-3. Base case presented by the company to NICE

- **Type of study:** Cost utility
- **Data source:** Phase II clinical trial-JDGD, Tap *et al.*
- **Model:** A partitioned survival model
- **Perspective:** UK National Health Service
- **Base-case scenario population (clinical data from the JDGD trial):** Adult patients aged 18 years or more, with histological diagnosis of metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma not amenable to surgery or radiotherapy, with functional status 0-2 (ECOG). Patients should not have been previously treated with anthracyclines
- **Main outcome variables:** OS and PFS
- **Time horizon:** 25 years
- **Costs included in the study:** Costs of drug acquisition and administration, cardiac monitoring, imaging techniques, laboratory tests, treatment of adverse effects, prevention of adverse effects
- **Source of unit costs:** UK National Health Service
- **Discount rate applied to costs and health benefits:** 3.5%
- **Utility values considered:** 0.72 and 0.56 for progression-free and progressed health states, respectively
- **Sensitivity analysis:** variations in the health-state utility values, cost of drug administration in post-progression health state, the OS models
- **Conflicts of interest:** Study presented by Lilly and reviewed by the ERG of the NICE

COSTS	Drug A	Drug B	Increments
Cost of treatment with the drug	xx €	xx €	Incremental cost of the drug €46,093.41 (manufacturer); €60,024.46 (ERG)
Total cost per patient	xx €	xx €	Incremental cost per patient xx €
EFFECTS	Drug A	Drug B	Increments
LYG	3.62 LYG	2.06 LYG	Increment LYG per patient 1.56 LYG
QALY	2.11 QALY	1.22 QALY	QALY increment per patient 0.89 QALY gained
Calculated utility	0.58	0.59	-
INCREMENTAL COST EFFECTIVENESS RATIO			ICER
Base case, manufacturer			£46,076/QALY gained (€51,881.57)
Other scenarios of interest. Base-case, ERG			ERG: £60,000/QALY gained (€67,560)

Exchange rate used in the table. 1 Pound = €1.126 (November 2017).

LYG, life-years gained; QALY, quality-adjusted life years; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ERG, European Regulatory Group; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

Table 4. Own Cost-utility Analysis Using QALY Data From Tikhonova *et al.* (2017)¹⁴ and the Incremental Cost Obtained in the Present Study

	QALY with A	QALY with B	QALY, difference	Cost per patient with A	Cost per patient with B	Incremental cost	Incremental cost-effectiveness ratio
QALY (Tikhonova <i>et al.</i>) ¹⁴	2.11	1.22	0.89	€81,576.91	€4,377.42	€77,199.49	€86,449.59/QALY
QALY (calculated using median PFS, OS, and utility values)	1.32	0.74	0.58	€81,576.91	€4,377.42	€77,199.49	€132,191.42/QALY

QALY, quality-adjusted life years; A, OlaDox scenario; B, Dox scenario; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

Table 5. Incremental Cost-Effectiveness Ratio. Sensitivity analysis with assumptions other than base conditions of use

BASE-CASE ICER		€78,774.99/LYG	
Variable, model, or alternative assumption	Value used in the base-case analysis	Range of variation of the new variable Mean or probable range (minimum-maximum)	Mean ICER or most probable range (minimum and maximum) with the new variable
1. Drug dosage	Olaratumab 15 mg/kg Doxorubicin 75 mg/m ²	Olaratumab 12-15 mg/kg Doxorubicin 75 mg/m ²	€67,051.67/LYG - €78,774.99/LYG
2. Number of infusions received	Treatment Arm: Olaratumab (x̄ = 19.40) Doxorubicin (x̄ = 5.70) Control Arm: Doxorubicin (x̄ = 4.40)	Treatment Arm: Olaratumab (x̄ = 19.40 ± 17.47) Doxorubicin (x̄ = 5.70 ± 2.54) Control Arm: Doxorubicin (x̄ = 4.40 ± 2.67)	€7,235.78/LYG - €145,508.76/LYG
3. Sex	Total population, 70 kg, 1.70 m ²	Woman: 64.10 kg (BSA: 1.67 m ²) Man: 76.80 kg (BSA: 1.89 m ²)	€67,051.67/LYG in women €78,774.99/LYG in men
4. Assuming a 25% discount*	List price (100%): 500-mg vial: €1,531.15 190-mg vial: €581.84	Price with assumed 25% discount: 500-mg vial: €1,148.36 190-mg vial: €436.38	€60,381.40/LYG - €78,774.99/LYG

*The deduction described in Royal Decree Law 8/2010¹⁶ was applied as well as 4% VAT for all medications in the analysis.

In all cases, we maintained the assumption of no vial sharing, as in the base case.

x̄: arithmetic mean; BSA, body surface area; LYG, life-years gained; ICER, incremental-cost effectiveness ratio.

variables remained constant. In this case, and given the wide variation in the number of infusions, the ICER varied between €7,235.78/LYG and €145,508.76/LYG.

ANALYSIS 3: Given that the dose of olaratumab is calculated by weight, the ICER is expected to differ between men and women, because, according to the Spanish Institute of Statistics (Spanish acronym: INE)¹⁹, the average weights of Spanish women and men are 64.1 kg (BSA = 1.675 m²) and 76.8 kg (BSA = 1.89 m²), respectively. Given these considerations, and with all other variables held constant, including efficacy (HR = 0.55 in men and 0.53 women), the ICER ranged between €67,051.67/LYG in women and €78,774.99/LYG (base-case ICER) in men, thus coinciding with the results of Analysis 1. This difference is relevant because 60% of patients with STS are men.

ANALYSIS 4: Given that the list price and actual price of the vials can differ, we assumed a random discount of 25% on the list price (only for vials of olaratumab). In this case, the ICER would range between €60,381.4/LYG and €78,774.99/LYG (base-case ICER).

No particular subgroups were identified in which the treatment could have led to statistically significant results, and therefore no sensitivity analyses by subgroup were performed.

Estimated budgetary impact and estimated health benefits

According to the INE¹⁹, as of January 1, 2017, the Spanish population was 46,528,966 and the Spanish population equal to or more than 18 years was 38,400,583. We estimate that in Spain there would be 1,800 patients with metastatic STS per year. If we take into account restrictions of age, morbidity, and indication (i.e. mainly cardiac toxicity caused by doxorubicin), there would be between 800 and 1,200 candidates per year for the administration of olaratumab. If we assume an incidence of 8 cases of STS per 100,000 population per year, metastasis would occur in 20% of cases and there would be a risk of recurrence in 35% of cases²⁰.

Given the average of treatment cycles received (9.7), we only considered treatment of limited duration (<1 year).

Estimation of the target population in treatments of limited duration (Table 6)

In Spain, the annual target population of patients with metastatic STS who are candidates for treatment with olaratumab as first-line treatment under the established conditions of use is estimated to be between 800 and 1,200 patients.

We have no reason to expect that there will be changes in the natural evolution of the disease or greater variations in the incidence and prevalence of the disease.

Sensitivity analyses were conducted in which the 2 main aspects for assessment would be the different acquisition costs of the drug and variations in the size of the target population according to alternative plausible scenarios.

Sensitivity analysis based on the acquisition costs of the assessed drug

SCENARIO 1. The incremental cost per patient would be €79,974.40 according to the price consulted on the BOT-PLUS website¹⁵. The discount of RD 8/2010¹⁶ and 4% VAT were applied. The list prices of €1,531.15 and €581.84 of 500 mg/50 mL and 190 mg/19 mL vials olaratumab, respectively.

SCENARIO 2. If we have an available €21,000/QALY, the cost of a 500-mg vial olaratumab should be €314.87 and a 190-mg vial should be €121.45 if OS is taken into account.

SCENARIO 3. If we have an available €30,000/QALY, the cost of a 500-mg vial olaratumab should be €506.54 and a 190-mg vial should be €195.37 if OS taken into account.

As mentioned, the estimated size of the target population in Spain would be between 800 and 1,200 patients. Therefore, the national economic impact would be between €61,759,592 and €92,639,388, entailing between 166.66 and 250 years of PFS gained, between 784 and 1,176 years of OS gained, and between 714.4 and 1,071.6 QALYs gained (QALY data obtained from Tikhonova *et al.* 2017¹⁴).

In 2016, Andalusia (an autonomous region of Spain) had a population of around 6,766,814 inhabitants older than 18 years. If the data from Spain is extrapolated to Andalusia, in this region there would be between 141 and 212 new cases per year of STS amenable to olaratumab treatment. The economic impact at the regional level would be between €10,885,136 and €16,366,291, entailing between 29.38 and 44.16 years of PFS gained, between 138.18 and 207.76 years of OS gained, and between 125.91 and 189.32 QALYs gained (QALY data obtained from Tikhonova *et al.* 2017¹⁴).

Thus, this drug would be placed in the quadrant of medicines with an ICER clearly above the threshold and with a high budgetary impact.

Assuming the list price and a theoretical €21,000/QALY and €30,000/QALY, the analysis showed that the ICER and the estimated budgetary impact are well above optimal values.

Although Tap *et al.* (2016)¹³ found that olaratumab with doxorubicin was more effective than doxorubicin alone, no subgroup was identified. Thus, we can only recommend a significant reduction in the list price of up to €314.87 per 500-mg vial and of €121.45 per 190-mg vial.

If we consider the threshold of €21,000/QALY, the cost of a 500-mg vial olaratumab should be €314.87 per 500-mg vial and €121.45 per 190-mg vial, if OS is taken into account. The total incremental cost per

Table 6. Estimation of the target population amenable to treatment. Data obtained from the SEOM Olaratumab report²⁰

Scope	National
0. Reference population (inhabitants) ¹⁷	38,400,583
A. Population with the disease. Specify %(a) and epidemiological reference at the foot of the table.	(0.008%) 3,715
B. Population with the disease in the stage in which the medication is indicated. Specify %(b) and epidemiological reference at the foot of the table.	B = A x b% 1,800
C. Population with the established conditions of use. Specify %(c) that is estimated to meet the established conditions of use.	C = B x c% (800-1,200)
D. TARGET POPULATION. Population amenable to treatment within the conditions of use (example accessibility); estimate the %(d).	D = C x d% (800-1,200)

Observations: All data on the target population referred to was extracted from the SEOM Olaratumab assessment report²⁰.

References: Informe de Evaluación SEOM de Olaratumab (Lartruvo®) en combinación con doxorubicina en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto. [Consulta Enero 2017].²⁰ [English translation: "SEOM Assessment Report of Olaratumab (Lartruvo®) in combination with doxorubicin in advanced adult soft tissue sarcomas [accessed January 2017].

SEOM: Spanish Society of Medical Oncology.

0.98 years gained would be €20,580. Using these criteria, and assuming between 800 and 1,200 patients, the national economic impact would be between €16,464,000 and €24,696,000.

If we consider the €30,000/QALY threshold, the cost of a 500-mg olaratumab vial should be €506.54 and the price of a 190 mg/19 mL vial should be €195.37, if OS is taken into account. The total incremental cost for 0.98 years gained would be €29,400. Using these criteria, and assuming between 800 and 1,200 patients, the national economic impact would be between €23,520,000 and €35,280,000.

If we consider the threshold of €11,000/QALY, the cost of a 500-mg vial olaratumab should be €101.91 and the price of a 190 mg/19 mL vial should be €39.31, if OS is taken into account. The total incremental cost for 0.98 years gained would be €10,780. Using these criteria, and assuming between 800 and 1200 patients, the national economic impact would be between €8,624,000 and €12,936,000.

Discussion

The number of doxorubicin cycles received could be a point of contention regarding a clinical trial in a hospital, since in experimental and control arms doxorubicin is administered for a maximum of 8 cycles at 75 mg/m² (total cumulative dose of 600 mg/m²). Because of the toxicity of anthracyclines, this dose is not commonly reached in routine clinical practice, and in general the cumulative dose received is limited to between 450 and 500 mg/m² with a median of 4 cycles^{21,22}. Thus, the use of dexrazoxane as a cardioprotective agent against anthracycline cardiotoxicity in settings of between 5 and 8 cycles would also lead to a relevant increase in the total cost of treatment.

Furthermore, patients could have received previous lines for their advanced disease provided they were not doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, or other anthracyclines and anthraquinones, or previous therapy with any agent targeting the PDGF/PDGFR- α pathway. This could have compromised the interpretation of the results of the clinical trial because the patients received previous lines of treatment for advanced STS.

Moreover, in the pivotal trial, patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of more than 2 were not included, and only 27.3% (n = 18) of the patients in the treatment group were more than 65 years, which casts doubt on the results of the OlaDox combination in these patients⁹.

The disparity between the gain in PFS (2.5 months) and the gain in OS (11.8 months) is striking. This disparity cannot be explained by the natural course of the disease and is a point of debate in some opinion articles²³. They suggest that olaratumab may have an immunological effect because its response is reminiscent of that of certain antibodies used in immunotherapy, such as ipilimumab in melanoma. This possibility should be investigated in future phase III studies.

The higher OS rate obtained in the experimental arm was associated with a modest delay in tumour progression. No difference was observed between patients with positive or negative PDGFR- α expression, so the correlation between this receptor and improvements or otherwise in OS cannot be explained. An explanation remains pending of the biological basis of the disease and the good results obtained in OS, although it should be noted that the experimental arm were switched to olaratumab monotherapy and that the control arm were switched to olaratumab monotherapy after progression. The number of patients who received olaratumab monotherapy in both arms was very small (approximately 30 in each treatment arm)⁹.

The METASURV²⁴ calculator was used to calculate the probability of interaction between each subgroup described in the pivotal trial. It was found that no subgroup would benefit from the treatment. Given that the therapeutic target of olaratumab is PDGFR- α , it is striking that its expression was not relevant to treatment efficacy, especially as the HR was lower (although without reaching statistical significance) in the group that did not express the target. To date, no predictive biomarker is available. Protein expression with the proven PDGFR- α antibody was not predictive of metastasis or survival in patients treated with olaratumab.

In November 2017, the Therapeutic Positioning Report for olaratumab²⁵ was published on the website of the Spanish Agency for Medicines and Health Products, which provided the following conclusion: Olaratumab plus doxorubicin followed by maintenance therapy with olaratumab is recommended vs doxorubicin alone in patients with advanced STS not amenable to treatment with surgery or radiotherapy and who have not been previously treated with anthracyclines as first- and successive line therapy according to the preliminary results of the Tap VVD *et al.*¹³. Finally, this drug was authorized on the basis of the high clinical relevance of the results, although approval is conditional on the final results of the ongoing phase III trial.

In view of the efficacy and safety results of the phase Ib/II trial and the necessity for and cost of the economic analyses, the authors of the report concluded that olaratumab provides significant benefit to OS, although not to PFS.

However, its usefulness as first-line treatment remains unclear, given that patients could have received previous lines for their advanced disease provided they were not doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, and other anthracyclines and anthraquinones, or previous therapy with any agent targeting the PDGF/PDGFR- α pathway. There are very little data available on patients more than 65 years and with an ECOG score ≥ 2 .

To be cost-effective in the setting of STS, the acquisition cost of a 500-mg vial and a 190-mg vial should be between €101.91 and €506.54 and between €39.31 and €195.37, respectively. In addition, when data from the phase III clinical trial become available, the drug will have to be reassessed and repositioned.

Funding

No funding.

Conflicts of interest

No conflicts of interests.

Contribution to the scientific literature

This article provides the results of a pharmacoeconomic analysis of olaratumab for the treatment of STS and an updated position statement on the drug based on efficacy, safety, and efficiency criteria, with the aim of assisting decision makers on hospital pharmaceutical and therapeutic committees at the national and regional level. It also provided a justified budgetary impact analysis and the estimated cost of the treatment according to the reference thresholds. This article is the first GENESIS-SEFH report to use the most recent update of the economic section of the MADRE 4.0 program¹², which may be of assistance in the preparation of future reports on other therapies.

Bibliography

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Información sobre tipos de cáncer [página Web]. Madrid: SEOM; 2017 [actualizado 22/02/2017; consultado 21/11/2017]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/sarcomas-partes-blandas?showall=1>
2. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, *et al.* Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer.* 1984;33(1):37-42. DOI: 10.1002/ijc.2910330108
3. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013.
4. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, *et al.* Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARE CARE project. *Eur J Cancer.* 2013;49(3):684-95. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.011
5. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol.* 2010;21(5):1106-11. DOI: 10.1093/annonc/mdp415

6. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [página web]. USA: National Cancer Institute; 2017 [actualizado 15/12/2017; consultado 01/2017]. Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov>
7. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med Pediatr Oncol.* 1975;1(1):63-76.
8. García del Muro X, de Álava E, Artigas V, Bagué S, Braña A, Cubedo A, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:133-46. DOI: 10.1007/s00280-015-2809-5
9. Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento. European Public Assessment Report [EPAR]: Lartruvo® [página web]. Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004216/WC500216871.pdf
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Lartruvo® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161143001/FT_1161143001.pdf
11. European Medicine Agency. Detalles autorización olaratumab [página web]. Londres: 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004216/human_med_002036.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
12. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. [Monografía en internet]. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. Madrid: SEFH (ed.); 2016 [consultado 11/2017]. Disponible en: <http://gruposdetrabaja.sefh.es/genesis>
13. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, *et al.* Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2016;388(10043):488-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6
14. Tikhonova IA, Jones-Hughes T, Dunham J, Warren FC, Robinson S, Stephens P, *et al.* Olaratumab in Combination with Doxorubicin for the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Evidence Review Group Perspective of a National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(1):39-49. DOI: 10.1007/s40273-017-0568-3
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus Web [Base de datos en internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2002 [consultado: 11/2017]. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Listado de medicamentos afectados por el Real Decreto Ley 8/2010 a Noviembre de 2017 [consultado 11/2017]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/DeduccionesNoviembre2017.pdf>
17. OblikueConsulting, S. L. Base de datos de costes sanitarios españoles: eSalud [Base de datos en Internet]. Barcelona: OblikueConsulting, S.L.; 2007 [consultado 11/2017]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
18. Reichardt P, Leahy M, García del Muro X, Ferrari S, Martin J, Gelderblom H. Quality of Life and Utility in Patients with Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma: The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study. *Sarcoma.* 2012;2012:740279. DOI: 10.1155/2012/740279
19. INE base/Demografía y población/Cifras de población y censos demográficos/Cifras de Población [Base de datos en Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 1946 [consultado 11/2017]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
20. Informe de Evaluación SEOM de olaratumab (Lartruvo®) en combinación con doxorubicina en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto [página web]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2017 [consultado 23/01/2017]. Disponible en http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_Olaratumab.pdf
21. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer.* 2008;112(7):1585-91. DOI: 10.1002/cncr.23332
22. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7685-96. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.789
23. Judson I, Van der Graaf WT. Sarcoma: Olaratumab-really a breakthrough for soft-tissue sarcomas? *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(9):534-6. DOI: 10.1038/nr-clinonc.2016.123
24. Primo J, Escrig J. MetaSurv: calculadora Excel para metaanálisis de supervivencia. Programa de habilidades en lectura crítica en español [página web]. Alicante: 2008 [consultado 03/2017]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/descargas/MetaSurv.xls>
25. Informe de posicionamiento terapéutico de olaratumab (Lartruvo®) para el tratamiento de primera línea de sarcomas de partes blandas avanzados [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017 [consultado 11/2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos_UsoHumano/informesPublicos/docs/IPTolaratumab-Lartruvo-sarcoma-TBA.pdf

Cómo citar este artículo:

Unda-Urzáiz M, Alonso-Herreros JM, Fernández-Gómez JM, Gaspar-Carreño M, Cozar-Olmos JM, Cercós Lleti AC, en representación del Grupo de Trabajo de Medicamentos Peligrosos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Farm Hosp. 2018;42(5):212-215.



ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*

Review of evidence on handling hazardous drugs and Products in Urology Services; consensus document between the Spanish Urology Association and the Spanish Society of Health-System Pharmacists

Miguel Unda-Urzáiz¹, Jose María Alonso-Herreros², Jesus Maria Fernández-Gómez³, Marisa Gaspar-Carreño⁴, Jose Manuel Cozar-Olmos⁵, Ana Cristina Cercós Lleti⁶, en representación del Grupo de Trabajo de Medicamentos Peligrosos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

¹Hospital Universitario Basurto, Bilbao. España. ²Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, Murcia. España. ³Complejo Universitario de Asturias. Oviedo. España. ⁴Hospital Interhospital de Levante, Valencia. España. ⁵Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. España. ⁶Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. España.

*De acuerdo con los autores y los editores, este artículo se publica simultáneamente y de forma íntegra en la revista *Actas Urológicas Españolas*.

Autor para correspondencia

Miguel Unda-Urzáiz
Hospital Universitario Basurto.
Avenida de Montevideo, 18.
48013 Bilbao, España.

Correo electrónico:
jesusmiguel.undaurzaiz@osakidetza.eus

Recibido el 5 de marzo de 2018;
aceptado el 20 de marzo de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11014
10.1016/j.acuro.2018.03.001

Resumen

Objetivo: La administración intravesical de medicamentos peligrosos es una práctica habitual en el ámbito de la urología, con posible exposición del personal sanitario a dichos medicamentos. Se considera necesario disponer de un documento de consenso entre las sociedades científicas implicadas —Asociación Española de Urología y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria— que recoja la mejor evidencia disponible para el manejo, de la forma más segura posible, de medicamentos peligrosos en el ámbito de los servicios de Urología.

Método: Se ha realizado una revisión de la legislación y de las recomendaciones sobre el manejo de medicamentos peligrosos tanto a nivel estatal como internacional.

Resultados: Se dispone de legislación nacional y de normativas para la protección de los trabajadores que manipulen medicamentos y productos peligrosos, así como recomendaciones de manipulación para la protección tanto del producto, como de los trabajadores.

PALABRAS CLAVE

Exposición ocupacional; Medicamentos peligrosos; Sistemas cerrados; Instilación vesical; BCG; Mitomicina C.

KEYWORDS

Occupational exposure; Hazardous drugs; Closed system; Transfer device; Intravesical instillation; BCG; Mitomycin C.

Abstract

Objective: The intravesical administration of hazardous drug products is a standard practice in the urology setting, which potentially exposing medical personnel to these drug products. It was deemed necessary to have a consensus document among the scientific societies involved (the Spanish Urological Association and the Spanish Society of Hospital Pharmacy) that collects the best available evidence on the safest handling possible of dangerous drug products in the setting of urology departments.

Method: We reviewed the legislation and recommendations on the handling of dangerous drug products, both at the national and international level.

Results: There is national legislation and regulations for protecting workers who handle dangerous drugs and products, as well as recommendations for handling to protect both the product and workers.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Discusión: Siguiendo las líneas estratégicas del Parlamento Europeo para el período 2014-2020 en el capítulo de seguridad y salud laboral, la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria proponen una serie de actuaciones que hagan disminuir los riesgos de exposición de los profesionales y cuidadores implicados en su manejo.

Conclusiones: Tras esta revisión se establecen 19 recomendaciones para el manejo de medicamentos peligrosos que pueden resumirse en la necesidad de formación de todas las personas implicadas (desde los equipos directivos hasta los pacientes y cuidadores), la adopción de sistemas que no permitan fugas contaminantes, programas de vigilancia de las exposiciones y optimización de los recursos disponibles.

Introducción

El término "Hazardous drugs" fue introducido por primera vez por la American Society Hospital Pharmacy (ASHP) en 1990¹ y posteriormente adoptado por la Occupational Safety and Health Administration (OSHA), siendo nombrada por primera vez por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en 2004². La peligrosidad de estos medicamentos es por riesgo químico, relacionado con la actividad carcinogénica, teratogénica, genotóxica y tóxica sobre el proceso reproductivo o sobre un órgano concreto a dosis bajas, o por tratarse de un nuevo fármaco similar a otros con este tipo de riesgos.

El NIOSH de Estados Unidos incluye entre los tratamientos potencialmente peligrosos a quimioterápicos, antivirales, hormonas y otros, haciendo mención a las instilaciones endovesicales de quimioterápicos y BCG en pacientes con cáncer vesical no músculo invasor como fuente de potencial contaminación de sustancias peligrosas³.

La Asociación Española de Urología (AEU) vela porque la normativa que afecta a la propia especialidad se conozca y aplique, y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) vela por un uso adecuado, seguro y eficaz de los medicamentos y productos sanitarios.

El Documento Técnico del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) sobre preparación y administración de medicamentos peligrosos⁴ hace recomendable disponer de un documento de consenso entre ambas sociedades, que recoja las recomendaciones para el manejo de medicamentos peligrosos en el ámbito de los Servicios de Urología.

La exposición a medicamentos peligrosos en el puesto de trabajo y los riesgos para la salud del personal sanitario han sido documentados en las últimas cuatro décadas⁵. El número de trabajadores sanitarios expuestos a estas sustancias ha aumentado debido a una mayor utilización, por los nuevos medicamentos y por un mayor uso al aumentar la esperanza de vida, lo que supone un desafío para los centros sanitarios⁵, que deben adaptar sus procedimientos en la manipulación de estos medicamentos⁶.

La Unión Europea ha reconocido esta preocupación a través de la Agencia Europea de Seguridad y Salud en el Trabajo (EU-OSHA)⁷, alertando sobre la falta de armonización de la legislación en la prevención del riesgo de los trabajadores sanitarios.

El objetivo de este documento es difundir entre los profesionales sanitarios la mejor evidencia disponible para el manejo de forma segura de medicamentos y productos peligrosos (MPP) en el ámbito de la Urología.

Métodos

Se realizó una revisión de la legislación y de la literatura científica el 3 de noviembre de 2016 mediante consulta de las bases de datos electrónicas de Medline y The Cochrane Library Plus. Se emplearon los términos de búsqueda: *occupational exposure, hazardous drugs, closed system transfer device e intravesical instillation*. Se seleccionaron los artículos y los trabajos más relevantes de los últimos 5 años sobre este tema. Finalmente, se realizó una búsqueda manual adicional entre las referencias de los artículos seleccionados.

Resultados

No existen evidencias claras del impacto de estos MPP en la población sanitaria. Sin embargo, algunos datos pueden hacer tomar con-

Discussion: Following the strategic lines of the European Parliament for 2014-2020 in the chapter on occupational safety and health, the Spanish Urological Association and the Spanish Society of Hospital Pharmacy proposed a series of actions that decrease the risks of exposure for practitioners and caregivers involved in the handling of these products.

Conclusions: After this review, 19 recommendations were established for handling dangerous drug products, which can be summarised as the need to train all individuals involved (from management teams to patients and caregivers), adopt systems that prevent contaminating leaks, implement exposure surveillance programmes and optimise available resources.

ciencia de este riesgo potencial. Diversos estudios han mostrado una mayor exposición a dichos productos en este grupo de trabajadores. Existen datos epidemiológicos que apoyan que la exposición a estos fármacos da lugar a efectos sobre el desarrollo embrionario y sobre la función reproductora⁸, si bien la metodología de estos estudios está cuestionada⁹, y no se ha podido confirmar que el riesgo de cáncer sea mayor que en el resto de la población, por lo que es imprescindible adoptar medidas que ayuden a reducir esta exposición, siendo la actividad preventiva la más adecuada^{10,11}.

La exposición puede producirse por inhalación y contacto/absorción cutánea; la ingestión o inyección son mucho menos frecuentes. La contaminación ambiental, incluyendo aire, guantes, ropa, superficies de trabajo, suelos, etc., puede tener distintos orígenes, desde la contaminación original del recipiente o goteo, hasta vertidos y salpicaduras al manipularlos.

La probabilidad de que un trabajador experimente efectos adversos debido a MPP aumenta con la cantidad y frecuencia de la exposición, afectando a enfermeras, farmacéuticos y técnicos, pero también a auxiliares de enfermería o personal no sanitario como limpiadores, celadores y personal de lavandería¹²⁻¹⁴. Es importante la limpieza y descontaminación del lugar donde se ha trabajado con sustancias peligrosas.

Una causa de contaminación es la utilización de agujas y sistemas de transferencia convencionales que permiten la formación de aerosoles, liberación de vapores o goteo del medicamento. En la administración intravesical, el riesgo de contaminación es mayor que en otros ámbitos clínicos, pues las concentraciones de los fármacos son mayores que por vía intravenosa. Existen guías para el manejo de MPP, incluyendo algunas dirigidas al personal que realiza las instilaciones endovesicales con BCG y quimioterapia, adaptadas a las últimas recomendaciones del NIOSH¹⁵ o de la SEFH¹⁶.

En 2004, la Directiva 2004/37/EC estableció una jerarquización de medidas de protección y el uso de sistemas cerrados¹⁷. En 2007, la Sociedad Internacional de Farmacia Oncológica (ISOPP, International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) estableció un nivel 1 de eliminación, sustitución o reemplazo del producto por uno menos tóxico (en el ámbito sanitario pocas veces es posible); nivel 2 con empleo de sistemas cerrados de aislamiento completo; nivel 3 con sistemas de control y ventilación adecuados, y reducción del tiempo y trabajadores expuestos, y un nivel 4, con equipos de protección individual (EPI) (bata, guantes, protectores oculares, respiratorios, etc.) y formación del personal¹⁸.

La NTP 1051 denomina sistemas cerrados de transferencia de medicamentos (SCTM) –traducción de *closed system drug transfer devices* (CSTD)– a los dispositivos para transferencia de medicamentos que impiden la entrada de contaminantes y el escape del medicamento manipulado, evitando aerosoles y vapores igualando las presiones dentro y fuera del vial. En España, estos equipos son considerados productos sanitarios. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) tiene establecido el código de producto ONB para los dispositivos SCTM, definiendo así la calidad de los sistemas, si bien no sustituyen el trabajo en cabinas de seguridad biológica.

Ante la elección del SCTM, deben tenerse en cuenta la asepsia de la solución preparada, la seguridad de utilización (fácil transporte, manejo y trasvase de líquidos), la transferencia total de las soluciones, evitar pérdidas de producto, así como la universalidad de utilización (adecuación a conexiones, estanqueidad)¹⁹. Resulta relevante la estimación de los costes, habiéndose publicado que los sistemas SCTM pue-

den resultar coste-efectivos, incluso en momentos o lugares con recursos limitados^{20,21}.

En 2013, la Comisión Europea editó la Guía de Prevención y Buenas Prácticas que especifica que se debe evitar un riesgo antes que reducirlo, o sustituirlo por otro menos peligroso²². Las medidas preventivas deben seguir un orden: empezar por las soluciones técnicas, después organizativas y, por último, las personales/individuales.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) en la manipulación de fármacos peligrosos (USP 800) de 2016, indica que se debe controlar la contaminación hasta un límite tan bajo como sea razonable alcanzar "As Low As Reasonably Achievable" (ALARA), obliga a utilizar sistemas cerrados en la preparación y en la administración de fármacos peligrosos, aunque no da recomendaciones sobre cuál usar²³.

En España, la protección de los trabajadores frente a riesgos de exposición a agentes cancerígenos o mutágenos está legislada por el RD 665/1997²⁴ y modificada por el RD 1124/2000²⁵, y el INSHT, ha publicado las Notas Técnicas de Prevención NTP 740²⁶ y NTP 1051²⁷, y el Documento Técnico sobre MPP que justifica este documento de consenso⁴.

En lo referente a los medicamentos más usados en instilaciones vesicales, en la tabla 1 se citan los MPP más utilizados en este ámbito y en la tabla 2 se resumen las recomendaciones del INSHT.

Teniendo en cuenta los aspectos mencionados y siguiendo las líneas estratégicas del Parlamento Europeo para el período 2014-2020 en el capítulo de seguridad y salud laboral, la AEU y la SEFH proponen una serie de actuaciones que hagan disminuir los riesgos de exposición a los profesionales y cuidadores implicados en su manejo.

– Las autoridades sanitarias y los equipos directivos deben ser conscientes del peligro del personal sanitario expuesto.

- Debe proporcionarse formación a los profesionales sanitarios que intervengan en cualquiera de las fases de la manipulación de medicamentos peligrosos (desde el transporte y almacenamiento, a la preparación y administración), de los riesgos inherentes a su manipulación, y de las posibles medidas para su protección.
- Deben monitorizarse periódicamente los niveles de contaminación por MPP en las áreas de preparación y administración.
- Deben establecerse programas de vigilancia en salud laboral para los profesionales sanitarios implicados en el manejo de MPP.
- Debe proporcionarse información a pacientes y familiares sobre las formas de prevenir la exposición a los MPP.
- Los equipos directivos y Salud Laboral de los hospitales deben promover la adopción de los estándares mínimos para la preparación de MPP, establecidos en la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos²¹.
- Los hospitales deben promover el uso efectivo de los equipos de protección individual (EPI), y de sistemas cerrados para la preparación y administración de MPP.
- La preparación de MPP estériles debe realizarse en cabinas de seguridad biológica clase IIB o superior.
- Se debe procurar un sistema que no produzca contaminaciones durante todo el proceso, preparación, transporte e instilación vesical.
- El transporte debe ser fácil y seguro, en contenedores estancos. Los envases deben estar etiquetados de forma clara, legible y con advertencias de seguridad.
- El personal que lo transporta debe estar limitado en número y bien instruido en su manejo.
- Deben utilizarse doble guante o guantes para el manejo de citostáticos, bata impermeable y medidas de protección respiratoria (mascarilla tipo FFP3) y ocular.
- Han de realizarse limpiezas y descontaminaciones rigurosas del lugar donde se realiza la instilación vesical según el procedimiento aprobado en cada centro por el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales y/o de Medicina Preventiva. Estos procedimientos deberán tener instrucciones claras y específicas a aplicar tras el uso de la BCG.
- Debe procurarse un sistema que sea capaz de transferir toda la solución preparada con objeto de disminuir la pérdida de eficacia que puede suponer no conseguirlo, de forma especial con la BCG. Para ello puede considerarse el uso de una llave de tres vías que permita el lavado de la sonda con un pequeño volumen de suero, sin que sea necesaria la desconexión del envase del medicamento peligroso.
- El sistema empleado debe ser compatible con el material utilizado para realizar la instilación vesical, disminuyendo de esta forma los riesgos de exposición.

Tabla 1. Algunos de los MPP más usuales en el ámbito de la Urología

MEDICAMENTO	CLASIFICACIÓN	DESCRIPCIÓN
Adriamicina/ Doxorrubicina	2A (IARC)	Probablemente carcinógeno en humanos
Mitomicina C	2B (IARC)	Posiblemente carcinógeno en humanos
BCG	Riesgo biológico	
Epirubicina	D (FDA)	Hay una clara evidencia de riesgo teratogénico

IARC: International Agency for Research on Cancer; FDA: Food and Drug Administration.

Tabla 2. Recomendaciones del INSHT para el manejo de los medicamentos peligrosos más usuales en urología

Medicamento, Forma farmacéutica (Especialidades)	Presentación	Recomendaciones de preparación	Recomendaciones de administración	FDA RE; Categoría IARC	Lista NIOSH / Motivo
Bacillus Calmette Guerin (BCG) polvo para suspensión intravesical (<i>OncoTICE®</i>) polvo y disolvente para solución intravesical (<i>VejiCur®</i>)	Vial	Preparar en CSB II o AE, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar SCTM. No preparar en áreas en las que se preparan medicamentos parenterales para evitar contaminación cruzada, o realizar limpieza terminal posteriormente.	Administrar con doble guante, bata, protección ocular y respiratoria.	FDA RE C	1
Mitomicina polvo para solución inyectable	Vial	Preparar en CSB IIB o AE, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar SCTM.	Administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.	IARC 2B; FDA RE D	1

AE: aislador estéril de presión negativa; CSB IIB: cabina de seguridad biológica clase IIB; FDA RE: categoría de la Food and Drug Administration de riesgo en el embarazo; IARC: clasificación de riesgo carcinogénico en humanos según la International Agency for Research on Cancer; SCTM: sistema cerrado de transferencia de medicamentos.

- La sonda vesical debe ser del calibre más fino posible, principalmente libre de látex e hidrofílica para evitar el traumatismo uretral.
- Para reducir la exposición al fármaco, el sistema con el que se administra la medicación, y el sistema con el que se lava la sonda, debe permanecer unido a la misma durante todo el proceso, incluida la retirada de la sonda vesical.
- La recogida y eliminación de residuos debe etiquetarse de forma adecuada y con advertencias de seguridad.
- Se formará a los pacientes en el tratamiento de sus excretas, añadiendo lejía al inodoro en un volumen aproximadamente igual al de la micción, y dejándola actuar unos 15 minutos antes de descargar la cisterna, y concienciándoles de la importancia de extremar la higiene de manos.

Bibliografía

1. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs [review]. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(5):1033-49.
2. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Department of Health and Human Services. 2004;165.
3. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP, Cincinnati, OH. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). 2016;161.
4. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Barcelona. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2016.
5. Valero García S, López Briz E, Vila Clérigues N, Poveda Andrés JL. Hazardous drugs: new challenges, new opportunities. *Farm Hosp.* 2016;40(2):124-7.
6. García-Alcántara BG, Perelló Alomar C, Moreno Centeno E, Modamio P, Mariño EL, Delgado Sánchez O. Impact of the new handling recommendations for hazardous drugs in a hospital pharmacy service. *Farm Hosp.* 2017;41(2):257-69.
7. Occupational health and safety risks in the healthcare sector. Guide to prevention and good practice. European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs, 2011.
8. Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis.* 2007;22(6):395-401.
9. Exposición a los carcinógenos y cáncer relacionado con el trabajo: una revisión de los métodos de evaluación. Observatorio Europeo de Riesgos. Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo; 2014.
10. Meier K, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daoiphars M, Doreau C, *et al.* Safe handling of oral chemotherapeutic agents: An European perspective. *European Journal of Oncology Pharmacy* 2011;5:4-10.
11. Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H. A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. *Ann Occup Hyg.* 2007;51:231-9.
12. Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, Joensson BAG. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008;81:899-911.
13. Constantinidis TC, Vagka E, Dallidou P, Basta P, Drakopoulos V, Kakolyris S, *et al.* Occupational health and safety of personnel handling chemotherapeutic agents in Greek hospitals. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2011;20:123-31.
14. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999;56(14):1427-32.
15. Personal Protective Equipment for Health Care Workers Who Work with Hazardous Drugs. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Department of Health and Human Services. 2009;106.
16. Alonso Herreros JM, Cercós Lletí AC, Gaspar Carreño ML, González-Haba Peña E, Márquez Peiró J, Pernía López MS. Estructura para la manipulación segura de Medicamentos Peligrosos: recomendaciones sobre instalaciones, sistemas cerrados y equipos de protección individual. En: Medicamentos Peligrosos. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2016.
17. Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo (Sexta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE del Consejo). *Diario Oficial de la Unión Europea* (30 de abril de 2004).
18. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. ISOPP Standards of Practice. *Safe Handling of Cytotoxics. J Oncol Pharm Pract.* 2007;13 Suppl:1-81.
19. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Dirección General de cartera básica de servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
20. Sánchez-Rubio J, Lozano MC, Iglesias I, Sánchez-Rubio L, Rodríguez B, Moreno R. Use of a Closed-system Drug Transfer Device (PhaSeal) and Impact on Preparation Time. *Int J Pharm Compd.* 2012;16(5):431-3.
21. Edwards MS, Solimando DA, Grollman FR, Pang JL, Chasick AH, Hightman CM, *et al.* Cost savings realized by use of the PhaSeal® closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19:338-47.
22. Riesgos para la salud y la seguridad en el sector sanitario. Guía de prevención y buenas prácticas. Comisión Europea. Dirección General de Empleo, Asuntos sociales e Inclusión. Unión Europea; 2013.
23. Hazardous Drugs. Handling in Healthcare Settings. USP 39-NF 34. USP General Chapter 800. Section 5.2 (Supplement) Feb. 2016.
24. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *BOE* 124, 24 de mayo de 1997, p. 16111-5.
25. Real Decreto 1124/2000, de 16 de junio, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *BOE* 145, 17 de junio de 2000, pp. 21443-4.
26. Guardino Solá X, Rosell Farrás MG, Galisteo Manzanares M. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo; 2006.
27. Guardino Solá, X. NTP 1051 Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo; 2015.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

How to cite this article:

Unda-Urzáiz M, Alonso-Herreros JM, Fernández-Gómez JM, Gaspar-Carreño M, Cozar-Olmos JM, Cercós Lleti AC; on behalf of Grupo de Trabajo de Medicamentos Peligrosos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Review of evidence on handling hazardous drugs and Products in Urology Services; consensus document between the Spanish Urology Association and the Spanish Society of Health-System Pharmacists. Farm Hosp. 2018;42(5):212-215.



SPECIAL

Bilingual edition english/spanish

Review of evidence on handling hazardous drugs and Products in Urology Services; consensus document between the Spanish Urology Association and the Spanish Society of Health-System Pharmacists*

Revisión de la evidencia sobre el manejo de medicamentos y productos peligrosos en los servicios de Urología; documento de consenso entre la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Miguel Unda-Urzáiz¹, Jose María Alonso-Herreros²,
Jesus Maria Fernández-Gómez³, Marisa Gaspar-Carreño⁴,
Jose Manuel Cozar-Olmos⁵, Ana Cristina Cercós Lleti⁶,
en representación del Grupo de Trabajo de Medicamentos Peligrosos
de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

¹Basurto University Hospital, Bilbao. Spain. ²Los Arcos del Mar Menor General University Hospital, Murcia. Spain. ³Asturias University Complex, Oviedo. Spain. ⁴Levante Interhospital, Valencia. Spain. ⁵Virgen de las Nieves University Hospital, Granada. Spain. ⁶Dr. Peset University Hospital, Valencia Spain.

*In agreement with authors and editors, this article is published concurrently and entirely by the journal *Actas Urológicas Españolas*.

Author of correspondence

Miguel Unda-Urzáiz
Hospital Universitario Basurto.
Avenida de Montevideo, 18.
48013 Bilbao, España.

Correo electrónico:
jesusmiguel.undaurzaiz@osakidetza.eus

Recibido el 5 de marzo de 2018;
aceptado el 20 de marzo de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11014
10.1016/j.acuro.2018.03.001

Abstract

Objective: The intravesical administration of hazardous drug products is a standard practice in the urology setting, which potentially exposing medical personnel to these drug products. It was deemed necessary to have a consensus document among the scientific societies involved (the Spanish Urological Association and the Spanish Society of Hospital Pharmacy) that collects the best available evidence on the safest handling possible of dangerous drug products in the setting of urology departments.

Method: We reviewed the legislation and recommendations on the handling of dangerous drug products, both at the national and international level.

Results: There is national legislation and regulations for protecting workers who handle dangerous drugs and products, as well as recommendations for handling to protect both the product and workers.

Resumen

Objetivo: La administración intravesical de medicamentos peligrosos es una práctica habitual en el ámbito de la urología, con posible exposición del personal sanitario a dichos medicamentos. Se considera necesario disponer de un documento de consenso entre las sociedades científicas implicadas —Asociación Española de Urología y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria— que recoja la mejor evidencia disponible para el manejo, de la forma más segura posible, de medicamentos peligrosos en el ámbito de los servicios de Urología.

Método: Se ha realizado una revisión de la legislación y de las recomendaciones sobre el manejo de medicamentos peligrosos tanto a nivel estatal como internacional.

Resultados: Se dispone de legislación nacional y de normativas para la protección de los trabajadores que manipulen medicamentos y productos peligrosos, así como recomendaciones de manipulación para la protección tanto del producto, como de los trabajadores.

KEYWORDS

Occupational exposure; Hazardous drugs; Closed system transfer device; Intravesical instillation; BCG; Mitomycin C.

PALABRAS CLAVE

Exposición ocupacional; Drogas peligrosas; Sistemas cerrados; Instilación vesical; BCG; Mitomicina C.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Discussion: Following the strategic lines of the European Parliament for 2014-2020 in the chapter on occupational safety and health, the Spanish Urological Association and the Spanish Society of Hospital Pharmacy proposed a series of actions that decrease the risks of exposure for practitioners and caregivers involved in the handling of these products.

Conclusions: After this review, 19 recommendations were established for handling dangerous drug products, which can be summarised as the need to train all individuals involved (from management teams to patients and caregivers), adopt systems that prevent contaminating leaks, implement exposure surveillance programmes and optimise available resources.

Introduction

The term "Hazardous drugs" was introduced for the first time by the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) in 1990¹ and later adopted by the Occupational Safety and Health Administration (OSHA), designated for the first time by the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) in 2004². The hazardous nature of these medicines lies in the chemical risk, related to carcinogenic, teratogenic, genotoxic and toxic activity on the reproductive process or on a specific organ in low doses, or because this is a new drug similar to others with this type of risk.

El United States NIOSH lists potentially hazardous treatments to be chemotherapy, antivirals, hormones, and others, mentioning endovesical instillations for chemotherapy and BCG in patients with non muscular invasive bladder cancer as a source of potential contamination involving hazardous substances³.

The Spanish Urology Association (AEU) ensures that the standard referring to this speciality is disseminated and applied, and the Spanish Society of Health-System Pharmacists (SEFH) ensures appropriate, safe and effective use of the drugs and healthcare products.

The Technical Document for the National Institute of Occupational Health and Safety (INSHT) on preparation and administration of hazardous drugs⁴ recommends a consensus document between the two societies compiling recommendations for handling hazardous drugs in the field of Urology Services.

Exposure to hazardous drugs in the workplace and health risks for healthcare personnel have been documented over the last four decades². The number of health workers exposed to these substances has risen due to greater use, new drugs and longer use as life expectancy has risen, representing a challenge for healthcare centres⁵ that have to adapt their procedures to handling these drugs⁶.

The European Union has acknowledged this concern through the European Union Occupational Safety and Health Agency (EU-OSHA)⁷, raising the alarm on lack of legislation harmonisation on risk prevention for healthcare workers.

The aim of this document is inform healthcare professionals about the best possible evidence to safely handle Hazardous Drugs in the field of Urology.

Methods

The legislation and scientific literature was reviewed on 3 November 2016 by consulting the Medline and The Cochrane Library Plus electronic databases. The following search terms were used: *occupational exposure, hazardous drugs, closed system transfer device, intravesical instillation*. The most relevant complete text articles and works from the last 5 years on this topic were selected. Finally, an additional manual search was performed among the selected article references.

Results

There is no clear evidence of the impact of these hazardous drugs on the healthcare population. However, some information might draw our attention to this potential risk. Several studies have demonstrated greater exposure to these products among this group of workers. There is epidemiological data supporting the fact that exposure to these drugs has an effect on embryo development and on reproductive functions⁸, although the methodology in these studies has been questioned⁹ and it has not

Discusión: Siguiendo las líneas estratégicas del Parlamento Europeo para el período 2014-2020 en el capítulo de seguridad y salud laboral, la Asociación Española de Urología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria proponen una serie de actuaciones que hagan disminuir los riesgos de exposición de los profesionales y cuidadores implicados en su manejo.

Conclusiones: Tras esta revisión se establecen 19 recomendaciones para el manejo de medicamentos peligrosos que pueden resumirse en la necesidad de formación de todas las personas implicadas (desde los equipos directivos hasta los pacientes y cuidadores), la adopción de sistemas que no permitan fugas contaminantes, programas de vigilancia de las exposiciones y optimización de los recursos disponibles.

been possible to confirm that this cancer risk is higher than among the rest of the population, so it is essential to take measures that help reduce this exposure, where preventive activity is the most appropriate^{10,11}.

Exposure could take place by inhaling and cutaneous contact/absorption; ingestion or injection, are much less frequent. Environmental contamination, including air, gloves, clothing, work surfaces, floors, etc. can have different origins, from original contamination of the container or drips, to spills and splashes when handling them.

The probability that a worker will experience adverse effects due to a hazardous drug increases with the quantity and the frequency of exposure, affecting nurses, pharmacists and technicians but also nursing assistants or non healthcare staff such as cleaners, porters, laundry staff¹²⁻¹⁴. It is important to clean and decontaminate the place where work has involved hazardous substances.

One cause of contamination is using needles and conventional transfer systems that allow aerosol formation, vapour release or dripping medicines. In intravesical administration, the contamination risk is greater than in other clinical fields, as drug concentrations are greater than when administering intravenously. There are guides for handling hazardous drugs, including some for staff who carry out endovesical instillations with BCG and chemotherapy, adapted to the latest recommendations from the NIOSH¹⁵ or the SEFH¹⁶.

In 2004, Directive 2004/37/EC set a hierarchy of protection measures and the use of closed systems¹⁷. In 2007, the ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) set level 1 for elimination, substitution or replacement of the product for a less toxic one (rarely possible in the healthcare field); level 2 with use of closed systems for complete isolation; level 3 with suitable control and ventilation systems and reduction of time and workers being exposed, and level 4, with Personal Protection Equipment (PPE) (lab coat, gloves, eye protection, breathing protection...) and staff training¹⁸.

The NTP 1051, uses the name Closed System Drug Transfer Devices (CSTD) to refer to devices to transfer drugs that prevent contaminants from entering and stops the release of the drug being handled, avoiding aerosols and vapours by equalling out the pressure inside and outside the vial. In Spain, these devices are considered to be healthcare products. In the United States, the FDA (Food and Drug Administration) has established the ONB product code for CSTD devices, thereby defining the quality of the systems, although they do not substitute work in the Biosafety Cabinets.

The choice of a CSTD should consider sterility of the prepared solution, safety for use (easy to transport, handle and transfer liquids), total transfer of the solutions, avoiding product losses, universal use (suitable for connections, sealing)¹⁹. The cost estimation is relevant (having published that CSTD systems can be cost-effective, even at times and in places with limited resources^{20,21}).

In 2013, the European Commission published the Prevention and Best Practice Guide specifying that a risk should be avoided rather than reduced, or the drug should be replaced with another less hazardous substance²². Preventive measures should follow an order: starting with technical solutions, then organisational and, finally, personal/individual.

The United States Pharmacopoeia (USP) on handling hazardous drugs (USP 800) from 2016 indicates that contamination should be controlled to a limit that is "As Low As Reasonably Achievable" (ALARA), forcing the use of closed systems in preparation and administration of hazardous drugs although it does not recommend which to use²³.

In Spain, protection for workers against risks of exposure to carcinogenic agents or mutagens is legislated by RD 665/1997²⁴ and modified by RD 1124/2000²⁵, and the INSHT has published Technical Prevention Notes NTP 740²⁶ and NTP 1051²⁷, and the Technical Document on hazardous drugs justifying this consensus document⁴.

With regard to the most used medication in vesical instillations, table 1 shows the most used hazardous drugs in this field and table 2 summarises the INSHT recommendations.

Taking into account the aforementioned aspects and following the strategic lines from the European Parliament for the 2014-2020 period in the chapter on occupational health and safety, the AEU and the SEFH propose a series of actions that lower the risks of exposure for professionals and carers involved in handling these drugs.

- Health authorities and management teams should be aware of the danger to which healthcare staff are exposed.
- Training should be provided for healthcare professionals who work in any of the phases of handling hazardous drugs (from transport and storage to preparation and administration), regarding inherent risks for handling these drugs and possible protection measures.
- Contamination levels due to hazardous drugs should be monitored periodically in the preparation and administration areas.
- Surveillance programmes should be set up on occupational health for healthcare professionals involved in handling hazardous drugs.
- Information should be provided to patients and family members on how to prevent exposure to hazardous drugs.
- Management and occupational health teams at hospitals should promote basic standards for preparing hazardous drugs, laid down in the Medicine Preparation Best Practice Guide²¹.
- Hospitals should promote effective use of Personal Protection Equipment (PPE) and closed systems for preparation and administration of hazardous drugs.

Table 1. Some of the most usual hazardous drugs in the field of Urology

MEDICINE	CLASSIFICATION	DESCRIPTION
Adriamycin/ Doxorubicin	2A (IARC)	Probably carcinogenic for humans
Mitomycin C	2B (IARC)	Possibly carcinogenic for humans
BCG	Biological risk	
Epirubicin	D (FDA)	Clear evidence of a teratogenic risk

IARC: International Agency for Research on Cancer; FDA: Food and Drug Administration.

- Sterile hazardous drugs should be prepared in Class IIb or higher biosafety cabinets.
- A system should be arranged that does not produce contamination during the entire process, preparation, transport and vesical instillation.
- Transport should be easy and safe, in sealed containers. Packaging should be labelled clearly, legibly and contain safety warnings.
- Only a small number of staff should transport hazardous drugs who are properly trained on how to handle them.
- Double gloves should be worn or gloves for handling cytostatics, waterproof lab coat plus breathing protection measures (FFP3 type mask) and eye protection.
- Rigorous cleaning and decontamination should be performed in the place where the vesical instillation takes place according to the procedure approved in each centre by the Occupational Risk Prevention and/or Preventive Medicine Service. These procedures should have clear and specific instructions to be applied after using BCG.
- A system should be arranged that can transfer the entire prepared solution to reduce any loss of efficacy resulting from incomplete transfer, particularly with BCG. A three-way valve might be considered to do this, washing the probe with a small amount of saline solution, without having to disconnect the hazardous medicine packaging.
- The system being used should be compatible with the material used to carry out the vesical instillation, thereby lowering exposure risks.
- The vesical probe should be the finest possible calibre, mainly latex-free and water-repellent to avoid urethral trauma.
- To reduce exposure to the drug, the system used to administer the medication and the system used to wash the probe should be joined throughout the process, even when the vesical probe is being removed.
- Collection and elimination of residue should be labelled properly and have safety warnings.
- Patients will be trained on how to deal with their excretions, adding bleach to the toilet in an approximately equal volume to their urination, and letting it act for 15 minutes before flushing the chain, and they will be informed of the importance of hand-washing hygiene.

The review of the available evidence made it possible to make 19 recommendations for handling hazardous medicines that can be summarised by the need to train the people involved (from management teams to patients and carers), adopting systems guarantee no contaminating leaks, surveillance programmes on exposure and optimisation of available resources.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Table 2. INSHT recommendations for handling the most usual hazardous drugs in urology

Medicine, Pharmaceutical form (Specialities)	Presentation	Preparation recommendations	Administration recommendations	FDA RE; IARC category	NIOSH list / Reason
Bacillus Calmette Guerin (BCG) powder for intravesical suspension (<i>OncoTICE</i> ®) powder and solvent for intravesical solution (<i>Vejicur</i> ®)	Vial	Prepare in CSB II or AE, with double thickness gloves and lab coat and mask. Use CSDT. Do not prepare in areas where parenteral medicines are being prepared to avoid cross contamination, or perform terminal cleaning afterwards.	Administer wearing double gloves, lab coat, eye and breathing protection.	FDA RE C	1
Mitomycin powder for injectable solution	Vial	Prepare in CSB IIb or AE, with double gloves, lab coat and mask. Use CSDT.	Administer wearing double gloves and lab coat; use eye protection when there is a risk of splashing and breathing protection if there is a chance of inhaling it.	IARC 2B; FDA RE D	1

AE: negative pressure sterile insulator; CSB IIb: class IIb biosafety cabinet; FDA RE: pregnancy risk category from the Food and Drug Administration; IARC: carcinogenic risk for humans classification according to the International Agency for Research on Cancer; CSDT: closed system drug transfer.

Bibliography

1. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs [review]. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(5):1033-49.
2. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Department of Health and Human Services. 2004;165.
3. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP, Cincinnati, OH. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). 2016;161.
4. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Barcelona. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2016.
5. Valero García S, López Briz E, Vila Clérigues N, Poveda Andrés JL. Hazardous drugs: new challenges, new opportunities. *Farm Hosp.* 2016;40(2):124-7.
6. García-Alcántara BG, Perelló Alomar C, Moreno Centeno E, Modamio P, Mariño EL, Delgado Sánchez O. Impact of the new handling recommendations for hazardous drugs in a hospital pharmacy service. *Farm Hosp.* 2017;41(2):257-69.
7. Occupational health and safety risks in the healthcare sector. Guide to prevention and good practice. European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs, 2011.
8. Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis.* 2007;22(6):395-401.
9. Exposición a los carcinógenos y cáncer relacionado con el trabajo: una revisión de los métodos de evaluación. Observatorio Europeo de Riesgos. Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo; 2014.
10. Meier K, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, *et al.* Safe handling of oral chemotherapeutic agents: An European perspective. *European Journal of Oncology Pharmacy* 2011;5:4-10.
11. Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H. A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. *Ann Occup Hyg.* 2007;51:231-9.
12. Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, Joensson BAG. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008;81:899-911.
13. Constantinidis TC, Vagka E, Dallidou P, Basta P, Drakopoulos V, Kakolyris S, *et al.* Occupational health and safety of personnel handling chemotherapeutic agents in Greek hospitals. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2011;20:123-31.
14. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999;56(14):1427-32.
15. Personal Protective Equipment for Health Care Workers Who Work with Hazardous Drugs. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Department of Health and Human Services. 2009;106.
16. Alonso Herreros JM, Cercós Lletí AC, Gaspar Carreño ML, González-Haba Peña E, Márquez Peiró J, Pernía López MS. Estructura para la manipulación segura de Medicamentos Peligrosos: recomendaciones sobre instalaciones, sistemas cerrados y equipos de protección individual. En: *Medicamentos Peligrosos. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria.* Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2016.
17. Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo [Sexta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE del Consejo]. *Diario Oficial de la Unión Europea* (30 de abril de 2004).
18. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. ISOPP Standards of Practice. *Safe Handling of Cytotoxics. J Oncol Pharm Pract.* 2007;13 Suppl:1-81.
19. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Dirección General de cartera básica de servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
20. Sánchez-Rubio J, Lozano MC, Iglesias I, Sánchez-Rubio L, Rodríguez B, Moreno R. Use of a Closed-system Drug Transfer Device (PhaSeal) and Impact on Preparation Time. *Int J Pharm Compd.* 2012;16(5):431-3.
21. Edwards MS, Solimando DA, Grollman FR, Pang JL, Chasick AH, Hightman CM, *et al.* Cost savings realized by use of the PhaSeal® closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19:338-47.
22. Riesgos para la salud y la seguridad en el sector sanitario. Guía de prevención y buenas prácticas. Comisión Europea. Dirección General de Empleo, Asuntos sociales e Inclusión. Unión Europea; 2013.
23. Hazardous Drugs. Handling in Healthcare Settings. USP 39-NF 34. USP General Chapter 800. Section 5.2 (Supplement) Feb. 2016.
24. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *BOE* 124, 24 de mayo de 1997, p. 16111-5.
25. Real Decreto 1124/2000, de 16 de junio, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *BOE* 145, 17 de junio de 2000, pp. 21443-4.
26. Guardino Solá X, Rosell Farrás MG, Galisteo Manzanares M. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo; 2006.
27. Guardino Solá, X. NTP 1051 Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo; 2015.