

# Farmacia HOSPITALARIA

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

ISSN-L: 1130-6343



Versión completa de la revista en [www.sefh.es](http://www.sefh.es) y [www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com](http://www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com)

## Originales

- 203 Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5**  
*Paula Granda, Elena Villamañán, Carlos Carpio, Daniel Laorden, Carmen Sobrino, Alicia Herrero, Santiago Quirce, Rodolfo Álvarez-Sala*
- 208 Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1**  
*Miguel Ángel Calleja-Hernández, José Manuel Martínez-Sesmero, Laura Amanda Vallejo-Aparicio, Beatriz Hernández-Novoa, Xavier Badía, en representación del Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA*
- 215 La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente**  
*Ana Rosa Rubio, María Mareque, Javier Soto, Miguel Ángel Casado, Ruth Álvarez, Jesús Andrade, Carmen Esteban, José Ignacio Chacón*

## Revisiones

- 224 Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de UGT1A1: Revisión sistemática**  
*Marta Miarons, Pau Riera, Sara García-Gil, Fernando Gutiérrez-Nicolás*
- 234 Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria**  
*Mayara Milanez-Azevedo, Thalita Zago-Oliveira, Débora Alves-Reis, Leonardo Régis Leira-Pereira, Fabiana Rossi-Varallo*
- 244 Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países**  
*Miriam Fraga-García, Raquel Taléns-Visconti, Amparo Nácher-Alonso, Octavio Díez-Sales*

## Artículos especiales

- 251 Resultados de un programa de prácticas de farmacia en un hospital terciario de referencia**  
*Rania El-Lababidi, Fatima Osman*
- 256 Modelo de trabajo de la farmacia quirúrgica oncológica en China**  
*Tao Liu, Yunhui Zhang, Caifu Fang, Yuhong Zhang, Shu Liu, Zhuojia Chen, Hongbing Huang, Zhihua Zheng*

## Protocolos

- 260 Adherencia terapéutica de ácido obeticólico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos**  
*Pedro Suárez-Artme, Goretti Durán-Piñeiro, Marisol Rodríguez-Cobos, Juan Manuel Rojo-Valdés, Francisco Javier Martínez-Bahamonde, Irene Zarra-Ferro*
- 265 Implantación de una metodología para evaluar patient-reported outcomes en pacientes con cáncer de pulmón: Protocolo del estudio PeOpLe (Patient-reported Outcomes in Lung cancer)**  
*Cristina Villanueva-Buena, Roberto Collado-Borrell, José Luis Revuelta-Herrero, Ana Beatriz Fernández-Román, Gema Casado-Abad, Vicente Escudero-Vilaplana; Equipo del estudio PeOpLe (Anexo 1)*



# 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

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: CINHAI, Emerging Sources Citation Index, 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](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



### Presidenta

Dña. Olga Delgado Sánchez

### Vicepresidente

D. Jorge Nicolás Pico

### Tesorero

D. José Antonio Marcos Rodríguez

### Secretaria

Dña. Cecilia Martínez Fernández-Llamazares

### Delegado Autonómico Andalucía

Dña. Begoña Tortajada Goitia

### Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

D. Pablo de la Cruz Murie

### Delegado Autonómico Aragón

Dña. M<sup>a</sup> Dolores Solano Aramendia

### Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

Dña. Rosa Fuster Ruiz de Apodaca

### 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. Belén Padrón Rodríguez

### Delegado Autonómico Cantabria

D. David Gómez Gómez

### 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. José M. Salas Pérez



# 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

M.ª Estela Moreno Martínez  
Hospital de la Santa Creu  
i Sant Pau.  
Barcelona. España  
mmorenom@sanpau.cat

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

Juan Pablo Ordovás Baines  
Hospital Universitario Dr. Peset.  
Valencia. España  
ordovas\_jua@gva.es

Fernando do Pazo Oubiña  
Hospital Son Espases.  
Palma de Mallorca. España  
fernando.dopazo@ssib.es

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

Ana Belén Guisado Gil  
Hospital Virgen del Rocío.  
Sevilla. España  
anaguigil@gmail.com

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

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

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

David Conde  
Hospital del Mar.  
Barcelona. España  
DConde@parcdesalutmar.cat

Vicente Gimeno Ballester  
Hospital Miguel Servet.  
Zaragoza. España  
vgimenob@salud.aragon.es

Daniel Sevilla Sanchez  
Hospital Parc Sanitari Pere Virgili.  
Barcelona. España  
danielsevillasanchez@gmail.com

## Comité científico

Ana Herranz Alonso  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid. España  
aherranza@salud.madrid.org

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

Rania El-Lababidi  
PGY1 Pharmacy Residency Program Director.  
United Arab Emirates  
ELLabar@ClevelandClinicAbuDhabi.ae

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

Jose María Guiu Segura  
Hospital Pharmacy Section, FIP.  
The Netherlands  
pepguiu@gmail.com

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

Marcela Jirón Aliste  
Facultad de Ciencias Químicas y  
Farmacéuticas. Universidad de Chile. Chile  
mjiron@ciq.uchile.cl

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

María Victoria Mateos  
Complejo Asistencial Universitario  
de Salamanca. Salamanca. España  
mvmateos@usal.es

Jennifer McIntosh  
European Children's Hospitals  
Organization (ECHO). Barcelona. España  
jmcintosh@sjdhospitalbarcelona.org

Christina Michalek  
Institute for Safe Medication Practices.  
Horsham. Pensilvania. Estados Unidos  
cmichalek@ismp.org

Zachariah Nazar  
Qatar University.  
Qatar  
znazar@qu.edu.qa

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

Matías Francisco Quiroga  
Hospital Interzonal Especializado  
Materno Infantil V. Tetamanti. Argentina  
matiquiroga87@gmail.com

Jesús Rodríguez Baño  
Hospitales Virgen de la Macarena  
y Virgen del Rocío. Sevilla. España  
jesusrb@us.es

Marcela Rousseau  
Hospital de Pediatría  
"Juan P. Garrahan". Argentina  
rousseau.marcela@gmail.com

Anthony Sinclair  
Birmingham Children's Hospital.  
Birmingham. Inglaterra  
anthony.sinclair@mac.com

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

Chun-Yu (Mary) Wang  
Shin Kong WHS Memorial  
Hospital. Taipei. Taiwan  
skhpharmacy@gmail.com

## INFORMACIÓN PARA EL ENVÍO DE MANUSCRITOS NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA ACTUALIZACIÓN JULIO 2021

### Política editorial

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. Acepta manuscritos redactados en español o en inglés. Las editoriales, originales, originales breves, casos clínicos, artículos especiales y documentos de consenso serán traducidos y publicados 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 para que el equipo investigador subsane 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», es decir, por personas expertas designadas por los miembros del comité editorial, quien remitirá a quienes han enviado el manuscrito el informe anónimo de revisión. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los responsables de la autoría 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 las personas que detentan la autoría.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de la revista *Farmacia Hospitalaria* y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los autores y autoras, en el supuesto de publicación, ceden 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://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/eh/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 o autoras interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con la dirección 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 la comunidad científica una visión general del con-

tenido 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 metanálisis, sobre temas relevantes y de actualidad acerca de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria.

**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.

Para su redacción se recomienda utilizar la guía CARE (CAse REport) guidelines <https://www.care-statement.org/> y el checklist CARE (CAse REport) <https://www.care-statement.org/checklist>

**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 a las personas firmantes del mismo para que ejerzan su derecho a réplica, si lo consideran 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.

### Artículos especiales

Para esta sección se contemplan artículos que reflejen opiniones originales de temas relevantes y prácticos, como modelos de práctica farmacéutica, política sanitaria o aspectos educativos.

Generalmente serán por encargo del comité editorial. En caso de que se quisiera realizar una colaboración de forma espontánea en esta sección, se deberá consultar previamente a la dirección de la revista sobre la idoneidad y características editoriales de la misma. Será sometida posteriormente al proceso de revisión editorial.

### Documentos de consenso y guías clínicas

Los documentos de consenso y las guías de práctica clínica basados en la evidencia deben estar promovidas y avaladas por la SEFH o al menos por dos sociedades científicas, o bien promocionadas por autoridades sanitarias. Se requiere una carta en la que se argumente su importancia para la comunidad científica. Para la realización de los documentos de consenso y las guías clínicas es necesario haber utilizado herramientas de soporte como AGREE. Estos documentos se someterán al proceso de revisión del comité editorial.

En la versión impresa solamente se publicarán el título, los nombres de las personas que figuran en la autoría, las filiaciones y el resumen estructurado.

**Protocolos.** Con objeto de hacer más accesible la metodología de la investigación, reducir el sesgo de publicación y mejorar su calidad, facilitando la publicación de los resultados *in extenso*, *Farmacia Hospitalaria* acepta y estimula la publicación de los protocolos de investigación de los estudios que tengan un diseño suficientemente ambicioso o complejo como para que tenga sentido publicar previamente su protocolo (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, *scoping reviews*, estudios observacionales, etc.). Los resultados (totales o parciales) del estudio no podrán haber sido ya publicados, ni aceptados para su publicación en una revista.

Su estructura será: introducción, métodos (incluyendo estadística y consideraciones éticas), discusión (con limitaciones) y bibliografía. Con o sin tablas o figuras.

Para la realización de los protocolos se recomienda utilizar la guía SPIRIT. <http://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/2013/01/SPIRIT-Checklist-download-8Jan13.pdf>

Es recomendable, de acuerdo con la revisión 2013 de la Declaración de Helsinki, que los protocolos de investigación presentados hayan sido incluidos en los registros oficiales, como por ejemplo PROSPERO ([www.crd.york.ac.uk/prosp/1](http://www.crd.york.ac.uk/prosp/1)), Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>), Registro Europeo

de Ensayos Clínicos ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Registro de Ensayos Clínicos de la FDA (<https://clinicaltrials.gov/>), lo que se mencionará explícitamente si es el caso.

A los protocolos les serán de aplicación las consideraciones generales de responsabilidad ética aplicables a otro tipo de artículos, por lo que deberán contar con el visto bueno reciente (3-6 meses) de los comités éticos correspondientes.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen (palabras máximo)	Texto (palabras máximo)	Tablas y figuras (máximo)	Referencias (máximo)	Autoría (personas máximo)
Editoriales	-	1.500 palabras	-	15	2
Originales	Estructurado 350 palabras	3.000 palabras	4	30	8
Originales breves	Estructurado 200 palabras	1.500 palabras	2	15	6
Revisión	Estructurado 350 palabras	5.500 palabras	6	100	6
Casos clínicos	-	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	-	600 palabras	1	5	4
Especiales	350 palabras	5.000 palabras	4-5	60	-
Documentos de consenso	350 palabras	-	-	-	-
Protocolo	Estructurado 350 palabras	2.500 palabras	1	20	6

## 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.vu.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, disponibles 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 estas 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: <https://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas, disponible en: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>
- PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y metaanálisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>
- Guía AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation*) para la evaluación de las guías de práctica clínica, disponible en: <http://www.agreestrust.org>
- SAGER (Normas para garantizar la perspectiva de género), disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv33n2/O213-9111-gs-33-02-203.pdf>
- Guía SPIRIT (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*), para la publicación de protocolos, disponible en <https://www.spirit-statement.org/>
- CARE (*CAse REport*) *guidelines*. Guía para redactar casos clínicos. Disponible en: <https://www.care-statement.org/>
- CARE (*CAse REport*) *checklist*. Listado para revisión de la redacción de casos clínicos. Disponible en: <https://www.care-statement.org/checklist>
- Recomendaciones del *Committee on Publication Ethics* sobre casos clínicos, disponible en <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6>

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: <https://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://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ih/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**.
- **Se admite el envío de material suplementario**.

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 o autoras 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 proporcionar una descripción detallada del artículo completo y debe incluir información que, junto con el resumen, hará que la recuperación electrónica del artículo sea sensible y específica. Debe incluir palabras clave coincidentes con los términos del Medical Subject Headings (MeSH) seleccionados. Debe ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). No debe contener acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.
- Autoría y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores o autoras con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamento al que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.



Se recomienda definir un «apellido bibliográfico» mediante el uso de un solo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.

Autor o autora 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 a la dirección de *Farmacia Hospitalaria*, con la firma y DNI de todas las personas que figuren como autoras, en la que se 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 su publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto a las personas que figuren como autoras como a la editorial que ha publicado dicho material.
- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para el envío de manuscritos 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 la dirección de *Farmacia Hospitalaria*.

**Declaración de autoría:** En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada una de las personas que figuran en la autoría, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que la autoría debe 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, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El autor o autora 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 los **artículos originales de proyectos de investigación multicéntricos o ensayos clínicos**, se podrá considerar un mayor número de autores del establecido en las Normas de publicación si la solicitud es razonablemente justificada y se cumplen los criterios de autoría establecidos por el ICMJE. Los autores deberán enviar una solicitud a la Dirección de la revista argumentando el incremento en el número de autores establecido. El Comité Editorial tomará de forma colegiada una decisión al respecto, comunicándose por escrito a los autores.

Se recomienda a los autores y autoras que revisen cuidadosamente el listado y el orden de la autoría antes de enviar su manuscrito por primera vez. Cualquier incorporación, supresión o reordenación de sus nombres debe hacerse antes de que el manuscrito haya sido aceptado y solamente con la aprobación de la dirección de la revista. Para

solicitar este cambio, el autor o autora de correspondencia enviará a la atención del Editor o Editora: a) el motivo que justifica la petición de modificación de la autoría; y b) la confirmación escrita (ya sea por correo electrónico o por carta) de todos los autores y autoras manifestando su acuerdo con la incorporación, supresión o reordenación. En el caso de la incorporación o supresión de un autor o autora, debe incluirse también la confirmación de la persona afectada.

El comité editorial tomará en consideración la incorporación, supresión o reordenación de la autoría en un manuscrito ya aceptado solamente si concurren circunstancias excepcionales. La publicación del artículo se detendrá mientras el comité editorial evalúa la petición de cambios. Si el manuscrito ya estuviese publicado en versión *online*, cualquier petición de cambio aprobada por el comité editorial daría lugar a una fe de erratas.

**La solicitud de los autores para designar igual contribución o compartir posiciones de autoría**, por ejemplo, dos primeros autores, puede ser considerada si es razonablemente justificada dentro de los criterios de autoría establecidos por el ICMJE. Los autores deberán enviar una solicitud escrita a la atención del Editor/a, quien tomará decisión al respecto, comunicándose por escrito a los autores.

En los documentos de consenso, artículos especiales y protocolos se podrá considerar **la autoría colectiva**. En estos casos, todos los miembros del grupo que figuren en la autoría deben satisfacer totalmente los criterios anteriormente citados. Los miembros del grupo que no satisfagan estos criterios deben ser mencionados, con su autorización, en la sección de agradecimientos o en apéndice (véase agradecimientos).

La dirección de *Farmacia Hospitalaria* solicitará que se describa la participación de cada cual en la autoría y esta información podrá ser publicada.

En el supuesto de que un gran número de autores cumplan los criterios de autoría antes mencionados, puede designarse un nombre grupal de autoría, con o sin los nombres individuales. Cuando se envíe un manuscrito con autoría de grupo, el autor de correspondencia debería especificar el nombre del grupo si existe, e identificar claramente los miembros del grupo que acreditan y tienen responsabilidad en el trabajo como autores. La firma del artículo identifica a quien es directamente responsable del manuscrito, y MEDLINE incluye en la lista como autores los nombres de quienes aparecen como firmantes.

En la primera página del título y en el apartado «Cesión de derechos» constarán todas las personas con autoría. En el momento del envío del trabajo se deberá cumplimentar y firmar el documento proforma, la declaración de que se ha leído y aprobado el manuscrito y de que se cumplen los requisitos para la autoría:

[http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.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. Al enviar el manuscrito, se debe indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. La dirección 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 se deberá 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 o autoras 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 la autoría o la procedencia del trabajo.

**Resumen:** En consonancia con las normas de *Farmacia Hospitalaria*, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés.

El resumen debe poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él y estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo.

Debido a que los resúmenes son la única parte sustantiva del artículo indexado en muchas bases de datos electrónicas y la única parte disponible en todos los artículos, los autores o autoras deben asegurarse de que reflejen con precisión el contenido del artículo. La información en el resumen y texto debe ser coherente y no diferir.

Debe evitarse el uso de abreviaturas, excepto aquellas ampliamente conocidas. Se recomienda utilizar frases cortas y evitar las frases subordinadas. Redactar en pasado, exceptuando las conclusiones.

El resumen debe proporcionar el contexto o los antecedentes para el estudio y debe indicar el propósito del mismo, los procedimientos básicos (selección de las personas participantes, diseño del estudio, mediciones, métodos analíticos), los hallazgos principales (en función del tamaño del efecto específico y su importancia estadística y clínica, si es posible) y las principales conclusiones. Debe enfatizar aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones, tener en cuenta limitaciones importantes y no sobreinterpretar los hallazgos.

Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones.

**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 llevarlas, pero si las tienen deberán 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>

**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 (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 a quien lea 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 y las 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.

Si el estudio involucra a seres humanos, tiene que mencionarse que ha sido autorizado por un Comité Ético de Investigación Clínica. Esta autorización es condición imprescindible para la aceptación del manuscrito al proceso editorial.

En los proyectos de investigación, los autores deberán incluir en el manuscrito: identificación del Comité de Ética de la Investigación (CEI)/Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), el número de registro del protocolo del estudio y fecha del dictamen del CEI/(CEI).

**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 quienes hayan redactado el trabajo.
- 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, éstas 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 página.
- 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 publicarán siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de personas, estarán realizadas de forma que éstas 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. La mayoría de la bibliografía debería tener una antigüedad menor a 10 años, y al menos un 30% menor a 5 años. En cualquier caso deben ser 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: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://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 U.S. 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 citará 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:

Autores/as. 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-Fernández R, Fernández-Ribeiro F, Piñeiro-Corralles G, Crespo-Díaz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

##### 4. Libros y monografías:

- Autores/as. 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:

Autores/as. Título del capítulo. En: Director/a o Coordinador/a 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:

Autores/as. 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/a. 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:

Autores/as. 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 [consultado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: [http://www.sefh.es/fh/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/fh/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 [consultado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: [http://www.sefh.es/fh/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf)
- Monografía en Internet:

Autores/as. 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 [consultado 6/11/2014]. Disponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF\\_INFORME\\_PACIENTE\\_GESTION\\_SANITARIA.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf)

- Página web:

Autores/as. Título de la página [página web]. Lugar de publicación: Editor/a; 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/a. 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)

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

## Obligaciones de los autores o autoras

### Responsabilidades éticas

Las personas 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*). Deberán cumplimentar el apartado «Responsabilidades éticas» incluido en el documento proforma que los autores o autoras deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. Además, cumplimentarán el acuerdo de publicación y cesión de derechos disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual ([http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc)).

Los estudios enviados, incluso los estudios observacionales de mínima intervención tanto prospectivos como retrospectivos, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités éticos de investigación clínica y confirmar que se adhieren a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>).

La persona que ostenta la autoría es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los y las pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes 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.

La publicación de casos clínicos y series de casos precisa la obtención del consentimiento informado del paciente por escrito previo al envío del manuscrito a la revista, con el objetivo de proteger la intimidad y promover la autonomía de los pacientes.

El autor debe declarar en el manuscrito que cuenta con el consentimiento informado del paciente por escrito. No enviará ninguna copia de éste a la revista.

La hoja de información al paciente para obtener su consentimiento informado debe redactarse de acuerdo con las recomendaciones del Committee on Publication Ethics (COPE) para la obtención del consentimiento informado del paciente previo a la publicación de casos clínicos y series de casos: <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6>

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 o autoras son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto a quien detente la autoría 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 se tratarán en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo se autoriza expresamente que los datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* y 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.



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Sumario

Volumen 46. Número 4.  
Julio-Agosto 2022

### Originales

- 203 Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5  
*Paula Granda, Elena Villamañán, Carlos Carpio, Daniel Laorden, Carmen Sobrino, Alicia Herrero, Santiago Quirce, Rodolfo Álvarez-Sala*
- 208 Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1  
*Miguel Ángel Calleja-Hernández, José Manuel Martínez-Sesmero, Laura Amanda Vallejo-Aparicio, Beatriz Hernández-Novoa, Xavier Badia, en representación del Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA*
- 215 La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente  
*Ana Rosa Rubio, María Mareque, Javier Soto, Miguel Ángel Casado, Ruth Álvarez, Jesús Andrade, Carmen Esteban, José Ignacio Chacón*

### Revisiones

- 224 Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*: Revisión sistemática  
*Marta Miarons, Pau Riera, Sara García-Gil, Fernando Gutiérrez-Nicolás*
- 234 Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria  
*Mayara Milanez-Azevedo, Thalita Zago-Oliveira, Débora Alves-Reis, Leonardo Régis Leira-Pereira, Fabiana Rossi-Varallo*
- 244 Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países  
*Miriam Fraga-García, Raquel Taléns-Visconti, Amparo Nácher-Alonso, Octavio Díez-Sales*

### Artículos especiales

- 251 Resultados de un programa de prácticas de farmacia en un hospital terciario de referencia  
*Rania El-Lababidi, Fatima Osman*
- 256 Modelo de trabajo de la farmacia quirúrgica oncológica en China  
*Tao Liu, Yunhui Zhang, Caifu Fang, Yuhong Zhang, Shu Liu, Zhuojia Chen, Hongbing Huang, Zhihua Zheng*



## Sumario *(cont.)*

Volumen 46. Número 4.  
Julio-Agosto 2022

### Protocolos

- 260 Adherencia terapéutica de ácido obeticólico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos

*Pedro Suárez-Artime, Goretti Durán-Piñeiro, Marisol Rodríguez-Cobos, Juan Manuel Rojo-Valdés, Francisco Javier Martínez-Bahamonde, Irene Zarra-Ferro*

- 265 Implantación de una metodología para evaluar *patient-reported outcomes* en pacientes con cáncer de pulmón: Protocolo del estudio PeOple (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*)

*Cristina Villanueva-Bueno, Roberto Collado-Borrell, José Luis Revuelta-Herrero, Ana Beatriz Fernández-Román, Gemma Casado-Abad, Vicente Escudero-Vilaplana; Equipo del estudio PeOple (Anexo 1)*



# Farmacia HOSPITALARIA

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

## Contents

Volume 46. Number 4.  
July-August 2022

### Originals

203 Adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics

*Paula Granda, Elena Villamañán, Carlos Carpio, Daniel Laorden, Carmen Sobrino, Alicia Herrero, Santiago Quirce, Rodolfo Álvarez-Sala*

208 Contribution of cabotegravir + rilpivirine long-acting for the treatment of HIV-1 infection

*Miguel Ángel Calleja-Hernández, José Manuel Martínez-Sesmero, Laura Amanda Vallejo-Aparicio, Beatriz Hernández-Novoa, Xavier Badia, on behalf of the CAB+RPV AP MCDA study group*

215 Patient-reported experience in lung and breast cancer through a patient journey

*Ana Rosa Rubio, María Mareque, Javier Soto, Miguel Ángel Casado, Ruth Álvarez, Jesús Andrade, Carmen Esteban, José Ignacio Chacón*

### Reviews

224 Efficacy and safety of high doses of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer treated with the FOLFIRI regimen based on the *UGT1A1* genotype: A systematic review

*Marta Mirarons, Pau Riera, Sara García-Gil, Fernando Gutiérrez-Nicolás*

234 Pharmacist-led medication reconciliation in emergency hospital services in Brazil: A scoping review

*Mayara Milanez-Azevedo, Thalita Zago-Oliveira, Débora Alves-Reis, Leonardo Régis Leira-Pereira, Fabiana Rossi-Varallo*

244 New scenario in the field of medical devices in the European Union: Switzerland and the United Kingdom become third countries

*Miriam Fraga-García, Raquel Taléns-Visconti, Amparo Nácher-Alonso, Octavio Díez-Sales*

### Special articles

251 Outcomes of a Pharmacy Internship Program at a Quaternary Care Hospital

*Rania El-Lababidi, Fatima Osman*

256 Working mode of oncology surgical pharmacy in China

*Tao Liu, Yunhui Zhang, Caifu Fang, Yuhong Zhang, Shu Liu, Zhuojia Chen, Hongbing Huang, Zhihua Zheng*



## Contents *(cont.)*

Volume 46. Number 4.  
July-August 2022

### Protocolos

- 260 Medication adherence to obeticholic acid: a real-world experience using medication event monitoring systems  
*Pedro Suárez-Artime, Goretti Durán-Piñeiro, Marisol Rodríguez-Cobos, Juan Manuel Rojo-Valdés, Francisco Javier Martínez-Bahamonde, Irene Zarra-Ferro*
- 265 Implementation of a methodology to assess patient reported outcomes in lung cancer patients: The PeOPLE (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*) study protocol  
*Cristina Villanueva-Bueno, Roberto Collado-Borrell, José Luis Revuelta-Herrero, Ana Beatriz Fernández-Román, Gemma Casado-Abad, Vicente Escudero-Vilaplana; PeOPLE study team (Annex 1)*





## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5

### Adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics

Paula Granda<sup>1</sup>, Elena Villamañán<sup>2</sup>, Carlos Carpio<sup>3</sup>, Daniel Laorden<sup>3</sup>,  
Carmen Sobrino<sup>2</sup>, Alicia Herrero<sup>2</sup>, Santiago Quirce<sup>4</sup>, Rodolfo Álvarez-Sala<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, España. <sup>2</sup>Departamento de Farmacia Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España. <sup>3</sup>Departamento de Neumología, Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España. <sup>4</sup>Departamento de Alergología, Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

#### Autor para correspondencia

Paula Granda  
Hospital Central de la Defensa  
Gómez Ulla  
28047 Madrid. España.

Correo electrónico:  
pgralob@mde.es

Recibido el 17 de agosto de 2021;  
aceptado el 21 de diciembre de 2021.  
Early Access date (05/19/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11808

#### Cómo citar este trabajo

Granda P, Villamañán E, Carpio C, Laorden D, Sobrino C, Herrero A, et al. Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. *Farm Hosp.* 2022;46(4):203-7.

#### Resumen

**Objetivo:** Dado que la mala adherencia a la medicación en el asma grave es difícil de evaluar en la práctica diaria, se recomienda utilizar al menos dos métodos simultáneamente. El objetivo es determinar la prevalencia de la falta de adherencia a los inhaladores mediante el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación obtenida a partir de los datos de dispensación de la farmacia en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5 y evaluar su concordancia.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo transversal de 53 pacientes con asma grave reclutados en la unidad de asma grave de un hospital terciario de Madrid de junio a diciembre de 2020. Se registraron datos demográficos, comorbilidades y el tratamiento concomitante para el asma. La falta de adherencia se definió como una ratio de posesión de la medicación < 80% y/o un valor en los resultados del cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores < 50. La concordancia se evaluó con el coeficiente kappa de Cohen.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 61 años (rango intercuartílico 51,8-67,0), y 33 (61%) eran mujeres. Según la ratio de posesión de la medicación, la falta de adherencia al inhalador primario fue del 58,5%. Sin embargo, al utilizar el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores, ésta fue del 22,6%. Combinando ambos métodos, se consideró que el 17% de los pacientes presentaban no adherencia a los inhaladores. Asimismo, al identificar la no adherencia por cualquiera de estos

#### Abstract

**Objective:** Given poor medication adherence in severe asthma is difficult to evaluate in daily practice, using at least two methods concurrently is recommended. We aimed to determine the prevalence of nonadherence to inhalers using the Test of Adherence to Inhalers questionnaire and the medication possession ratio obtained from the pharmacy refill data in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics and to evaluate their concordance.

**Method:** This was a cross-sectional retrospective observational study of 53 patients with severe asthma recruited from the severe asthma unit of a tertiary hospital in Madrid from June to December 2020. We registered demographic data, comorbidities and concomitant therapy for asthma. Nonadherence was defined as pharmacy refill data < 80% and/or Test of Adherence to Inhalers questionnaire results < 50. Concordance was assessed by determining the Cohen's kappa statistic.

**Results:** The median age was 61 years (interquartile range 51.8-67.0), and 33 (61%) were women. According to the pharmacy refill data lack of adherence to the primary inhaler was 58.5%. However, when using the Test of Adherence to Inhalers questionnaire, it was 22.6%. Combining both methods, 17% of patients were considered to have nonadherence to inhalers. Likewise, when identifying nonadherence by either of these methods, it reached a prevalence of 64.2%. The pharmacy refill data and Test of Adherence to Inhalers questionnaire agreed in 53.1% and disa-

#### PALABRAS CLAVE

Asma; Cooperación del paciente; Terapia biológica; Adherencia a los medicamentos; Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento.

#### KEYWORDS

Asthma; Patient compliance; Biological therapy; Medication adherence; Treatment Adherence and Compliance.



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

métodos, se alcanzó una prevalencia del 64,2%. El cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación coincidieron en el 53,1% y discreparon en el 46,9% de los pacientes ( $k = 0,137$ ; intervalo de confianza del 95%  $-0,057$  a  $0,331$ ;  $p = 0,318$ ).

**Conclusiones:** Se observó una alta prevalencia de no adherencia a los inhaladores en los pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. La concordancia entre el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación es menor cuando se evalúa la no adherencia en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. La ratio de posesión de la medicación detecta una mayor proporción de no adherencia en comparación con el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores.

## Introducción

Uno de los principales problemas del tratamiento del asma es la no adherencia terapéutica a los inhaladores, que se observa en casi el 50% de los pacientes<sup>1</sup>. Dicha falta de adherencia se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad y a un mayor uso de los servicios sanitarios<sup>2</sup>.

Muchos estudios han tratado de identificar los factores asociados a la no adherencia. Se ha relacionado con las características propias del paciente (por ejemplo, la edad, el sexo, el nivel sociocultural, las malas experiencias con tratamientos anteriores, la depresión, la falta de apoyo social), la complejidad del régimen de inhalación, las peculiaridades de los dispositivos inhaladores y el tipo de agente inhalado<sup>3,4</sup>.

Para medir la adherencia terapéutica con los inhaladores se emplean métodos directos e indirectos. Los métodos directos incluyen la monitorización electrónica y la medición de niveles de fármaco obtenidas mediante su cuantificación, la de sus metabolitos o la de marcadores en un fluido biológico (sangre, orina, saliva o piel). Estos métodos son objetivos, específicos, precisos y fiables, pero también son caros, complejos y sólo pueden utilizarse con algunos fármacos<sup>3</sup>. En contraste, los métodos indirectos, como la obtención de información mediante la toma de la historia clínica, son económicos y pueden emplearse para todo tipo de inhaladores, aunque los resultados obtenidos suelen ser menos fiables<sup>5</sup>. Por ello, en la práctica clínica se recomienda el uso de cuestionarios validados con una fiabilidad aceptable. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ha desarrollado un cuestionario, el Test de Adherencia a Inhaladores (TAI), para evaluar en la práctica clínica diaria la adherencia terapéutica de pacientes que utilizan inhaladores. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, los cuestionarios para pacientes tienden a sobrestimar el cumplimiento<sup>6</sup>, por lo que se recomienda el uso de otros métodos concomitantes para medirlo, por ejemplo, la tasa de retirada de la medicación en las farmacias, obtenida a partir de los datos de registros de dispensación farmacéutica (RDF)<sup>6-8</sup>. La Iniciativa Global para el Asma (GINA) y la Guía Española para el Manejo del Asma proponen utilizar estos dos métodos de forma simultánea debido a la sencillez, el bajo coste y la fiabilidad aceptable de ambos métodos<sup>6,7</sup>.

Los estudios previos que han evaluado el grado de adherencia terapéutica a los inhaladores mediante el cuestionario TAI y el RDF en pacientes con asma, analizan de forma conjunta todos los grados de intensidad de la enfermedad, pero ninguno se centra en pacientes de asma con tratamiento biológico<sup>2,9</sup>. El uso de agentes terapéuticos como la anti interleucina 5 (anti-IL-5) en el tratamiento del asma se ha asociado con mejoras en los síntomas respiratorios, la función pulmonar y el control de la enfermedad<sup>10-14</sup>. Sospechamos que la elevada eficacia de los biológicos anti-IL-5 podría predisponer a los pacientes a abandonar el tratamiento con inhaladores y, como consecuencia, a reducir la adherencia. Por este motivo, nos propusimos determinar la prevalencia de la no adherencia a los inhaladores utilizando el cuestionario TAI y el RDF en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5 y determinar el grado de concordancia entre ambas medidas.

## Métodos

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal, retrospectivo y observacional que analizó la adherencia terapéutica con inhaladores mediante dos métodos diferentes: los resultados del cuestionario TAI registrados en la historia

clínica electrónica, y RDF. Los análisis se realizaron con datos recogidos durante los 6 meses anteriores al inicio del estudio, en diciembre de 2020.

**Conclusiones:** We observed a higher prevalence of non-adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics. The agreement between the Test of Adherence to Inhalers questionnaire and the pharmacy refill data is lower when evaluating nonadherence in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics. The pharmacy refill data detect a higher proportion of nonadherence compared with the Test of Adherence to Inhalers questionnaire.

clínica electrónica, y RDF. Los análisis se realizaron con datos recogidos durante los 6 meses anteriores al inicio del estudio, en diciembre de 2020.

Se incluyeron pacientes con seguimiento en la unidad de asma grave de un hospital terciario perteneciente al Sistema Nacional de Salud en Madrid. Los pacientes asmáticos se remiten a esta unidad cuando presentan una enfermedad asmática no controlada, a pesar de utilizar durante 6 meses inhaladores con dosis altas de corticoides y beta-2 agonistas de acción prolongada combinados, o corticoides orales<sup>7</sup>. En el momento del estudio, la unidad de asma grave seguía a 95 pacientes, 57 (60%) de ellos recibían tratamiento con biológicos anti-IL-5. Los criterios de inclusión fueron: (1) edad  $\geq 18$  años; (2) uso de biológicos anti-IL-5, y (3) disponibilidad de los resultados del cuestionario TAI en la historia clínica. Se excluyeron los pacientes no residentes en la Comunidad de Madrid, porque no se disponía del registro de medicamentos dispensados en las farmacias comunitarias. No se tuvieron en cuenta las posibles prescripciones de médicos privados, ya que los pacientes eran atendidos en una unidad de asma grave del Sistema Nacional de Salud, y por tanto, todas las prescripciones para su enfermedad crónica son gestionadas por dicha unidad.

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario La Paz. Todos los datos personales fueron anonimizados.

## Instrumentos de evaluación

### Datos de retirada de fármacos en farmacia

Los datos de RDF se obtuvieron de los registros de farmacia de los pacientes. Para medir la adherencia, se calculó la ratio de posesión de medicamentos (TPM), de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$TPM = \frac{\text{Número total de unidades dispensadas}}{\text{Número total de unidades teóricas prescritas durante un intervalo de tiempo}} \times 100$$

Se incluyeron las unidades prescritas y dispensadas por la farmacia en los 6 meses anteriores. El punto de corte para considerar una falta de adherencia fue  $< 80\%$ , de acuerdo con el informe de Karve *et al.*<sup>15</sup>, que demostró que las hospitalizaciones en las enfermedades crónicas prevalentes se asocian a este valor de TPM.

Al igual que en estudios previos<sup>9</sup>, se utilizó el RDF para medir la adherencia al inhalador primario. Para ello, tal y como recogen las guías GINA<sup>6</sup>, se definió como primario un inhalador que incluyese una combinación de fármacos. Por lo tanto, dado que sólo se incluyeron pacientes diagnosticados de asma grave, se consideró como inhalador primario el tratamiento combinado con un corticoide inhalado (CI) y un agonista betaadrenérgico de acción larga (LABA). En todos los demás casos, el inhalador primario era el dispositivo que contenía CI.

### Test de Adherencia a los Inhaladores

El cuestionario TAI es una prueba validada que consiste en un cuestionario de 10 ítems completado por los pacientes. A todos los pacientes seguidos por la unidad de asma grave se les pide de forma rutinaria que respondan a este cuestionario. El rango de puntuación para cada pregunta va de 1 (la peor adherencia) a 5 (la mejor adherencia), proporcionando una puntuación total que oscila entre 10 (mínimo) a 50 (máximo). El TAI clasifica a los pacientes como no cumplidores cuando la puntuación es  $< 50$  e identifica el tipo específico de conducta de no adherencia<sup>16,17</sup>. Se

empleó la primera puntuación registrada en las historias clínicas durante el mismo período en el que se obtuvieron los datos de RDF.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable principal: La proporción de pacientes que no presenta adherencia, según los dos métodos siguientes:

- TPM: un valor < 80% en los 6 meses anteriores<sup>15</sup>, y
- Cuestionario TAI: valor < 50<sup>16,17</sup>.

Las variables demográficas fueron la edad y el sexo.

Se consideraron como comorbilidades: el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquiectasia, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la poliposis nasal, el reflujo gastroesofágico, el síndrome ansioso-depresivo, la disfunción de las cuerdas vocales y la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico.

Los tratamientos inhalados y concomitantes fueron LABA, antagonistas muscarínicos de acción prolongada, agonistas betaadrenérgicos de acción corta, anticolinérgicos de acción corta, corticoides orales, montelukast y biológicos anti-IL-5.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como medianas (rango intercuartílico [IQR]). Para las variables categóricas se emplearon frecuencias y proporciones. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney; en el caso de las variables cualitativas, se empleó la prueba de chi-cuadrado o la prueba de Fisher. La concordancia se evaluó mediante la determinación del coeficiente kappa de Cohen. Se analizaron los datos con el programa SPSS (IBM SPSS Statistics versión 19.0), y se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Se seleccionaron inicialmente 57 pacientes. Se excluyeron 4 pacientes por presentar un RDF sin actualizar o ser menores de edad. Por lo tanto, finalmente se incluyó a 53 pacientes. La mediana de edad fue de 61 años (IQR 51,8-67), y 33 (61%) eran mujeres. En cuanto a las enfermedades concomitantes, el 77,3% de los pacientes presentaba comorbilidades que estaban bajo tratamiento; en particular, rinoconjuntivitis (61,0%), poliposis nasal (38,0%) y ansiedad o depresión (35,6%). Las comorbilidades se describen en la tabla 1.

Todos los pacientes recibían tratamiento con inhaladores combinados LABA o CI, y el 75,5% utilizaba de forma asociada un inhalador anticolinérgico de acción prolongada (LAMA). El 35,8% de los pacientes necesitaban corticoides orales, y la mayoría de los pacientes tratados con biológicos anti-IL-5 recibían benralizumab (47,2%). Las terapias inhaladas y orales para tratar el asma se muestran en la tabla 2.

**Tabla 1.** Características demográficas y comorbilidades de los pacientes en tratamiento farmacológico

Variable	n = 53 (100)
Edad	61 (51,8-67,0)
Mujer	20 (39%)
Comorbilidad tratada	n = 41/53 (77,3)
Rinoconjuntivitis	25 (61,0)
Poliposis nasal	16 (38,0)
Ansiedad y depresión	15 (35,6)
Reflujo gastroesofágico	7 (17,1)
Bronquiectasia	6 (14,6)
Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico	5 (12,2)
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	1 (2,4)

Datos expresados como medianas (rango intercuartílico) y números (porcentajes).

**Tabla 2.** Terapias inhaladas y concomitantes

	Pacientes n = 53
<b>Terapia inhalada</b>	<b>53 (100,0)</b>
LABA y corticoides combinados	53 (100,0)
LAMA	40 (75,5)
SABA	45 (84,9)
SAMA	6 (11,3)
<b>Tratamiento con corticoides orales</b>	<b>19 (35,8)</b>
Deflazacort	3/19 (15,8)
Metilprednisolona	1/19 (5,3)
Prednisona	15/19 (79,0)
<b>Montelukast</b>	<b>31 (58,5)</b>
<b>Terapias biológicas</b>	<b>53 (100,0)</b>
Benralizumab	25 (47,2)
Mepolizumab	19 (35,8)
Reslizumab	9 (17,0)

Datos expresados en números (porcentajes).

LABA: agonistas beta-2 de acción prolongada; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada; SABA: agonistas beta-2 de acción corta; SAMA: antagonistas muscarínicos de acción corta.

### Falta de adherencia al tratamiento inhalado

Combinando ambos métodos, se consideró que el 17,0% de los pacientes presentaba falta de adherencia, mientras que el 35,8% de los pacientes cumplieron con el tratamiento. La falta de adherencia al inhalador primario se detectó en el 58,5% de los pacientes cuando se utilizó el RDF; sin embargo, este porcentaje sólo alcanzó el 22,6% al emplear el cuestionario TAI. Al identificar a los pacientes no cumplidores por cualquiera de los dos métodos (TPM < 80% y cuestionario TAI < 50), se observó una tasa de no adherencia del 64,2%. Asimismo, los dos métodos coincidieron en el 53,1% y discreparon en el 46,9% de los casos ( $k = 0,137$ ; intervalo de confianza del 95% -0,057 a 0,331;  $p = 0,318$ ). Todos estos resultados se muestran en la tabla 3.

Al analizar las diferencias según el sexo, observamos que las mujeres presentan una adherencia a los inhaladores ligeramente inferior que la de los hombres, pero sin diferencias significativas (para RDF, 60% frente al 55%, respectivamente,  $p = 0,688$ ; y para TAI, 24,2% frente al 20,0%, respectivamente,  $p = 0,721$ ). Considerando las comorbilidades de los pacientes, el mayor porcentaje de no adherencia se detectó en los pacientes con rinoconjuntivitis (54,8% y 50%, medidos por RDF y TAI, respectivamente). Además, en todas las comorbilidades, la concordancia de los dos métodos fue baja (Tabla 4). Por último, la falta de adherencia fue mayor en los pacientes que tomaban montelukast (54,8% para RDF y 50,0% para TAI).

**Tabla 3.** Comparación entre la adherencia terapéutica medida por los datos de reposición en farmacia y el cuestionario de adhesión a los inhaladores

	No adherencia según RDF	Adherencia según RDF	Kappa	p
No adhesión según TAI	9 (17,0)	3 (5,7)	0,137	0,318
Adherencia según TAI	22 (41,5)	19 (35,8)		

Datos expresados en números (porcentajes).

RDF: Registros de dispensación farmacéutica; TAI: Prueba de Adherencia a los Inhaladores.

**Tabla 4.** No adherencia a los inhaladores según comorbilidades y tratamiento concomitante

Comorbilidad bajo tratamiento	No adherencia según RDF n = 31	No adherencia según TAI n = 12	K (95%)
Comorbilidad	23 (74,2)	9 (75,0)	0,087 (-0,144-0,318)
Rinoconjuntivitis	17 (54,8)	6 (50,0)	0,022 (-0,256-0,300)
Poliposis nasal	7 (22,6)	5 (41,7)	-0,049 (-0,421-0,519)
Reflujo gastroesofágico	3 (9,7)	1 (8,3)	0,364 (-0,210-0,938)
Ansiedad y depresión	10 (32,3)	3 (25,0)	0 (-0,317-0,317)
AERD	3 (9,7)	2 (16,7)	-0,154 (-0,659-0,967)
<b>Tratamiento concomitante para el asma</b>			
Tratamiento con corticoides orales	10 (32,3)	3 (25,0)	0,086 (-0,226-0,398)
Montelukast	18 (54,8)	7 (50,0)	0,111 (-0,148-0,369)

Datos expresados en números [porcentajes].

AERD: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; RDF: Registros de dispensación farmacéutica; TAI: Test de Adherencia a los Inhaladores.

## Discusión

Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que analiza el grado de adherencia terapéutica mediante dos métodos, los RDF y el cuestionario TAI, en pacientes diagnosticados con asma grave y tratados con biológicos anti-IL-5. Nuestros resultados muestran que, al combinar ambos métodos, el porcentaje de pacientes sin adherencia al tratamiento terapéutico es superior. Asimismo, hemos detectado que mediante los RDF se identifica un porcentaje mayor de pacientes sin adherencia que con el cuestionario TAI. Por último, los resultados de ambos métodos están poco correlacionados, hallazgo que coincide con los resultados reportados por Plaza *et al.*<sup>9</sup>

Para lograr y mantener el control del asma, es importante utilizar medicamentos de control a largo plazo y, por tanto, también es necesario que los pacientes sigan las recomendaciones prescritas. En el caso del asma grave, el tratamiento requiere muchas veces polimedición, por lo que la mala adherencia aumenta el riesgo de que la enfermedad no esté bien controlada, lo que conlleva más exacerbaciones y un aumento de la morbilidad y mortalidad<sup>18,19</sup>. En los países desarrollados, la adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas es aproximadamente del 50%<sup>20</sup>, y suele ser menor en el asma, donde oscila entre el 22% y el 78%<sup>6</sup>. En este contexto, hemos observado una prevalencia elevada de no adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5. Así, hemos identificado un mayor porcentaje de no adherencia (58,5%) que los notificados en otros estudios<sup>9,21,22</sup>. Una explicación de las discrepancias podría ser el hecho de que no fue posible encontrar otra investigación que utilizase una población similar a la nuestra. En este estudio, la población procedía de una unidad de asma grave y todos los pacientes estaban bajo tratamiento con biológicos anti-IL-5. Los biológicos anti-IL-5, a diferencia de los inhaladores, tienen la ventaja de administrarse mensual o bimensualmente. Dado que su uso se asocia a una importante mejoría de los síntomas respiratorios, los pacientes presentan un mayor riesgo de abandonar el tratamiento con inhaladores y, como consecuencia, de reducir el cumplimiento de la terapia inhalada. De hecho, el estudio de consenso multidisciplinar Delphi<sup>23</sup> apoya que la mejora de los síntomas en el asma predispone a los pacientes a una falta de adherencia, ya que los pacientes piensan que el tratamiento se vuelve innecesario<sup>24</sup>. Diversos estudios han mostrado una relación entre las creencias sobre el asma y la adherencia del tratamiento preventivo, especialmente en aquellos pacientes que consideran que el asma es una enfermedad episódica y no crónica, y que la terapia es necesaria sólo durante las exacerbaciones<sup>25</sup>.

Los cuestionarios de autonotificación de pacientes se utilizan habitualmente para medir la adherencia debido a su reducido coste, una fiabilidad aceptable y el poco tiempo necesario para cumplimentarlos (menos de 10 minutos en caso del TAI)<sup>6,17</sup>. El TAI fue diseñado específicamente para evaluar el uso de inhaladores, y también evalúa el tipo de la falta de adherencia<sup>6,17</sup>. Por otro lado, el RDF permite calcular la adherencia mediante una comparación de la prescripción realizada a través del sistema de prescripción electrónica con la medicación dispensada en las farmacias en un período de tiempo determinado. Según estudios previos, las reducidas tasas de no adherencia detec-

tadas con el RDF están relacionadas con el bajo coste de los inhaladores en España, gracias a la cobertura sanitaria universal que existe<sup>9</sup>. Sin embargo, nuestros resultados ponen de manifiesto que la falta de adherencia es mayor cuando se evalúa mediante el RDF que con el cuestionario TAI. Además, sospechamos que los datos de no adherencia obtenida con el RDF podría estar incluso subestimándola, dado que los pacientes podrían retirar los inhaladores de la farmacia (adherencia obtenida con el RDF) pero no utilizarlos (adherencia obtenida con el TAI). En estudios anteriores<sup>9,9</sup>, el cuestionario TAI identificó más pacientes no cumplidores que el RDF, mientras que en nuestra población sucede lo contrario. La diferencia podría deberse a múltiples factores. En primer lugar, el uso de biológicos anti-IL-5 se asocia a una mejora considerable de los síntomas respiratorios<sup>10-14</sup>; y en segundo lugar, la creencia de que los inhaladores sólo son necesarios durante la exacerbación de los síntomas<sup>25,26</sup>. Ambos factores contribuyen a la falta de adherencia terapéutica y, en consecuencia, a que no se retiren de la farmacia.

Hemos mostrado que existe una menor concordancia entre los métodos indirectos utilizados. De Llano *et al.*<sup>2</sup>, que también utilizaron el cuestionario TAI y el RDF para estimar la adherencia a los inhaladores en pacientes con asma, pero no en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5, notificaron una concordancia moderada entre ambos métodos. Sin embargo, Plaza *et al.*<sup>9</sup> hallaron que dichos métodos están poco correlacionados, un hallazgo que coincide con nuestros resultados (k = 0,137). La baja correlación entre ambos respalda su uso simultáneo en la práctica clínica, tal y como recomiendan las guías clínicas<sup>6,7</sup>.

Este estudio cuenta con varios puntos fuertes. En primer lugar, según nuestro conocimiento, es el primer estudio realizado en una población tratada con biológicos. En segundo lugar, nuestros resultados concuerdan con estudios previos<sup>9,27</sup> y con las guías<sup>6,7</sup>, que recomiendan el uso simultáneo de dos métodos para evaluar la adherencia terapéutica en el asma. Demostramos que esta recomendación podría extenderse a los pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5. En tercer lugar, aunque pueda parecer que en términos relativos nuestra muestra es pequeña, si tenemos en cuenta que el asma grave afecta aproximadamente al 4%<sup>28,29</sup> de la población mundial, y no todos ellos utilizan biológicos, el número de pacientes incluidos en el estudio es superior que en estudios previos<sup>9,9</sup>. Los resultados de las pruebas de función pulmonar no se analizaron porque no eran necesarias para nuestro objetivo.

Una limitación del estudio es que ninguno de los métodos utilizados para evaluar la adherencia terapéutica se considera un método de referencia. Otra limitación es su diseño retrospectivo realizado en un solo centro y la ausencia de un grupo de control con pacientes no tratados con biológicos anti-IL-5. Hemos incluido las comorbilidades como una variable del estudio porque también afectan a la adherencia, pero existen otros factores que podrían estar implicados y no se han tenido en cuenta, como el grupo de edad, el número de medicamentos, la duración del asma, los conocimientos de salud de los pacientes o el número de exacerbaciones.

En conclusión, nuestros resultados ponen de manifiesto la elevada prevalencia de la no adherencia terapéutica a los inhaladores en pacientes



con asma grave tratados con biológicos. Además, la concordancia entre los métodos indirectos para evaluar la adherencia al tratamiento es baja, por lo que es recomendable el uso simultáneo en la práctica clínica<sup>1</sup>.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

Muchos estudios han intentado medir la prevalencia de la falta de adherencia terapéutica en el asma, pero ninguno se ha centrado en pacientes con asma grave tratados con biológicos. Nuestros resultados destacan la alta prevalencia de la no adherencia a los inhaladores en esta población, con casi el 65% de los pacientes.

## Bibliografía

- Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma*. 2010;47:162-5. DOI: 10.3109/02770900903497204
- De Llano LP, Sanmartín AP, González-Barcala FJ, Mosteiro-Añón M, Abelaira DC, Quintas RD, *et al.* Assessing adherence to inhaled medication in asthma: Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency. The ATAUD study. *J Asthma*. 2018;55:933-8. DOI: 10.1080/02770903.2018.1426769
- Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Pérez Llano L, *et al.* Differences in adherence and non-adherence behaviour patterns to inhaler devices between COPD and asthma patients. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;13:547-54. DOI: 10.3109/15412555.2015.1118449
- Villamañán E, Sobrino C, Bilbao C, Fernández J, Herrero A, Calle M, *et al.* Off-label use of inhaled bronchodilators in hospitalised patients in Spain: a multicentre observational study. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(Suppl 2):e23-8. DOI: 10.1136/ejpharm-2019-002171
- Juniper EF, Chauhan A, Neville E, Chatterjee A, Svensson K, Mork AC, *et al.* Clinicians tend to overestimate improvements in asthma control: an unexpected observation. *Primary Care Respir J*. 2004;13:181-4. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2021 update) [internet]. Fontana, WI, USA: GINA; 2021 [consultado 19/06/2021]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/wpcontent/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- GEMA 5.1. Spanish guideline on the management of asthma [internet] [consultado 21/06/2021]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, *et al.* Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:55-69. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Plaza V, Giner J, Curto E, Alonso-Ortiz MB, Orue MI, Vega JM, *et al.* Assessing adherence by combining the test of adherence to inhalers with pharmacy refill records. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31:58-64. DOI: 10.18176/jiaci.0461
- Kallieri M, Zervas E, Katsoulis K, Fouka E, Porpodis K, Samitas K, *et al.* Mepolizumab in severe eosinophilic asthma: a 2-year follow-up in specialized asthma clinics in Greece: an interim analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181:613-7. DOI: 10.1159/000508559
- Ibrahim H, O'Sullivan R, Casey D, Murphy J, MacSharry J, Plant BJ, *et al.* The effectiveness of Reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience. *Respir Res*. 2019;20:289. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, WangJairaj J, Nelsen L, *et al.* Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:390-400. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, *et al.* Efficacy and safety of bernalizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-27. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, *et al.* Bernalizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-41. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2303-10. DOI: 10.1185/03007990903126833
- Plaza V, López-Viña A, Cosío BG. Test de adhesión a los inhaladores. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):360-361. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Pérez Llano L, *et al.* Validation of the "Test of the Adherence to Inhalers" (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29:142-52. DOI: 10.1089/jamp.2015.1212
- Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med*. 2012;33:405-17. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Engelkes M, Janssens HM, De Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;45:396-407. DOI: 10.1183/09031936.00075614
- Fernández-Lázaro CI, García-González JM, Adams DP, Fernández-Lázaro D, Mielgo-Ayuso J, Caballero-García A, *et al.* Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20:132. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- George M, Bender B. New insights to improve treatment adherence in asthma and COPD. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1325-34. DOI: 10.2147/PPA.S209532
- Serhal S, Saini B, Bosnic-Anticevich S, Krass I, Wilson F, Armour C. Medication adherence in a community population with uncontrolled asthma. *Pharmacy*. 2020;8(4):183. DOI: 10.3390/pharmacy8040183
- López-Viña A, Giner J, Molina J, Palicio J, Plaza J, Quintano JA, *et al.* Multidisciplinary consensus on the nonadherence to clinical management of inhaled therapy in Spanish asthma patients. *Clin Ther*. 2017;39:1730-45. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.06.010
- Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD012226. DOI: 10.1002/14651858.CD012226.pub2
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Ed. Eduardo Sabate. World Health Organization; 2003 [consultado 30/04/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
- Riley IL, Jackson B, Crabtree D, Riebl S, Que L, Pleasants R, *et al.* A scoping review of international barriers to asthma medication adherence mapped to the theoretical domains framework. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:410-8. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. DOI: 10.1155/2015/217047
- Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466-71.
- Hekking PP, Werner RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896-902. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003



## ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics

### Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5

Paula Granda<sup>1</sup>, Elena Villamañán<sup>2</sup>, Carlos Carpio<sup>3</sup>, Daniel Laorden<sup>3</sup>,  
Carmen Sobrino<sup>2</sup>, Alicia Herrero<sup>2</sup>, Santiago Quirce<sup>4</sup>, Rodolfo Álvarez-Sala<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid, Spain. <sup>2</sup>Pharmacy Department, La Paz University Hospital. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Spain. <sup>3</sup>Pneumology Department, La Paz University Hospital. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Spain. <sup>4</sup>Allergy Department, La Paz University Hospital. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Spain.

## Author of correspondence

Paula Granda  
Hospital Central de la Defensa  
Gómez Ulla  
28047 Madrid. Spain.

Email:  
pgralob@mde.es

Received 17 August 2021;  
Accepted 21 December 2021.  
Early Access date (05/19/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11808

## How to cite this paper

Granda P, Villamañán E, Carpio C, Laorden D, Sobrino C, Herrero A, et al. Adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics. *Farm Hosp.* 2022;46(4):203-7.

## Abstract

**Objective:** Given poor medication adherence in severe asthma is difficult to evaluate in daily practice, using at least two methods concurrently is recommended. We aimed to determine the prevalence of nonadherence to inhalers using the Test of Adherence to Inhalers questionnaire and the medication possession ratio obtained from the pharmacy refill data in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics and to evaluate their concordance.

**Method:** This was a cross-sectional retrospective observational study of 53 patients with severe asthma recruited from the severe asthma unit of a tertiary hospital in Madrid from June to December 2020. We registered demographic data, comorbidities and concomitant therapy for asthma. Nonadherence was defined as pharmacy refill data < 80% and/or Test of Adherence to Inhalers questionnaire results < 50. Concordance was assessed by determining the Cohen's kappa statistic.

**Results:** The median age was 61 years (interquartile range 51.8-67.0), and 33 (61%) were women. According to the pharmacy refill data lack of adherence to the primary inhaler was 58.5%. However, when using the Test of Adherence to Inhalers questionnaire, it was 22.6%. Combining both methods, 17% of patients were considered to have nonadherence to inhalers. Likewise, when identifying nonadherence by either of these methods, it reached a prevalence of 64.2%. The pharmacy refill data and Test of Adherence to Inhalers questionnaire agreed in 53.1% and dis-

## Resumen

**Objetivo:** Dado que la mala adherencia a la medicación en el asma grave es difícil de evaluar en la práctica diaria, se recomienda utilizar al menos dos métodos simultáneamente. El objetivo es determinar la prevalencia de la falta de adherencia a los inhaladores mediante el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación obtenida a partir de los datos de dispensación de la farmacia en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5 y evaluar su concordancia.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo transversal de 53 pacientes con asma grave reclutados en la unidad de asma grave de un hospital terciario de Madrid de junio a diciembre de 2020. Se registraron datos demográficos, comorbilidades y el tratamiento concomitante para el asma. La falta de adherencia se definió como una ratio de posesión de la medicación < 80% y/o un valor en los resultados del cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores < 50. La concordancia se evaluó con el coeficiente kappa de Cohen.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 61 años (rango intercuartílico 51,8-67,0), y 33 (61%) eran mujeres. Según la ratio de posesión de la medicación, la falta de adherencia al inhalador primario fue del 58,5%. Sin embargo, al utilizar el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores, ésta fue del 22,6%. Combinando ambos métodos, se consideró que el 17% de los pacientes presentaban no adherencia a los inhaladores. Asimismo, al identificar la no adherencia por cualquiera de estos

## KEYWORDS

Asthma; Patient compliance; Biological therapy;  
Medication adherence; Treatment Adherence and Compliance.

## PALABRAS CLAVE

Asma; Cooperación del paciente; Terapia biológica;  
Adherencia a los medicamentos; Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento.



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



greed in 46.9% of patients ( $k = 0.137$ ; 95% confidence interval  $-0.057$  to  $0.331$ ;  $p = 0.318$ ).

**Conclusions:** We observed a higher prevalence of non-adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics. The agreement between the Test of Adherence to Inhalers questionnaire and the pharmacy refill data is lower when evaluating nonadherence in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics. The pharmacy refill data detect a higher proportion of nonadherence compared with the Test of Adherence to Inhalers questionnaire.

## Introduction

One of the major issues in asthma is the lack of adherence to inhaled therapies, which is observed in nearly 50% of patients<sup>1</sup>. Poor asthma treatment compliance is associated with higher morbidity and mortality and with greater use of health services<sup>2</sup>.

Many studies have attempted to identify which factors are associated with nonadherence. Noncompliance has been related to the patient's own characteristics (e.g., age, sex, sociocultural level, poor experiences with previous treatments, depression, lack of social support), complexity of the inhalation regimen, peculiarities of the inhaler devices and the type of inhaled agent<sup>3,4</sup>.

To measure adherence to inhalers, direct and indirect methods are employed. Direct methods, which include electronic monitoring and drug levels, are based on the quantification of a drug, its metabolites or a tracer substance in a biological fluid (blood, urine, saliva or skin). These methods are objective, specific, accurate and reliable, but also expensive, complex and can only be used with some drugs<sup>3</sup>. In contrast to direct methods, indirect ones, such as obtaining clinical information by anamnesis, are economic and can be employed for all inhalers. However, they tend to provide erratic results<sup>5</sup>. Accordingly, in clinical practice, use of validated questionnaires with acceptable reliability is recommended. Therefore, the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery has developed the Test of Adherence to Inhalers (TAI) questionnaire to assess patient compliance when receiving inhalers in daily clinical practice. As mentioned previously, however, self-report questionnaires tend to overestimate compliance<sup>6</sup>, so that the use of concurrent methods to measure adherence, such as medication withdrawal in pharmacies obtained from pharmacy refill data (PRD), are recommended when using questionnaires<sup>6,8</sup>. According to this strategy, and due to the simplicity, low cost and acceptable reliability of both methods, the Global Initiative for Asthma (GINA) and the Spanish Guideline on the Management of Asthma propose using them concurrently<sup>6,7</sup>.

Previous studies that have evaluated the degree of inhaler compliance using the TAI questionnaire and PRD in patients diagnosed with asthma, analysed all severities of asthma together and have not been focused on patients receiving specific biologic treatments to control asthma<sup>2,9</sup>. The use of anti-interleukin-5 (anti-IL-5) therapy agents in the treatment of asthma has been associated with improvements in respiratory symptoms, lung function and control of the disease<sup>10,14</sup>. Therefore, we suspect that the high efficacy of anti-IL-5 biologics in controlling asthma might predispose patients to abandon treatment with inhalers and, as a consequence, to reduce the adherence to inhaled therapy. For this reason, we aimed to determine the prevalence of nonadherence to inhaler medication based on the TAI questionnaire and PRD in patients with severe asthma treated with anti-IL-5 biologics and to define the degree of concordance between these two measures.

## Methods

### Study design

This was a cross-sectional, retrospective, observational study that analysed adherence to inhaled therapy using two different methods: the results of the TAI questionnaire registered in the electronic medical record, and the dispensing of inhalers registered in the pharmacy records. The analyses

metodos, se alcanzó una prevalencia del 64,2%. El cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación coincidieron en el 53,1% y discreparon en el 46,9% de los pacientes ( $k = 0,137$ ; intervalo de confianza del 95%  $-0,057$  a  $0,331$ ;  $p = 0,318$ ).

**Conclusiones:** Se observó una alta prevalencia de no adherencia a los inhaladores en los pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. La concordancia entre el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación es menor cuando se evalúa la no adherencia en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. La ratio de posesión de la medicación detecta una mayor proporción de no adherencia en comparación con el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores.

were conducted using data collected during the six months prior to the start of the study in December 2020.

We included patients followed-up by the severe asthma unit of a tertiary hospital belonging to the National Health System in Madrid. Asthmatic patients are referred to this unit when they had a not-controlled asthma disease despite of using high doses of combined corticosteroid and long-acting beta (2)-agonist inhalers or oral corticosteroids during 6 months<sup>7</sup>. The severe asthma unit was following 95 patients at the time of the study, 57 (60%) of whom were receiving treatment with anti-IL-5 biologics. The inclusion criteria were (1) age  $\geq 18$  years; (2) use of anti-IL-5 biologics; and (3) availability of TAI questionnaire results in the medical records. We excluded patients not residing in the Community of Madrid, because the registry of drugs dispensed in the community pharmacy was not available. Possible prescriptions by private doctors were not taken into account as the patients are followed up by a severe asthma unit of the National Health System, and therefore all prescriptions for their chronic disease are handled by this unit.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committee of La Paz University Hospital. All personal data were anonymised.

## Evaluation instruments

### Pharmacy refill data

PRDs were obtained from the patients' pharmacy records. To measure adherence, we calculated the medication possession ratio (MPR), according to the following formula:

$$MPR = \frac{\text{Number of total units dispensed}}{\text{Number of theoretical total units prescribed during a time interval}} \times 100$$

We included the units prescribed and dispensed by the pharmacy in the previous 6 months. The cutoff point for considering nonadherence was  $< 80\%$ , in accordance with the report by Karve *et al.*<sup>15</sup>, which showed that hospitalisations were associated with this MPR in prevalent chronic diseases

Similar to previous studies<sup>9</sup>, the PRD were used to measure adherence to the primary inhaler. For this purpose, we considered as primary inhaler the combination of drugs in a single inhaler, as stated in the GINA guidelines<sup>6</sup>. Thus, given that only patients diagnosed with severe asthma were included, we considered the primary inhaler as combination therapy with an inhaled corticosteroid (ICS) and a long-acting  $\beta$ -agonist (LABA). In all the other cases, the primary inhaler was the device that contained inhaled corticosteroids.

### Test of adherence to inhalers

The TAI questionnaire is a validated test consisting of a 10-item questionnaire that patients complete. All patients followed-up by the severe asthma unit are asked to answer the TAI questionnaire routinely. The scoring range for each question goes from 1 (poorest compliance) to 5 (best compliance), providing a total score that ranges from 10 (minimum) to 50 (maximum). It classifies patients as nonadherent when the score is  $< 50$  and identifies the specific type of nonadherent behaviour<sup>16,17</sup>. We employed the first score registered in the medical records during the same period as when the PRD were calculated.

## Study variables

Primary variable: Proportion of patients classified as not having therapeutic adherence measured by both of the following methods:

- MPR: a value < 80% in the previous 6 months<sup>15</sup>, and
- TAI questionnaire: a value < 50<sup>16,17</sup>.

The demographic variables consisted of age and sex.

The comorbidities were smoking, chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux, anxious-depressive syndrome, vocal cord dysfunction and aspirin-exacerbated respiratory disease.

The inhaled and concomitant therapies were LABA, long-acting muscarinic antagonists, short-acting beta<sub>2</sub>-agonists, short-acting muscarinic antagonists, oral corticosteroids, montelukast and anti-IL-5 biologic.

## Statistical analysis

The quantitative variables were expressed as medians (interquartile range [IQR]). For the categorical variables, frequencies and proportions were employed. To compare the quantitative variables, the Mann-Whitney U test was used; in the case of qualitative variables, the chi-squared test or Fisher's test was used. Concordance was assessed by determining the Cohen's kappa statistic. The SPSS (IBM SPSS Statistics version 19.0) programme was used to analyse the data, and differences with  $p < 0.05$  were considered to be statistically significant.

## Results

### Patients' characteristics

A total of 57 patients were initially selected. Four patients were excluded due to outdated PRD or minor age; therefore, 53 patients were finally included. The median age was 61 years (IQR 51.8-67.0), and 33 (61%) were female. Concerning coexisting illnesses, 77.3% of patients had treated comorbidities; in particular, rhinoconjunctivitis (61.0%), nasal polyposis (38.0%) and anxiety or depression (35.6%). The comorbidities are described in table 1.

All patients were undergoing treatment with LABA or ICS combination inhalers, and 75.5% had an associated long-acting muscarinic antagonist (LAMA) inhaler. Oral corticosteroids were needed by 35.8% of patients, and with respect to anti-IL-5 biologics, most patients were treated with benralizumab (47.2%). Inhaled and oral therapies to treat asthma are shown in table 2.

**Table 1.** Demographic characteristics and patients' comorbidities under pharmacologic treatment

Variable	n = 53 (100)
Age	61 (51.8-67.0)
Female sex	20 (39%)
Treated comorbidity	n = 41/53 (77.3)
Rhinoconjunctivitis	25 (61.0)
Nasal polyposis	16 (38.0)
Anxiety and depression	15 (35.6)
Gastroesophageal reflux	7 (17.1)
Bronchiectasis	6 (14.6)
Aspirin-exacerbated respiratory disease	5 (12.2)
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	1 (2.4)

Data expressed as medians (IQR) and numbers (percentages).

**Table 2.** Inhaled and concomitant therapies

	Patients n = 53
<b>Inhaled therapy</b>	<b>53 (100.0)</b>
LABA and corticosteroids combined	53 (100.0)
LAMA	40 (75.5)
SABA	45 (84.9)
SAMA	6 (11.3)
<b>Oral corticosteroid treatment</b>	<b>19 (35.8)</b>
Deflazacort	3/19 (15.8)
Methylprednisolone	1/19 (5.3)
Prednisone	15/19 (79.0)
<b>Montelukast</b>	<b>31 (58.5)</b>
<b>Biologic therapies</b>	<b>53 (100.0)</b>
Benralizumab	25 (47.2)
Mepolizumab	19 (35.8)
Reslizumab	9 (17.0)

Data expressed as numbers (percentages)

LABA: long-acting beta<sub>2</sub>-agonists; LAMA: long-acting muscarinic antagonists; SABA: short-acting beta<sub>2</sub>-agonists; SAMA: short-acting muscarinic antagonists.

### Nonadherence to inhaled therapy

Combining both methods, 17.0% of patients were considered non-adherent, whereas 35.8% of patients were adherent. Nonadherence to the primary inhaler was detected in 58.5% of patients according to the PRD; however, this percentage only reached 22.6% when employing the TAI questionnaire. When identifying nonadherent patients by either of the 2 methods (PRD < 80% and TAI questionnaire < 50), 64.2% were recognised as having nonadherence to inhalers. Likewise, the two methods agreed in 53.1% and disagreed in 46.9% of cases, ( $k = 0.137$ ; 95% CI  $-0.057$  to  $0.331$ ;  $p = 0.318$ ). All these results are shown in table 3.

When analysing differences according to sex, we observed that women had slightly less adherence to inhalers than men, but without significant differences (for PRD 60% vs. 55%, respectively,  $p = 0.688$ ; and for the TAI questionnaire 24.2% vs. 20.0%, respectively,  $p = 0.721$ ). According to the patients' comorbidities, the highest nonadherence to inhalers was detected in patients with rhinoconjunctivitis (54.8% and 50.0%, measured by PRD and the TAI questionnaire, respectively). Moreover, agreement of the two methods was low in all comorbidities (Table 4). Finally, nonadherence was higher in patients taking montelukast (54.8% for PRD and 50.0% for the TAI questionnaire).

**Table 3.** Comparison between adherence measured by pharmacy refill data and test of adherence to inhalers questionnaire

	PRD nonadherence	PRD adherence	Kappa	p
TAI nonadherence	9 (17.0)	3 (5.7)	0.137	0.318
TAI adherence	22 (41.5)	19 (35.8)		

Data expressed as numbers (percentages).

PRD: pharmacy refill data; TAI: Test of Adherence to Inhalers.

**Table 4.** Nonadherence to inhalers according to comorbidities and concomitant therapy

Comorbidity under treatment	PRD nonadherence n = 31	TAI nonadherence n = 12	K (95%)
Comorbidity	23 (74.2)	9 (75.0)	0.087 (-0.144-0.318)
Rhinoconjunctivitis	17 (54.8)	6 (50.0)	0.022 (-0.256-0.300)
Nasal polyposis	7 (22.6)	5 (41.7)	-0.049 (-0.421-0.519)
Gastroesophageal reflux	3 (9.7)	1 (8.3)	0.364 (-0.210-0.938)
Anxiety and de-pression	10 (32.3)	3 (25.0)	0 (-0.317-0.317)
AERD	3 (9.7)	2 (16.7)	-0.154 (-0.659-0.967)
<b>Concomitant therapy for asthma</b>			
Oral corticosteroid treatment	10 (32.3)	3 (25.0)	0.086 (-0.226-0.398)
Montelukast	18 (54.8)	7 (50.0)	0.111 (-0.148-0.369)

Data expressed as numbers (percentages).

AERD: aspirin-exacerbated respiratory disease; PRD: pharmacy refill rate; TAI: Test of Adherence to Inhalers.

## Discussion

To our knowledge, this is the first study that analyses the degree of compliance using two methods, PRD and the TAI questionnaire, in patients diagnosed with severe asthma and treated with anti-IL-5 biologics. Our results show a higher percentage of nonadherent patients when combining both methods. Likewise, we have detected that PRD identify a higher percentage of nonadherent patients compared with the TAI questionnaire. Finally, the results of both methods are poorly correlated, a finding in line with the results reported by Plaza *et al.*<sup>9</sup>.

When treating asthma, it is important to use long-term control medications to achieve and maintain control of the disease, but it is also necessary that patients follow the recommendations provided. With respect to severe asthma, its treatment frequently requires polymedication; thus, deficient adherence increases the risk of poorer control of the disease, leading to more exacerbations and higher morbidity and mortality rates<sup>18,19</sup>. In developed countries, adherence to treatment in chronic diseases is approximately 50%<sup>20</sup>, and it tends to be lower in asthma, where it ranges from 22% to 78%<sup>6</sup>. In this context, we have found a high prevalence of nonadherence to inhalers in patients with severe asthma on therapy with anti-IL-5 biologics. Thus, we have identified a higher percentage of nonadherence (58.5%) compared with other studies<sup>2,9,21,22</sup>. One explanation could be that, given our population was included from a severe asthma unit and all of them were being treated with anti-IL-5 biologics, we were unable to find any research with the same study population with which to compare them. Thus, anti-IL-5 biologics, unlike inhalers, have the advantage of being administered monthly or bimonthly. Given that their use is associated with an important improvement in respiratory symptoms, patients have a higher risk of abandoning their treatment with inhalers and, as a consequence, of reducing their adherence to inhaled therapy. In fact, the multidisciplinary consensus Delphi study<sup>23</sup> supports that improvement of symptoms in asthma predisposes patients to nonadherence because patients believe that treatment becomes unnecessary<sup>24</sup>. Various studies have shown a relationship between beliefs about asthma and adherence to preventive therapy, especially in those patients who consider that asthma is an episodic rather than a chronic disease, and that therapy is necessary only during exacerbations<sup>25</sup>.

Self-report questionnaires are commonly used to measure adherence due to their low cost, acceptable reliability and the short time required to complete them (less than 10 minutes for the TAI questionnaire)<sup>6,17</sup>. Thus, the TAI questionnaire was specifically designed for inhalers, and it also assesses the type of noncompliance<sup>6,17</sup>. On the other hand, PRD makes it possible to calculate adherence by comparing the prescription made through the electronic prescription system with the medication dispensed in pharmacies in a given period of time. Previous studies have reported that low nonadherence rates detected by the PRD are related to the low cost of inhalers in Spain (which has universal health care coverage)<sup>9</sup>. Never-

theless, our results highlight that nonadherence is higher when assessed by PRD than by TAI questionnaire. Furthermore, we suspect that this rate of nonadherence obtained when using PRD could even be underestimated, given that patients could continue getting inhalers from the pharmacy (adherence obtained from the PRD) without taking them (adherence obtained from the TAI questionnaire). In previous studies<sup>2,9</sup>, the TAI questionnaire identified more nonadherent patients than the PRD, whereas in our population it is the other way around. This difference could be explained by multiple factors. First, the use of anti-IL-5 biologics is associated with a considerable improvement of respiratory symptoms<sup>10-14</sup>; second, the belief that inhalers are necessary only during exacerbations<sup>25,26</sup>. Both factors contribute to nonadherence to inhalers and consequently nonwithdrawal at the pharmacy.

We have shown poorer agreement between methods. Llano *et al.*<sup>2</sup>, who also used the TAI questionnaire and PRD to estimate the adherence to inhalers in patients with asthma, but not in patients with severe asthma who are on anti-IL-5 biologics, reported a moderate agreement between methods. Nevertheless, Plaza *et al.*<sup>9</sup> reported that these methods are poorly correlated, a finding consistent with our results ( $k = 0.137$ ). This low correlation supports their concomitant use in clinical practice as is recommended by clinical guidelines<sup>6,7</sup>.

This study has potential strengths. First, as far as we know, this is the first study conducted in a population treated with biologics. Second, our results agree with previous studies<sup>9,27</sup> and guidelines<sup>6,7</sup> that support the concomitant use of two methods to evaluate adherence in asthma. We show that this recommendation could be extended to patients with severe asthma treated with anti-IL-5 biologics. Third, although it might appear that our sample is small in relative terms, we have included a larger number of patients than previous studies<sup>2,9</sup>, given that severe asthma affects approximately 4%<sup>28,29</sup> of the population worldwide, and not all of them use biologics. Even though lung function test results were not analysed, they were not necessary for our objective.

As limitations of the study, we consider first that none of the methods used to assess adherence is considered the gold standard. Another limitation of our study is the design, as it is retrospective, monocentric and lacks of a control group (not treated with anti-IL-5 biologics). Although we have included comorbidities as a variable in our study, because they also affect adherence to medications, other factors might also be involved in adherence to inhalers and have not been considered such as age group, number of medications, duration of asthma, health literacy or number of exacerbations.

In conclusion, our results highlight the high prevalence of nonadherence to inhalers in severe asthma treated with biologics. Also, the agreement between indirect methods that evaluate adherence is low; therefore, it is plausible to use them concurrently in clinical practice<sup>1</sup>.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to the scientific literature

Many studies have attempted to measure the prevalence of non-adherence in asthma, but none of them have focused on patients with severe asthma treated with biologics. Our results highlight the high prevalence of non-adherence to inhalers in this population, as it was observed in almost 65% of patients.

In previous studies, the Test of Adherence to Inhalers questionnaire identified more non-adherent patients than pharmacy refill data whereas in our population it is the other way around. This may be explained firstly by the fact that the use of anti-interleukin-5 biologics is associated with considerable improvement of respiratory symptoms and secondly by the belief that inhalers are necessary only during exacerbations.

Inadequate adherence represents a public health problem. Our study exposes, firstly, the possible causes of non-adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with biologics and secondly, compares and discloses the limitations of indirect methods available to identify and quantify this non-adherence in order to focus efforts on targeted and individualised multidisciplinary interventions to identify and quantify non-adherence in order to remove barriers to patient compliance.

## Bibliography

- Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma*. 2010;47:162-5. DOI: 10.3109/02770900903497204
- De Llano LP, Sanmartín AP, González-Barcala FJ, Mosteiro-Añón M, Abelaira DC, Quintas RD, *et al*. Assessing adherence to inhaled medication in asthma: Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency. The ATAUD study. *J Asthma*. 2018;55:933-8. DOI: 10.1080/02770903.2018.1426769
- Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Pérez Llano L, *et al*. Differences in adherence and non-adherence behaviour patterns in inhaler devices between COPD and asthma patients. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;13:547-54. DOI: 10.3109/15412555.2015.1118449
- Villamañán E, Sobrino C, Bilbao C, Fernández J, Herrero A, Calle M, *et al*. Off-label use of inhaled bronchodilators in hospitalised patients in Spain: a multicentre observational study. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(Suppl 2):e23-8. DOI: 10.1136/ejpharm-2019-002171
- Juniper EF, Chauhan A, Neville E, Chatterjee A, Svensson K, Mork AC, *et al*. Clinicians tend to overestimate improvements in asthma control: an unexpected observation. *Primary Care Respir J*. 2004;13:181-4. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2021 update) [internet]. Fontana, WI, USA: GINA; 2021 [accessed 06/19/2021]. Available at: <http://www.ginasthma.org/wpcontent/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- GEMA 5.1. Spanish guideline on the management of asthma [internet] [accessed 06/21/2021]. Available at: <http://www.gemasma.com>
- Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, *et al*. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:55-69. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Plaza V, Giner J, Curto E, Alonso-Ortiz MB, Orue MI, Vega JM, *et al*. Assessing adherence by combining the test of adherence to inhalers with pharmacy refill records. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31:58-64. DOI: 10.18176/jiaci.0461
- Kallieri M, Zervas E, Katsoulis K, Fouka E, Porpodis S, Samitas K, *et al*. Mepolizumab in severe eosinophilic asthma: a 2-year follow-up in specialized asthma clinics in Greece: an interim analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181:613-7. DOI: 10.1159/000508559
- Ibrahim H, O'Sullivan R, Casey D, Murphy J, MacSharry J, Plant BJ, *et al*. The effectiveness of Reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience. *Respir Res*. 2019;20:289. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, WangJairaj J, Nelsen L, *et al*. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:390-400. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, *et al*. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-27. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, *et al*. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-41. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2303-10. DOI: 10.1185/03007990903126833
- Plaza V, López-Viña A, Cosío BG. Test de adhesión a los inhaladores. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):360-361. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Plaza V, López-Viña A, Entrenas LM, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Pérez Llano L, *et al*. Validation of the "Test of the Adherence to Inhalers" (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29:142-52. DOI: 10.1089/jamp.2015.1212
- Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med*. 2012;33:405-17. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Engelkes M, Janssens HM, De Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;45:396-407. DOI: 10.1183/09031936.00075614
- Fernández-Lázaro CI, García-González JM, Adams DP, Fernández-Lázaro D, Mielgo-Ayuso J, Caballero-García A, *et al*. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20:132. DOI: 10.1007/s11096-013-9865-x
- George M, Bender B. New insights to improve treatment adherence in asthma and COPD. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1325-34. DOI: 10.2147/PPA.S209532
- Serhal S, Saini B, Bosnic-Anticevich S, Krass I, Wilson F, Armour C. Medication adherence in a community population with uncontrolled asthma. *Pharmacy*. 2020;8(4):183. DOI: 10.3390/pharmacy8040183
- López-Viña A, Giner J, Molina J, Palicio J, Plaza J, Quintano JA, *et al*. Multidisciplinary consensus on the nonadherence to clinical management of inhaled therapy in Spanish asthma patients. *Clin Ther*. 2017;39:1730-45. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.06.010
- Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD012226. DOI: 10.1002/14651858.CD012226.pub2
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Ed. Eduardo Sabaté. World Health Organization; 2003 [accessed 04/30/2021]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
- Riley IL, Jackson B, Crabtree D, Riebl S, Que L, Pleasants R, *et al*. A scoping review of international barriers to asthma medication adherence mapped to the theoretical domains framework. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:410-8. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003
- Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. DOI: 10.1155/2015/217047
- Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466-71.
- Hekking PP, Werner RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896-902. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.04.003





## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

### Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1

### Contribution of cabotegravir + rilpivirine long-acting for the treatment of HIV-1 infection

Miguel Ángel Calleja-Hernández<sup>1</sup>, José Manuel Martínez-Sesmero<sup>2</sup>,  
Laura Amanda Vallejo-Aparicio<sup>3</sup>, Beatriz Hernández-Novoa<sup>4</sup>, Xavier Badia<sup>5</sup>,  
en representación del Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Virgen Macarena, Sevilla. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. España. <sup>3</sup>Departamento de Acceso al Mercado, GSK, Tres Cantos (Madrid). España. <sup>4</sup>Medical Affairs Manager, ViiV Healthcare España, Tres Cantos (Madrid). España. <sup>5</sup>Omakase Consulting S.L., Barcelona. España.

## Autor para correspondencia

Miguel Ángel Calleja Hernández  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Virgen Macarena  
Dr. Fedriani, 3  
41009 Sevilla. España.

Correo electrónico:  
mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 27 de septiembre de 2021;  
aceptado el 16 de febrero de 2022.  
Early Access date (06/25/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11845

#### Cómo citar este trabajo

Calleja-Hernández MA, Martínez-Sesmero JM, Vallejo-Aparicio LA, Hernández-Novoa B, Badia X, en representación del Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA. Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1. Farm Hosp. 2022;46(4):208-14.

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la contribución de valor de cabotegravir + rilpivirina, el primer tratamiento antirretroviral inyectable de acción prolongada, utilizando metodología de análisis de decisión multicriterio.

**Método:** El estudio se desarrolló en dos fases: una prueba piloto y una fase de extensión, con un grupo multidisciplinar más grande. Se seleccionaron siete regímenes de comprimido único orales diarios recomendados en las guías GeSIDA como comparadores. Se utilizó el marco EVIDEM, compuesto por 12 criterios cuantitativos y 5 contextuales. Los criterios cuantitativos se analizaron calculando la media y desviación estándar, y los cualitativos se analizaron mediante el porcentaje de expertos que consideraron el impacto positivo, neutro o negativo para el Sistema Nacional de Salud.

**Resultados:** Un total de 35 expertos participaron en el estudio. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana 1 se consideró grave (media  $\pm$  desviación estándar:  $3,0 \pm 1,0$ ), con un tamaño de población afectada ( $2,7 \pm 1,2$ ) y unas necesidades no cubiertas ( $2,8 \pm 1,0$ ) moderadas. Las diferencias fueron mínimas en los criterios comparativos de eficacia/efectividad ( $0,1 \pm 0,5$ ), seguridad/tolerabilidad ( $-0,5 \pm 0,7$ ) y coste: coste del tratamiento ( $0,5 \pm 2,0$ ), otros costes médicos ( $0,2 \pm 1,8$ ) y costes no-médicos/indirectos ( $0,5 \pm 1,6$ ). Los expertos observaron una

## Abstract

**Objective:** To determine the value contribution of cabotegravir + rilpivirine, the first injectable every two months long-acting antiretroviral regimen, using multi-criteria decision analysis.

**Method:** The study was developed in two phases. After a small pilot, a field work study with a larger number of multidisciplinary experts was carried out. Seven single-tablet regimens, currently recommended by the GeSIDA guidelines, were selected as comparators. EVIDEM methodology was followed, with a framework composed by 12 quantitative and 5 contextual criteria. Mean and standard deviations were calculated for quantitative criteria (1 to 5 scale; comparative criteria -5 to +5), whereas qualitative criteria were analyzed as percentages of experts that considered a positive, neutral or negative impact for the National Health System.

**Results:** 35 experts participated in the study. Human immunodeficiency virus-1 infection was considered severe (mean  $\pm$  standard deviation:  $3.0 \pm 1.0$ ), with moderate size of affected population ( $2.7 \pm 1.2$ ) and unmet needs ( $2.8 \pm 1.0$ ). Minimal differences were found in comparative efficacy/effectiveness ( $0.1 \pm 0.5$ ), safety/tolerability ( $-0.5 \pm 0.7$ ), and cost criteria: cost of the intervention ( $0.5 \pm 2.0$ ), other medical costs ( $0.2 \pm 1.8$ ) and non-medical/indirect costs ( $0.5 \pm 1.6$ ). Experts perceived an improvement with cabotegravir + rilpivirine long-acting, compared

## PALABRAS CLAVE

VIH; Agentes anti-VIH; VIH-1/efectos del tratamiento; Cabotegravir; Rilpivirina; Técnicas de apoyo a la toma de decisiones.

## KEYWORDS

HIV; Anti-HIV Agents; HIV-1/drug effects; Cabotegravir; Rilpivirine; Decision Support Techniques.



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

mejora con cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada en los resultados reportados por los pacientes ( $2,7 \pm 1,4$ ). El beneficio terapéutico ( $3,5 \pm 1,2$ ) se consideró moderado-alto. La evidencia de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada fue considerada robusta ( $4,3 \pm 0,8$ ), con elevado consenso sobre su futura recomendación en las guías ( $3,2 \pm 1,0$ ). En los criterios contextuales, el impacto fue positivo en los criterios de prioridades de acceso (91%), objetivo común (63%) y contexto político (60%). El impacto fue neutro en la capacidad del sistema (40%) y los costes de oportunidad (51%). El resultado promedio de la contribución del valor global de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada fue de 0,34 (escala de -1 a +1), siendo el criterio de resultados reportados por el paciente el que proporcionó la mayor contribución de valor (0,04).

**Conclusiones:** Cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada aporta un valor añadido en el manejo del virus de la inmunodeficiencia humana 1 en España en comparación con los regímenes de comprimido único utilizados actualmente. Los expertos valoraron positivamente los resultados reportados por los pacientes y el beneficio terapéutico de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada, considerando que el beneficio esperado en la adherencia y los problemas relacionados con el estigma produciría una mejora en la calidad de vida de las personas con virus de la inmunodeficiencia humana 1.

## Introducción

La magnitud y las consecuencias de vivir con virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en España siguen siendo importantes problemas de Salud Pública<sup>1</sup>. Según las últimas estimaciones, en nuestro país 151.387 personas viven con VIH<sup>2</sup>, y la incidencia anual de nuevos diagnósticos de VIH se ha mantenido por encima de los 3.500 casos durante los últimos 10 años<sup>3</sup>.

Los avances en el tratamiento antirretroviral (TAR) han convertido el VIH en una enfermedad crónica, acercando la esperanza de vida de las personas con VIH (PVIH) a la de la población general<sup>4,5</sup>. Como consecuencia, las PVIH también tienen un mayor riesgo de sufrir comorbilidades asociadas con la edad<sup>6,7</sup>. Por tanto, el manejo clínico de la infección por VIH-1 no debe centrarse sólo en el mantenimiento de la supresión virológica, sino también en el manejo de las comorbilidades (por ejemplo, hipertensión, infarto de miocardio o deterioro de la función renal), el uso de tratamientos concomitantes (incluidas las interacciones farmacológicas a largo plazo), la toxicidad relacionada con el tratamiento y el aumento de la calidad de vida<sup>6,9</sup>.

Las recomendaciones actuales de las guías GeSIDA para el TAR en España se basan principalmente en el uso de regímenes de comprimido único (RCU) orales diarios<sup>10</sup>. Actualmente, el TAR constituye un tratamiento crónico de por vida, y los fármacos antirretrovirales innovadores con pautas de dosificación menos frecuentes y vías de administración alternativas, como los inyectables, ofrecen nuevas opciones terapéuticas a estos pacientes, pudiendo mejorar su conveniencia y calidad de vida<sup>11</sup>.

Cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada (CAB+RPV AP) es un TAR innovador recientemente autorizado en Europa para el tratamiento de adultos suprimidos virológicamente, que será la primera opción de AP inyectable cada dos meses para PVIH<sup>12</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar la aportación de valor de CAB+RPV AP, en comparación con los actuales RCU orales diarios recomendados en España, utilizando el análisis de decisión multicriterio (MCDA). El MCDA es una herramienta de apoyo a la toma de decisiones sanitarias que permite que las evaluaciones de nuevos medicamentos vayan más allá de los criterios clásicos de eficacia, seguridad y coste<sup>13</sup>.

## Métodos

El presente estudio utilizó la metodología MCDA reflexiva EVIDEM<sup>14</sup>, validada en diversos estudios, para determinar la contribución de valor de medicamentos y toma de decisiones en España<sup>15-17</sup>. El marco EVIDEM estimula una discusión multidisciplinar reflexiva y estructurada, a través de un conjunto de criterios cuantitativos y cualitativos que integran los fundamentos éticos de la toma de decisiones. Está estructurado en 5 dominios cuantitativos con 12 criterios, y 2 dominios contextuales con 5 criterios, detallados en la [tabla 1](#).

to current daily oral single-tablet regimens, in patient-reported outcomes ( $2.7 \pm 1.4$ ). Therapeutic benefit of the long-acting regimen was considered moderate-to-high ( $3.5 \pm 1.2$ ). Experts considered the evidence provided by cabotegravir + rilpivirine long-acting robust ( $4.3 \pm 0.8$ ), with elevated consensus on its future recommendation in guidelines ( $3.2 \pm 1.0$ ). In contextual criteria, most experts considered positive the impact on population priorities and access (91%), common goal and specific interests (63%) and political, historical, and cultural context criteria (60%). Impact was neutral in system capacity and appropriate use (40%), and opportunity costs and affordability criteria (51%). Result of the weighted global value contribution of cabotegravir + rilpivirine long-acting was 0.34 (-1 to +1 scale), with Patient Reported Outcomes comparative criterion bringing the highest added value.

**Conclusions:** Cabotegravir + rilpivirine long-acting provides added value contribution to human immunodeficiency virus-1 management in Spain compared to daily oral single-tablet regimens. Patient Reported Outcomes and therapeutic benefit of cabotegravir + rilpivirine long-acting were highly valued by experts, as the expected benefit in adherence and stigma-related issues would improve overall quality of life for people living with human immunodeficiency virus-1.

No se pudieron realizar comparaciones directas en el criterio de coste del tratamiento, ya que CAB+RPV AP no había sido autorizado en España en el momento de realizar el estudio, y su precio no estaba disponible. En su lugar, se calculó el precio promedio de las alternativas, y se preguntó a los expertos si la referencia de precio para CAB+RPV AP debería estar en el rango bajo, medio o alto, con respecto a sus alternativas. Entonces, los expertos puntuaron el criterio de coste del tratamiento en base a la referencia de precio hipotética seleccionada.

La contribución de valor de CAB+RPV AP se determinó en comparación con siete RCU orales diarios recomendados actualmente en las guías

**Tabla 1.** Criterios del marco MCDA EVIDEM analizados en el estudio

Criterios cuantitativos del marco MCDA EVIDEM
<b>Dominio: Impacto de la enfermedad</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gravedad de la enfermedad</li> <li>Tamaño de la población afectada</li> <li>Necesidades no cubiertas</li> </ul>
<b>Dominio: Resultados comparativos de la intervención</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparativa de eficacia/efectividad</li> <li>Comparativa de seguridad/tolerabilidad</li> <li>Comparativa de salud percibida por los pacientes</li> <li>Resultados reportados por el paciente (RPPs)</li> </ul>
<b>Dominio: Tipo de beneficio de la intervención</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo de beneficio terapéutico</li> </ul>
<b>Dominio: Consecuencias económicas de la intervención</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparativa de coste-consecuencia: Coste del tratamiento</li> <li>Comparativa de coste-consecuencia: Otros costes médicos</li> <li>Comparativa de coste-consecuencia: Costes no-médicos</li> <li>Costes indirectos</li> </ul>
<b>Dominio: Conocimiento de la intervención</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad de la evidencia</li> <li>Consenso de expertos/Guías de práctica clínica</li> </ul>
Criterios contextuales del marco MCDA EVIDEM
<b>Dominio: Contexto normativo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prioridades de acceso a la población</li> <li>Objetivo común e intereses específicos</li> </ul>
<b>Dominio: Viabilidad</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Capacidad del sistema y uso adecuado de la intervención</li> <li>Costes de oportunidad y asequibilidad</li> <li>Contexto político, histórico y cultural</li> </ul>



GeSIDA en España, debido a que facilitan la adherencia y la calidad de vida y a su amplio uso: dolutegravir/abacavir/lamivudina, elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida, darunavir/cobicistat + emtricitabina/tenofovir alafenamida, rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamida, bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, dolutegravir/rilpivirina y dolutegravir/lamivudina<sup>10</sup>.

Se realizó una revisión de la literatura siguiendo la metodología EVIDEM, para recopilar información relevante para cada uno de los criterios incluidos en el marco, estructurándola en una matriz de evidencia.

La evidencia se obtuvo de bases de datos biomédicas (PubMed/Medline), las guías GeSIDA<sup>10</sup>, planes estratégicos nacionales y regionales de VIH y SIDA<sup>18</sup> y la Unidad de Seguimiento del VIH del Ministerio de Sanidad<sup>23</sup>. Los datos clínicos se obtuvieron de los ensayos clínicos de fase III de CAB+RPV AP<sup>19,22</sup> y de los siete RCU alternativos, en pacientes con VIH virológicamente suprimidos (disponibles en material suplementario), las fichas técnicas y los Informes Públicos de Evaluación Europea de la Agencia Europea del Medicamento, y los Informes de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El estudio se desarrolló en dos fases. Primero, se realizó un estudio piloto con un número limitado de expertos que puntuaron la matriz de evidencia y debatieron de forma reflexiva sobre la metodología y los resultados obtenidos. Posteriormente, en una fase de extensión, un grupo más amplio de expertos puntuó la matriz de evidencia validada en la primera fase, con el fin de recoger la perspectiva de un grupo más grande y añadir robustez a los resultados.

El panel de expertos de ambas fases estuvo compuesto por un grupo multidisciplinar incluyendo médicos especialistas en VIH, farmacéuticos hospitalarios, evaluadores/gestores sanitarios, enfermería y representantes de asociaciones de pacientes, con el objetivo de cubrir el amplio espectro de agentes implicados en el manejo de la enfermedad y en la evaluación de los medicamentos desde una perspectiva social. El panel se seleccionó en base a unos requisitos de experiencia definidos para cada perfil.

El panel de expertos del estudio puntuó la matriz de evidencia MCDA en base a la información presentada. La escala de puntuación para los criterios no comparativos estaba entre 0 y +5, y para los criterios comparativos entre -5 y +5. Los criterios contextuales se evaluaron según si representaban un impacto positivo, neutro o negativo para el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Se realizó una prueba ANOVA de dos vías para analizar las diferencias entre las puntuaciones de las dos fases del estudio, incluyendo en el análisis todos los criterios cuantitativos, excepto el coste de la intervención (ya que la puntuación estaba subrogada a una evaluación cualitativa). Se realizó la prueba de Šidák para comparaciones múltiples, para evaluar las diferencias en las puntuaciones medias de cada criterio entre las dos fases.

Las puntuaciones de los criterios cuantitativos se presentaron como media, desviación estándar (DE) y rango. En los resultados del dominio Resultados comparativos de la intervención se obtuvieron los resultados de las siete comparaciones y se calculó el valor promedio.

Para determinar la contribución de valor de CAB+RPV AP, se utilizó la ponderación de cada criterio asignada por 98 evaluadores regionales españoles<sup>23</sup>. La contribución de valor (VCx) se calculó como el producto de la ponderación (Wx) y las puntuaciones normalizadas (Sx). La contribución de valor global de CAB+RPV AP es el resultado de sumar la contribución de valor individual de cada criterio cuantitativo.

La puntuación de los criterios cualitativos se mostró en una escala numérica, correspondiente a -1, 0 y +1 cuando el impacto se consideró negativo, neutro y positivo, respectivamente, y los resultados se ajustaron para presentarse como porcentajes de expertos que consideró cada opción.

**Resultados**

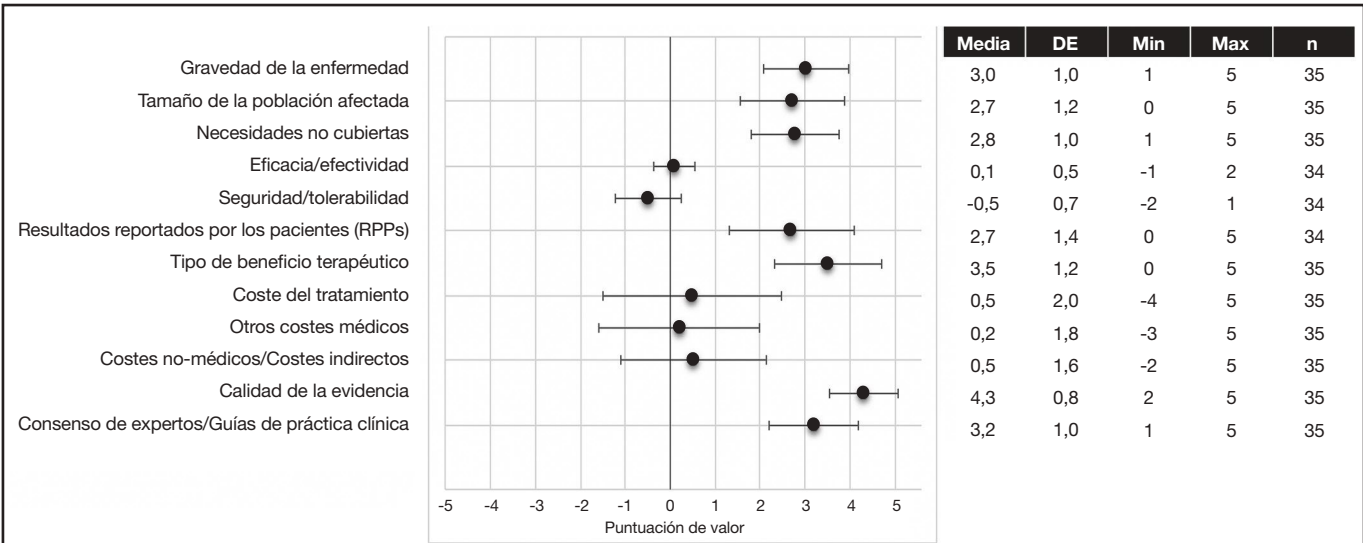
Las puntuaciones de las dos fases del estudio se analizaron primero por separado y, posteriormente, se agruparon para el análisis final, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones medias de las dos fases para ninguno de los criterios analizados (prueba ANOVA de dos vías:  $p > 0,05$ ; prueba de Šidák:  $p > 0,05$  para todos los criterios comparados).

Un total de 35 expertos participaron en el estudio: 10 en la fase piloto y 25 en la fase de extensión. El panel final incluyó 8 médicos especialistas en VIH, 6 farmacéuticos hospitalarios, 6 evaluadores/gestores sanitarios, 8 enfermeras y 7 representantes de asociaciones de pacientes. Un experto de la segunda fase (representante de pacientes) prefirió no puntuar el dominio Resultados comparativos de la intervención debido a su falta de experiencia en la evaluación de datos clínicos.

Los resultados se muestran en la figura 1. La infección por VIH-1 sigue estando considerada como grave (media  $\pm$  DE:  $3,0 \pm 1,0$ ), ya que todavía se necesita un tratamiento crónico y las PVIH desarrollan más comorbilidades que la población general. El tamaño de la población afectada ( $2,7 \pm 1,0$ ) y las necesidades no cubiertas ( $2,8 \pm 1,0$ ) se consideraron moderadas, principalmente debido a la falta de un tratamiento curativo y a las necesidades de los pacientes, incluyendo el estigma social y la falta de atención a los problemas de salud mental y emocional.

En la evaluación comparativa con las siete alternativas de TAR oral diario, los expertos percibieron la comparativa de eficacia/efectividad de CAB+RPV AP como no inferior ( $0,1 \pm 0,5$ ), con una percepción similar de la comparativa de seguridad/tolerabilidad ( $-0,5 \pm 0,7$ ), aunque ligeramente inferior, debido a la presencia de efectos adversos en el lugar de inyección.

**Figura 1.** Resultados de la puntuación de criterios cuantitativos de CAB+RPV AP en comparación con las 7 alternativas orales de regímenes de comprimido único diarias.



DE: desviación estándar; Min: mínimo; Max: máximo; n: número de participantes; RPPs: resultados reportados por los pacientes.

Los expertos percibieron que CAB+RPV AP presenta un mejor perfil de resultados reportados por los pacientes (RPP) que las siete alternativas orales de RCU ( $2,7 \pm 1,4$ ), argumentando una mayor preferencia por el tratamiento y satisfacción por parte de los pacientes. Los expertos percibieron que, a pesar del riesgo de sesgo porque la preferencia de tratamiento y la satisfacción se estableciera por pacientes incluidos en el ensayo clínico, es un aspecto importante que podría favorecer la prescripción de CAB+RPV AP.

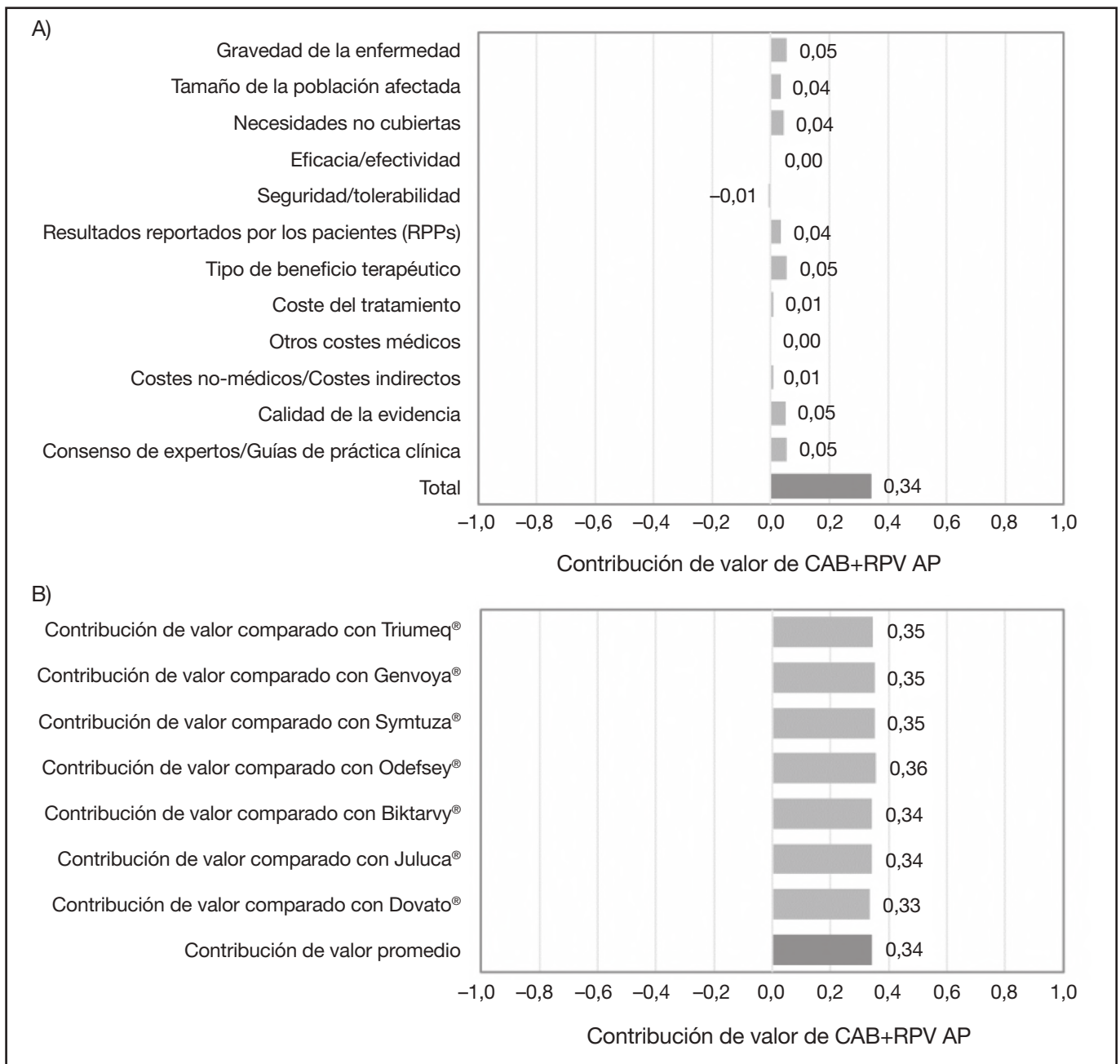
Los participantes consideraron que la introducción de CAB+RPV AP tendría un impacto neutro en el coste del tratamiento, en comparación con las siete alternativas orales de RCU ( $0,5 \pm 2,0$ ). El impacto de CAB+RPV AP en los criterios de otros costes médicos y costes no médicos/indirectos también resultó neutro ( $0,2 \pm 1,8$  y  $0,5 \pm 1,6$ , respectivamente).

Los expertos consideraron el beneficio terapéutico potencial como moderado-alto ( $3,3 \pm 1,2$ ), especialmente en pacientes con poca adhe-

rencia o muy afectados por el estigma asociado al VIH. La calidad de la evidencia de CAB+RPV AP fue considerada alta, y similar a la de las siete alternativas orales diarias de RCU ( $4,3 \pm 0,8$ ), existiendo un elevado nivel de consenso en que CAB+RPV AP será recomendado en las guías de práctica clínica españolas ( $3,2 \pm 1,0$ ).

La puntuación de los criterios se ponderó para estimar la contribución de valor global de CAB+RPV AP frente a las siete alternativas orales de RCU diarias (Figura 2A). El resultado fue de 0,34 (escala entre -1 y +1). En los criterios de enfermedad, la mayor contribución al valor global la produjeron la gravedad de la enfermedad, el tipo de beneficio terapéutico y el consenso de expertos/guías de práctica clínica, con una puntuación de 0,05 cada uno. En los criterios comparativos, el valor añadido se centró en los RPP, con una puntuación de 0,04. La contribución de valor de CAB+RPV AP frente a cada RCU individualmente fue similar a la contribución global (Figura 2B).

**Figura 2.** Resultados de la contribución de valor de CAB+RPV AP en base a los criterios cuantitativos. A) Contribución de valor ponderada global de CAB+RPV AP en comparación con los siete RCU. B) Contribución de valor ponderada individual de CAB+RPV AP en comparación con cada uno de los siete RCU.



En los criterios contextuales (Figura 3), el 91% de los expertos percibió que CAB+RPV AP estaba alineado con los intereses y objetivos del SNS, ya que podría contribuir a reducir el estigma y la discriminación asociados al VIH, mejorar la privacidad de algunos pacientes y facilitar la adherencia al tratamiento. Los expertos (63%) también estuvieron de acuerdo en que no se esperan grandes obstáculos para el acceso de las PVIH a CAB+RPV AP.

La mayoría de los expertos consideraron que el sistema está preparado para implantar y garantizar el uso adecuado de CAB+RPV AP, con un impacto positivo (34%) o neutro (40%). También coincidieron en que no se esperan grandes costes de oportunidad ni problemas de asequibilidad (impacto neutral 51%), y en que el contexto político, histórico y cultural tendrá un impacto positivo en la incorporación de CAB+RPV AP, ya que las mejoras en la atención a las personas con VIH cuentan con apoyo institucional y político (impacto positivo 60%).

### Discusión

El objetivo del estudio fue determinar la contribución de valor de CAB+RPV AP, el primer régimen de AP inyectable cada dos meses, en comparación con los antirretrovirales orales RCU recomendados actualmente para el tratamiento del VIH-1 en España, mediante un MCDA reflexivo realizado por un panel multidisciplinar de expertos. El desarrollo de una fase de extensión con un mayor número de expertos se llevó a cabo para aumentar la fiabilidad (enfoque test-retest) y robustez de los resultados del estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los criterios analizados y las reflexiones de los expertos fueron consistentes entre las dos fases. El debate reflexivo MCDA realizado durante la fase piloto permitió completar la información esencial para comprender y debatir los resultados obtenidos. De esta manera, se pudo determinar de forma holística el valor de CAB+RPV AP en el contexto específico de su evaluación en España.

Un amplio panel de expertos, incluyendo los principales agentes implicados en el manejo del VIH y en la evaluación de fármacos desde una perspectiva social, determinó que CAB+RPV AP aportará valor al trata-

miento del VIH-1, en comparación con las actuales alternativas orales de RCU recomendadas en España. El criterio que más contribuyó al valor global de CAB+RPV AP fueron los RPP, considerando la preferencia de los pacientes por el régimen inyectable de AP frente al tratamiento oral diario, y la satisfacción de los pacientes con el tratamiento mostrada en los ensayos clínicos, dos aspectos que podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes. Durante el debate reflexivo se señaló que los resultados de preferencia y satisfacción incluidos en la matriz de evidencia podrían haber estado sesgados a favor de los regímenes de AP, ya que procedían de datos del desarrollo clínico de CAB+RPV AP<sup>19,22</sup>. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la preferencia de los pacientes también podría ser la principal razón para prescribir CAB+RPV AP, una vez esté disponible<sup>11</sup>.

Los resultados de los criterios de eficacia/efectividad, seguridad/tolerabilidad y costes mostraron una contribución limitada al valor global, sugiriendo un alto grado de similitud entre CAB+RPV AP y las siete alternativas orales de RCU en estos criterios. La comparativa de seguridad/tolerabilidad recibió una puntuación ligeramente inferior debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones en el lugar de la inyección, inherentes a una inyección intramuscular y que, por tanto, no se producen ni notifican con las alternativas de RCU orales. Los expertos reconocieron que esos efectos adversos eran leves y se resolvían en poco tiempo. Si bien en la actualidad no existe un único método para medir la adherencia, debiéndose recurrir a la utilización de varios combinados, con un enfoque individualizado y multidisciplinar<sup>24</sup>, los expertos han señalado que el régimen CAB+RPV AP tiene potencial para mejorar la adherencia de las PVIH.

En los criterios contextuales, se consideró que el tratamiento del VIH-1 con CAB+RPV AP estaba alineado con las prioridades del SNS y que no se esperan grandes barreras de acceso al fármaco para los pacientes. La mayoría de los expertos consideraron que el SNS español estaría preparado para el correcto uso y manejo del fármaco en el ámbito hospitalario y que disponer de una opción alternativa de TAR con una administración innovadora sería positivo para todos los pacientes.

Figura 3. Resultados de CAB+RPV AP en los criterios contextuales.



En España, la evaluación de la contribución de valor de los tratamientos sigue basándose en gran medida en criterios de eficacia, seguridad y coste<sup>23</sup>, aunque el uso de MCDA en la toma de decisiones sanitarias ha aumentado en los últimos años<sup>25</sup>. Los evaluadores y decisores españoles ya han considerado el uso de los marcos MCDA como una herramienta útil para la evaluación y toma de decisiones sobre medicamentos<sup>26</sup>. Por ejemplo, Guarga *et al.* desarrollaron un marco MCDA para evaluar el valor de los medicamentos huérfanos en el Servicio Catalán de Salud<sup>17</sup>. También Álvarez-Román *et al.* determinaron la contribución de valor de emicizumab en el tratamiento de la hemofilia A<sup>27</sup> y Zozaya *et al.* el valor de dos fármacos biológicos en enfermedades inflamatorias crónicas dermatológicas<sup>28</sup>. La principal limitación de estos estudios fue el reducido número de expertos que participaron en la evaluación de los fármacos. Jiménez *et al.* superaron esta limitación, aumentando el número de expertos mediante una segunda fase *online*<sup>29</sup>. En contraste, el presente estudio involucró un panel multidisciplinar de 35 expertos, siguiendo un enfoque de test-retest que añade fiabilidad y solidez a los resultados obtenidos.

Este estudio tiene algunas limitaciones que deben mencionarse. En primer lugar, no puede excluirse el riesgo de sesgo en la selección del panel de expertos, aunque se definieron criterios estrictos para la selección y participación de los expertos. Además, los resultados de las dos fases del estudio fueron consistentes, lo que indica que es poco probable que los resultados cambien con un panel de expertos diferente. Otra limitación fue que el precio de CAB+RPV AP no estaba disponible en el momento en el que se realizó este estudio. Para minimizar su impacto, se preguntó a los expertos sobre el rango de coste utilizando como referencia el precio promedio de los siete RCU orales diarios, para después poder contestar al criterio sobre el coste del tratamiento en base a su anterior respuesta, por lo que no se estiman grandes cambios en este criterio una vez esté disponible. Por último, a pesar de involucrar un panel de expertos mayor que el de otros estudios, podría argumentarse que el número de expertos en toma de decisiones que participó fue relativamente pequeño. No obstante, los comités de evaluación de medicamentos tampoco están compuestos por un número elevado de evaluadores con responsabilidad en la toma de decisiones.

Este es el primer estudio que utiliza la metodología MCDA para evaluar la contribución de valor del TAR en España. Se necesitaría de investigación adicional en el futuro para incrementar el uso de la metodología MCDA para la toma de decisiones sanitarias.

Desde el punto de vista de la sociedad española, CAB+RPV AP proporciona una contribución de valor añadido al manejo del VIH-1, en comparación con las alternativas actuales de RCU oral diarios. Los expertos valoraron positivamente los RPP y el beneficio terapéutico de CAB+RPV AP, considerando que el beneficio esperado en la adherencia y los problemas relacionados con el estigma produciría una mejora en calidad de vida. La metodología MCDA reflexiva ha demostrado ser una herramienta útil

para resaltar los beneficios adicionales producidos por el primer TAR AP inyectable cada dos meses, con el fin de informar la toma de decisiones.

## Financiación

Este estudio ha sido financiado por ViiV Healthcare (número de estudio #214462).

## Conflicto de intereses

Laura Amanda Vallejo-Aparicio es empleada de GSK y posee acciones del grupo de empresas GSK. Beatriz Hernández-Novoa es empleada de ViiV Healthcare y posee acciones de del grupo de empresas GSK. Miguel Ángel Calleja-Hernández y José Manuel Martínez-Sesmero recibieron honorarios por su participación en el estudio. Xavier Badia es empleado de Omakase Consulting. Omakase Consulting recibió financiación de ViiV Healthcare para realizar este estudio.

## Presentación en congresos

XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Virtual; del 5 al 11 de junio de 2021.

## Aportación a la literatura científica

Este es el primer estudio que utiliza la metodología de análisis de decisión multicriterio para evaluar la contribución de valor al tratamiento antirretroviral en España, analizando la introducción de cabotegravir + rilpivirina, el primer tratamiento antirretroviral inyectable de acción prolongada, en el Sistema Nacional de Salud.

Los resultados obtenidos pueden ser relevantes y de utilidad para informar la toma de decisiones sanitarias en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana 1 candidatos a recibir tratamiento antirretroviral.

## Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA

Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA: Agustín Rivero, Antonia Alberta Estévez, Antonio Antela, Antonio Rivero, Boi Ruiz, Carlos Folgueras, Carlos Mur, Daniel Podzameczer, Diego García, Elena Casaus, Emilio Monte, Emma Fernández, Jordi Puig, Jorge Garrido, José Luis Trillo, Juan Miguel Castro, Laura Labajo, Manel Fontanet, Margarita Ramírez, María del Mar Masiá, María Eugenia Negredo, María José Fuster, Marisa Montes, Marta Pastor, Michael Meulbroek, Mireia Santacreu, Pedro Gómez, Pere Ventanyol, Ramón Espacio, Santiago Moreno y Sofía Huete.

## Bibliografía

- Del Amo J, Pérez-Molina JA. Introducción. La infección por VIH en España: situación actual y propuestas frente a los nuevos desafíos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36 Suppl 1:1-2. DOI: 10.1016/S0213-005X(18)30238-6
- Unidad de vigilancia del VIH, ITS y hepatitis. Actualización del Continuo de Atención del VIH en España, 2017-2019. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III/Plan Nacional sobre el Sida. Dirección General de Salud Pública; 2020 [consultado 16/04/2021]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/vigilancia/ESTIMACION\\_DEL\\_CONTINUO\\_DE\\_ATENCION\\_DEL\\_VIH\\_EN\\_ESPANA\\_Nov2020.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/vigilancia/ESTIMACION_DEL_CONTINUO_DE_ATENCION_DEL_VIH_EN_ESPANA_Nov2020.pdf)
- Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. D. G. de Salud Pública/Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII [consultado 16/04/2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>
- Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11:492-500. DOI: 10.1097/COH.0000000000000298
- Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, Crane HM, Obel N, Gill MJ, *et al.* Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4:e349-e56.6. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Van der Valk M, Geerlings SE, *et al.* Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1787-97. DOI: 10.1093/cid/ciu701
- Althoff KN, Smit M, Reiss P, Justice AC. HIV and ageing: improving quantity and quality of life. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11:527-36. DOI: 10.1097/COH.0000000000000305
- Libman H. Will you still treat me when I'm 64? Care of the older adult with HIV infection. *Top Antivir Med.* 2015;23:97-103.
- Gimeno-Gracia M, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Robustillo-Cortés MDLA, Morillo-Verdugo R. Prevalence of polypharmacy and pharmacotherapy complexity in elderly people living with HIV in Spain. POINT study. *Farm Hosp.* 2020;44(4):127-34. DOI: 10.7399/fh.11367
- Gesida, Ministerio de Sanidad. Gesida/National Plan on AIDS Consensus Document regarding antiretroviral treatment in adults infected with the human immunodeficiency virus. Madrid; 2020 [consultado 16/04/2021]. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR\\_GUIA\\_GESIDA\\_2020\\_COMPLETA\\_Julio.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf)
- Rial-Crestelo D, Pinto-Martínez A, Pulido F. Cabotegravir and rilpivirine for the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18:393-404. DOI: 10.1080/14787210.2020.1736561
- European Medicines Agency. VOCABRIA authorisation details [consultado 16/04/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vocabria#authorisation-details-section>
- Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multi-

- criteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Making*. 2012;32:376-88. DOI: 10.1177/0272989X11416870
14. Goetghebuer MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking – the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:270. DOI: 10.1186/1472-6963-8-270
  15. Hernández C, Blázquez A, Gil A, Badia X. Relative value of Evidem MCDA framework for reflective drug evaluation among therapeutic positioning report evaluators from the Spanish Agency of Medicine. *Value Health*. 2017;20:A669. DOI: 10.1016/j.jval.2017.08.1806
  16. Roldán ÚB, Badia X, Marcos-Rodríguez JA, De la Cruz-Merino L, Gómez-González J, Melcón-de Dios A, et al. Multi-criteria decision analysis as a decision-support tool for drug evaluation: a pilot study in a pharmacy and therapeutics committee setting. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34:519-26. DOI: 10.1017/S0266462318000569
  17. Guarga I, Badia X, Obach M, Fontanet M, Prat A, Vallano A, et al. Implementing reflective multicriteria decision analysis (MCDA) to assess orphan drugs value in the Catalan Health Service [CatSalut]. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:157. DOI: 10.1186/s13023-019-1121-6
  18. Ministerio de Sanidad [Internet]. HIV and AIDS: Strategic plan [consultado 16/04/2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/planNaSida/home.htm>
  19. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020;382:1112-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1904398
  20. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet*. 2021;396(10267):1994-2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0
  21. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1124-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1909512
  22. Murray M, Antela A, Mills A, Huang J, Jäger H, Bernal E, et al. Patient-reported outcomes in ATLAS and FLAIR participants on long-acting regimens of cabotegravir and rilpivirine over 48 weeks. *AIDS Behav*. 2020;24:3533-44. DOI: 10.1007/s10461-020-02929-8
  23. Badia X, Gil A, Shepherd J. PHP169 - MCDA EVIDEM reference value framework for drug evaluation and decision making in Spain. *Value Health*. 2018;21(Suppl 3):S179.
  24. Morillo-Verdugo R, Polo R, Knobel H. Consensus document on enhancing medication adherence in patients with the human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy. *Farm Hosp*. 2020;44(4):163-73. DOI: 10.7399/fh.11441
  25. Adunlin G, Diaby V, Xiao H. Application of multi-criteria decision analysis in health care: a systematic review and bibliometric analysis. *Health Expect*. 2014;18(6):1894-905. DOI: 10.1111/hex.12287
  26. Gilbert-Perramón A, Betolaza J, March J, Espín J, Merino-Montero S, Gil A, et al. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA): common tools for different needs supporting healthcare decision making in Spain. *ISPOR 19th Annu Eur Congr Vienna*; 2016. DOI: 10.1017/S0266462317000149
  27. Álvarez-Román MT, Cuervo-Arango I, Pérez-Santamarina R, Poveda JL, Romero JA, Santamaría A, et al. Determining the Value Contribution of Efficizumab (Hemlibra®) for the Prophylaxis of Haemophilia A With Inhibitors in Spain by Multi-Criteria Decision Analysis. [Internet]. GRHTA 2019 [consultado 16/4/2021]. Disponible en: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/grhta/article/view/452> GRHTA. 2019; 6. DOI: 10.33393/grhta.2019.452
  28. Zozaya N, Martínez-Galdeano L, Alcalá B, Armario-Hita JC, Carmona C, Carrascosa JM, et al. Determining the value of two biologic drugs for chronic inflammatory skin diseases: results of a multi-criteria decision analysis. *BioDrugs*. 2018;32:281-91. DOI: 10.1007/s40259-018-0284-3
  29. Jiménez A, Ais A, Beaudet A, Gil A. Determining the value contribution of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Spain using reflective multi-criteria decision analysis (MCDA). *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):220. DOI: 10.1186/s13023-018-0966-4

## Material complementario

**Tabla 1.** Ensayos clínicos de fase III de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada y las siete alternativas de regímenes de comprimido único en pacientes con virus de la inmunodeficiencia suprimidos virológicamente

ClinicalTrials.gov N.º identificación (NCT)	Referencia
NCT02951052	Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. <i>N Engl J Med</i> . 2020;382:1112-23
NCT03299049	Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. <i>Lancet</i> . 2021;396(10267):1994-2005
NCT02938520	Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. <i>N Engl J Med</i> . 2020;382(12):1124-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1909512
NCT02105987	Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Correction: Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. <i>Antivir Ther</i> . 2017;22(5):459-60. DOI: 10.3851/IMP3192
NCT01815736	Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2016;16(1):43-52. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00348-5
NCT02269917	Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. <i>Lancet HIV</i> . 2018;5(1):e23-34.
NCT02345226	DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. <i>Lancet HIV</i> . 2017;4(5):e205-13. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30032-2
NCT02603120	Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial (published correction appears in <i>Lancet HIV</i> . 2018 Jun 22). <i>Lancet HIV</i> . 2018;5(7):e357-65. DOI: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4
NCT02429791 and NCT02422797	Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies (published correction appears in <i>Lancet</i> . 2018 Feb 1). <i>Lancet</i> . 2018;391(10123):839-49. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33095-7
NCT03446573	Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study (published online ahead of print, 2020 Jan 6). <i>Clin Infect Dis</i> . 2020;ciz1243. DOI: 10.1093/cid/ciz1243





ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Contribution of cabotegravir + rilpivirine long-acting for the treatment of HIV-1 infection

### Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1

Miguel Ángel Calleja-Hernández<sup>1</sup>, José Manuel Martínez-Sesmero<sup>2</sup>,  
Laura Amanda Vallejo-Aparicio<sup>3</sup>, Beatriz Hernández-Novoa<sup>4</sup>, Xavier Badia<sup>5</sup>,  
on behalf of the CAB+RPV AP MCDA study group

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Hospital Virgen Macarena, Sevilla. Spain. <sup>2</sup>Pharmacy Department, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. Spain. <sup>3</sup>Market Access Department, GSK, Tres Cantos (Madrid). Spain. <sup>4</sup>Medical Affairs Manager, ViiV Healthcare Spain, Tres Cantos (Madrid). Spain. <sup>5</sup>Omakase Consulting S.L., Barcelona. Spain.

**Author of correspondence**

Miguel Ángel Calleja Hernández  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Virgen Macarena  
Dr. Fedriani, 3  
41009 Sevilla. Spain.

Email:  
mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es

Received 27 September 2021;  
Accepted 16 February 2022.  
Early Access date (06/25/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11845

**How to cite this paper**

Calleja-Hernández MA, Martínez-Sesmero JM, Vallejo-Aparicio LA, Hernández-Novoa B, Badia X, on behalf of the CAB+RPV AP MCDA study group. Contribution of cabotegravir + rilpivirine long-acting for the treatment of HIV-1 infection. Farm Hosp. 2022;46(4):208-14.

**Abstract**

**Objective:** To determine the value contribution of cabotegravir + rilpivirine, the first injectable every two months long-acting antiretroviral regimen, using multi-criteria decision analysis.

**Method:** The study was developed in two phases. After a small pilot, a field work study with a larger number of multidisciplinary experts was carried out. Seven single-tablet regimens, currently recommended by the GeSIDA guidelines, were selected as comparators. EVIDEM methodology was followed, with a framework composed by 12 quantitative and 5 contextual criteria. Mean and standard deviations were calculated for quantitative criteria (1 to 5 scale; comparative criteria -5 to +5), whereas qualitative criteria were analyzed as percentages of experts that considered a positive, neutral or negative impact for the National Health System.

**Results:** 35 experts participated in the study. Human immunodeficiency virus-1 infection was considered severe (mean  $\pm$  standard deviation:  $3.0 \pm 1.0$ ), with moderate size of affected population ( $2.7 \pm 1.2$ ) and unmet needs ( $2.8 \pm 1.0$ ). Minimal differences were found in comparative efficacy/effectiveness ( $0.1 \pm 0.5$ ), safety/tolerability ( $-0.5 \pm 0.7$ ), and cost criteria: cost of the intervention ( $0.5 \pm 2.0$ ), other medical costs ( $0.2 \pm 1.8$ ) and non-medical/indirect costs ( $0.5 \pm 1.6$ ). Experts perceived an improvement with cabotegravir + rilpivirine long-acting, compared

**Resumen**

**Objetivo:** Determinar la contribución de valor de cabotegravir + rilpivirina, el primer tratamiento antirretroviral inyectable de acción prolongada, utilizando metodología de análisis de decisión multicriterio.

**Método:** El estudio se desarrolló en dos fases: una prueba piloto y una fase de extensión, con un grupo multidisciplinar más grande. Se seleccionaron siete regímenes de comprimido único orales diarios recomendados en las guías GeSIDA como comparadores. Se utilizó el marco EVIDEM, compuesto por 12 criterios cuantitativos y 5 contextuales. Los criterios cuantitativos se analizaron calculando la media y desviación estándar, y los cualitativos se analizaron mediante el porcentaje de expertos que consideraron el impacto positivo, neutro o negativo para el Sistema Nacional de Salud.

**Resultados:** Un total de 35 expertos participaron en el estudio. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana 1 se consideró grave (media  $\pm$  desviación estándar:  $3,0 \pm 1,0$ ), con un tamaño de población afectada ( $2,7 \pm 1,2$ ) y unas necesidades no cubiertas ( $2,8 \pm 1,0$ ) moderadas. Las diferencias fueron mínimas en los criterios comparativos de eficacia/efectividad ( $0,1 \pm 0,5$ ), seguridad/tolerabilidad ( $-0,5 \pm 0,7$ ) y coste: coste del tratamiento ( $0,5 \pm 2,0$ ), otros costes médicos ( $0,2 \pm 1,8$ ) y costes no-médicos/indirectos ( $0,5 \pm 1,6$ ). Los expertos observaron una

**KEYWORDS**

HIV; Anti-HIV Agents; HIV-1/drug effects; Cabotegravir; Rilpivirine; Decision Support Techniques.

**PALABRAS CLAVE**

VIH; Agentes anti-VIH; VIH-1/efectos del tratamiento; Cabotegravir; Rilpivirina; Técnicas de apoyo a la toma de decisiones.



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

to current daily oral single-tablet regimens, in patient-reported outcomes ( $2.7 \pm 1.4$ ). Therapeutic benefit of the long-acting regimen was considered moderate-to-high ( $3.5 \pm 1.2$ ). Experts considered the evidence provided by cabotegravir + rilpivirine long-acting robust ( $4.3 \pm 0.8$ ), with elevated consensus on its future recommendation in guidelines ( $3.2 \pm 1.0$ ). In contextual criteria, most experts considered positive the impact on population priorities and access (91%), common goal and specific interests (63%) and political, historical, and cultural context criteria (60%). Impact was neutral in system capacity and appropriate use (40%), and opportunity costs and affordability criteria (51%). Result of the weighted global value contribution of cabotegravir + rilpivirine long-acting was 0.34 (-1 to +1 scale), with Patient Reported Outcomes comparative criterion bringing the highest added value.

**Conclusions:** Cabotegravir + rilpivirine long-acting provides added value contribution to human immunodeficiency virus-1 management in Spain compared to daily oral single-tablet regimens. Patient Reported Outcomes and therapeutic benefit of cabotegravir + rilpivirine long-acting were highly valued by experts, as the expected benefit in adherence and stigma-related issues would improve overall quality of life for people living with human immunodeficiency virus-1.

## Introduction

The significance and the consequences of living with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) remain serious public health problems in Spain<sup>1</sup>. According to the latest estimates, 151,387 people in our country live with HIV<sup>2</sup>, and the annual incidence of new HIV diagnoses has remained above 3,500 cases in the last 10 years<sup>3</sup>.

As a result of the advances in antiretroviral treatments (ARTs), HIV has become a chronic disease, with the life expectancy of people living with HIV (PLHIV/PLHIV) nearing that of the general population<sup>4,5</sup>. Consequently, PLHIV are also at a higher risk of experiencing age-related comorbidities<sup>6,7</sup>. Clinical management of HIV-1 infection should therefore not focus solely on virologic suppression but also on the management of comorbidities (e.g., hypertension, myocardial infarction or impaired renal function), the use of concomitant treatments (including long-term drug-drug interactions), treatment-related toxicity and the increasing the patients' quality of life<sup>6,9</sup>.

Current recommendations of the GeSIDA guidelines regarding ART in Spain are mainly based on once-daily single-tablet oral regimens (STRs)<sup>10</sup>. Currently, ART constitutes a chronic lifelong treatment, and innovative antiretroviral drugs with less frequent dosing regimens and alternative routes of administration, such as injectables, offer these patients novel therapeutic options with the potential to exert a positive impact on convenience and quality of life<sup>11</sup>.

Cabotegravir + rilpivirine long-acting (CAB+RPV LA) is an innovative ART that has recently been approved in Europe for the treatment of virologically suppressed adults, being the first long-acting injectable every two months for PLHIV<sup>12</sup>.

The purpose of this study was to determine the value contribution of the long-acting CAB+RPV regimen as compared with once-daily oral SRTs currently recommended in Spain, using multiple-criteria decision analysis (MCDA). MCDA is a healthcare decision-making support tool that makes it possible for the assessment of new drugs to go beyond the classical efficacy, safety and cost criteria<sup>13</sup>.

## Methods

The present study used the reflective MCDA EVIDEM methodology<sup>14</sup>, validated by different studies, to determine the value contribution of medications and decision-making processes in Spain<sup>15-17</sup>. The EVIDEM framework is meant to encourage a reflective and structured multidisciplinary discussion through a set of quantitative and qualitative criteria that underpin the ethical foundations of any decision-making process. It is structured into five quantitative domains with 12 criteria, and 2 contextual domains with 5 criteria (Table 1).

Direct comparisons with the treatment cost criteria were not possible as CAB+RPV long-acting regimen had not been approved in Spain at the time the study was carried out, which means that its cost was not available. Instead, a calculation was made of the mean price of the different thera-

peutic alternatives, and experts were asked whether the price reference for CAB+RPV long-acting regimen should be at a higher, lower or similar level to those of the alternatives. The experts consequently rated the treatment cost on the basis of the selected hypothetical price reference.

The value contribution of CAB+RPV long-acting was determined in comparison seven daily oral SRTs currently recommended in Spain by the GeSIDA guidelines as the latter are widely used regimens known for promoting therapeutic adherence and quality of life. These regimens were: dolutegravir/abacavir/lamivudine, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide, darunavir/cobicistat + emtricitabine/tenofovir alafenamide, rilpivirine/emtricitabine/tenofovir alafenamide, bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide, and experts were asked whether the price reference for CAB+RPV long-acting regimen should be at a higher, lower or similar level to those of the alternatives. The experts consequently rated the treatment cost on the basis of the selected hypothetical price reference.

**Conclusions:** Cabotegravir + rilpivirine long-acting provides added value contribution to human immunodeficiency virus-1 management in Spain compared to daily oral single-tablet regimens. Patient Reported Outcomes and therapeutic benefit of cabotegravir + rilpivirine long-acting were highly valued by experts, as the expected benefit in adherence and stigma-related issues would improve overall quality of life for people living with human immunodeficiency virus-1.

peutic alternatives, and experts were asked whether the price reference for CAB+RPV long-acting regimen should be at a higher, lower or similar level to those of the alternatives. The experts consequently rated the treatment cost on the basis of the selected hypothetical price reference.

The value contribution of CAB+RPV long-acting was determined in comparison seven daily oral SRTs currently recommended in Spain by the GeSIDA guidelines as the latter are widely used regimens known for promoting therapeutic adherence and quality of life. These regimens were: dolutegravir/abacavir/lamivudine, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide, darunavir/cobicistat + emtricitabine/tenofovir alafenamide, rilpivirine/emtricitabine/tenofovir alafenamide, bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide, and experts were asked whether the price reference for CAB+RPV long-acting regimen should be at a higher, lower or similar level to those of the alternatives. The experts consequently rated the treatment cost on the basis of the selected hypothetical price reference.

**Table 1.** Criteria under the MCDA EVIDEM framework examined in this study

Quantitative criteria of the MCDA EVIDEM framework
<b>Domain: Impact of the disease</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Severity of the disease</li> <li>Size of the population affected</li> <li>Unmet needs</li> </ul>
<b>Domain: Comparative results of the intervention</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacy/effectiveness comparison</li> <li>Safety/tolerability comparison</li> <li>Patient-reported health status comparison/Patient-reported outcomes (PROs)</li> </ul>
<b>Domain: Type of benefit of the intervention</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Type of therapeutic benefit</li> </ul>
<b>Domain: Economic consequences of the intervention</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cost-consequence comparison: Cost of treatment</li> <li>Cost-consequence comparison: Other medical costs</li> <li>Cost-consequence comparison: Non-medical/indirect costs</li> </ul>
<b>Domain: Understanding about the intervention</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quality of evidence</li> <li>Consensus among experts/Clinical guidelines</li> </ul>
Contextual criteria of the MCDA EVIDEM framework
<b>Domain: Regulatory context</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Population Access priorities</li> <li>Common objective and specific interests</li> </ul>
<b>Domain: Feasibility</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>System capacity and appropriate use of the intervention</li> <li>Opportunity costs and affordability</li> <li>Political, historical and cultural context</li> </ul>

citabine/tenofovir alafenamide, dolutegravir/rilpivirine and dolutegravir/lamivudine<sup>10</sup>.

A review of the literature was carried out using the EVIDEM methodology so as to compile relevant information for each one of the criteria included in the framework, creating an evidence matrix.

The evidence was obtained from biomedical databases (PubMed/Medline), the GeSIDA guidelines<sup>10</sup>, nationwide and regional HIV/AIDS strategic plans<sup>19</sup>, and the HIV Monitoring Unit of the Spanish Health Ministry<sup>2,3</sup>. Clinical data was obtained from phase III clinical trials on CAB+RPV long-acting regimen<sup>19,22</sup> and on the seven alternative STRs, in virologically suppressed PLHIV (included as supplementary material), from the SmPCs and European public assessment reports (EPARs) of the European Medicines Agency (EMA), and on the therapeutic positioning reports of the Spanish Medicines and Medical Devices Agency (AEMPS).

The study was made up of two phases. The first phase consisted in a pilot study with a limited number of experts who rated the evidence matrix and conducted a reflective debate on the methodology and the results obtained. This was followed by an extension phase where a larger group of experts rates the evidence matrix validated during the first phase. The feedback of a larger number of experts added robustness to the results.

The experts who participated in the two phases of the process made up a multidisciplinary group that comprised HIV specialists, hospital pharmacists, healthcare evaluators/managers, nurses and patient association representatives. The idea was to cover the widest possible spectrum of agents involved in the management of the disease and in the evaluation of medications from a social perspective. The panel was selected based on the individual's experience.

The expert panel rated the MCDA evidence matrix based on the information presented to them. Scores for non-comparative criteria could range between 0 and +5, and between -5 and +5 for comparative criteria. Contextual criteria were evaluated depending on whether they exerted a positive, neutral or negative impact on the Spanish Health System.

A two-way ANOVA test was carried out to analyze the differences between the scores assigned in the two phases of the study. All the quantitative criteria were included in the analysis, except for the intervention cost (given that the score was contingent on a qualitative assessment). The Šidák test for multiple comparisons was performed to evaluate the differences in the mean scores assigned to each criterion in the two phases.

The scores of the quantitative criteria were presented as mean, standard deviation (SD) and range. The results of the seven comparisons was reflected under the comparative results domain; the mean value was also calculated.

The value contribution of CAB+RPV long-acting regimen was determined based on the weighting of the scores assigned by 98 Spanish regional evaluators<sup>23</sup>. The value contribution was calculated by multiplying the weighting by standardized scores. The overall value contribution of CAB+RPV long-acting regimen was obtained by adding up the individual value contribution of each quantitative criterion.

The scores of the qualitative criteria were shown on a numerical scale. They ranged from -1, 0 to +1 when the impact was considered negative, neutral or positive, respectively, and the results were adjusted so that they could be presented in terms of the percentage of experts who favored each option.

**Results**

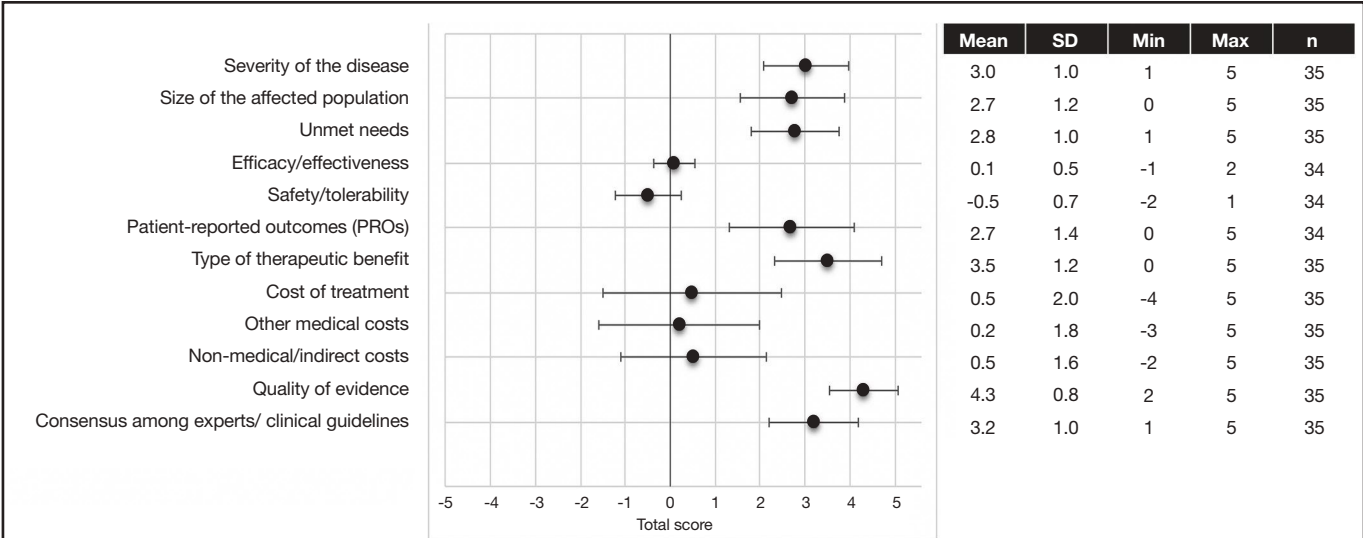
The scores obtained in the two phases of the study were first analyzed separately and were subsequently grouped together for the final analysis, as no statistically significant differences were found between the mean scores of the two phases for any of the criteria analyzed (two-way ANOVA test:  $p > 0.05$ ; Šidák test:  $p > 0.05$  for all the compared criteria).

A total of 35 experts participated in the study: 10 in the pilot phase and 25 in the extension phase. The final panel included 8 HIV specialists, 6 hospital pharmacists, 6 healthcare evaluators/managers, 8 nurses and 7 patient association representatives. In the second phase, one of the experts (patient representative) preferred not to assign points under the comparative results due to their lack of experience in evaluating clinical data.

The results are shown in Figure 1. HIV-1 infection is still considered as a severe condition (mean  $\pm$  SD:  $3.0 \pm 1.0$ ), as it still requires chronic treatment and PLHIV usually develop more comorbidities than the general population. The size of the affected population ( $2.7 \pm 1.0$ ) and the number of unmet needs ( $2.8 \pm 1.0$ ) were considered of moderate significance, mainly due to the lack of a curative treatment and the sizable number of problems faced by patients, including the social stigma and the neglect of their mental and emotional health problems.

When making a comparison with the seven once-daily oral SRT alternatives, experts perceived the efficacy/effectiveness of the long-acting CAB+RPV regimen as non-inferior ( $0.1 \pm 0.5$ ). Scores for safety/tolerability, though similar, were somewhat lower ( $-0.5 \pm 0.7$ ) due to the presence of advance reactions at the injection site. In the experts' opinion, CAB+RPV long-acting regimen presented with a superior patient-reported outcome (PRO) profile than the seven oral STR alternatives ( $2.7 \pm 1.4$ ). These results were based on the patients' preference for the long-acting CAB+RPV regimen and their higher level of satisfaction with it. Experts believed that, in

**Figure 1.** Scoring of the quantitative criteria associated to CAB+RPV long-acting regimen as compared with the seven daily oral STR alternatives.



Max: maximum; Min: minimum; n: number of participants; PROs: patient-reported outcomes; SD: standard deviation.

spite of the bias induced by the fact that the treatment preference and satisfaction data were gathered from patients included in the clinical trial, those were important aspects that could favor the prescription of CAB+RPV long-acting regimen.

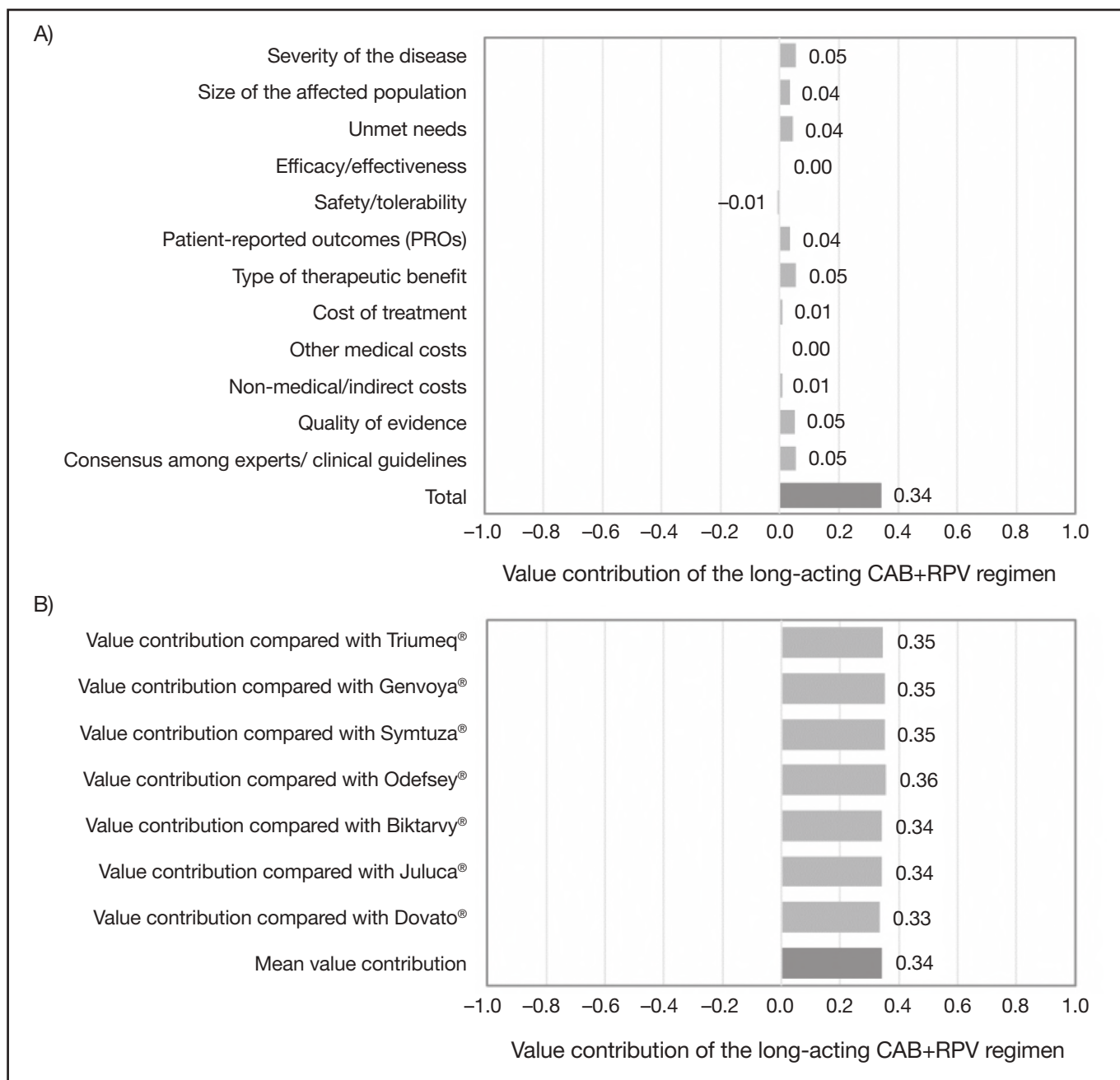
Experts considered that the introduction of CAB+RPV long-acting regimen could have a neutral effect on the cost of treatment as compared with the seven oral STR alternatives ( $0.5 \pm 2.0$ ). The impact of CAB+RPV long-acting regimen on the other medical cost and medical/indirect cost criteria was also neutral ( $0.2 \pm 1.8$  and  $0.5 \pm 1.6$ , respectively).

Experts considered that the potential therapeutic benefit was moderate-high ( $3.3 \pm 1.2$ ), particularly in patients with low levels of adherence or who can be highly affected by the stigma associated with HIV. The quality of the available evidence on CAB+RPV long-acting regimen was considered

high, as was that of the seven daily oral STR alternatives ( $4.3 \pm 0.8$ ), there being a high level of consensus that CAB+RPV long-acting regimen will be recommended by the Spanish clinical guidelines ( $3.2 \pm 1.0$ ).

The scores assigned to the different criteria were weighted in order to estimate the overall value contribution of CAB+RPV long-acting regimen as compared with the seven daily oral STR alternatives (Figure 2A). The result was 0.34 (scale ranging from -1 to +1). As regards the disease criteria, the greatest overall value contributions were made by severity of the disease, the type of therapeutic benefit obtained, and the experts/clinical guidelines consensus, with a score of 0.05 each. For the comparative criteria, added value was centered on PROs, with a score of 0.04. The value contribution of CAB+RPV long-acting regimen as compared with each individual STR was similar to its overall contribution (Figure 2B).

**Figure 2.** Value contribution of CAB+RPV long-acting regimen based on quantitative criteria. A) Overall weighted value contribution of the long-acting CAB+RPV regimen as compared with the seven alternative STRs. B) Individual weighted value contribution of the long-acting CAB+RPV regimen as compared each one of the seven alternative STRs.



As far as the contextual criteria are concerned (Figure 3), 91% of experts thought that CAB+RPV long-acting regimen was aligned with the interests and objectives of the Spanish Health System as it could contribute to reducing the stigma and discrimination associated with HIV, improving the privacy of some patients, and promoting therapeutic adherence. Most experts (63%) also agreed that no significant obstacles were likely to hinder PLHIV's access to treatment with CAB+RPV long-acting regimen.

The majority of experts considered that the Spanish Health System was prepared to implement the long-acting CAB+RPV regimen and ensure its appropriate use. The new regimen's impact was deemed positive by 34% of respondents and as neutral by 40%. They also agreed that no significant opportunity costs or affordability impacts were likely (51% anticipated a neutral impact) and that the political, historical and cultural would have a positive impact on the incorporation of CAB+RPV long-acting regimen, as the measures geared towards improving the health services offered to PLHIV enjoyed the required institutional and political support (60% positive impact).

**Discussion**

The purpose of this study was to determine the value contribution of CAB+RPV long-acting regimen, the first every two months long-acting injectable treatment, as compared with oral single-tablet antiretroviral regimens currently recommended for the treatment of HIV-1 in Spain, through a reflective MCDA carried out by a multidisciplinary expert panel. An extension phase with a greater number of experts was added to increase the reliability (test-retest approach) and robustness of the results. No statistically significant differences were found in any of the criteria analyzed and the experts' reflections were consistent across the two phases. The reflective MCDA debate during the pilot phase provided essential information to better understand and discuss the results obtained. This allowed a holistic determination of the value of CAB+RPV long-acting regimen against the specific background of its role in the Spanish context.

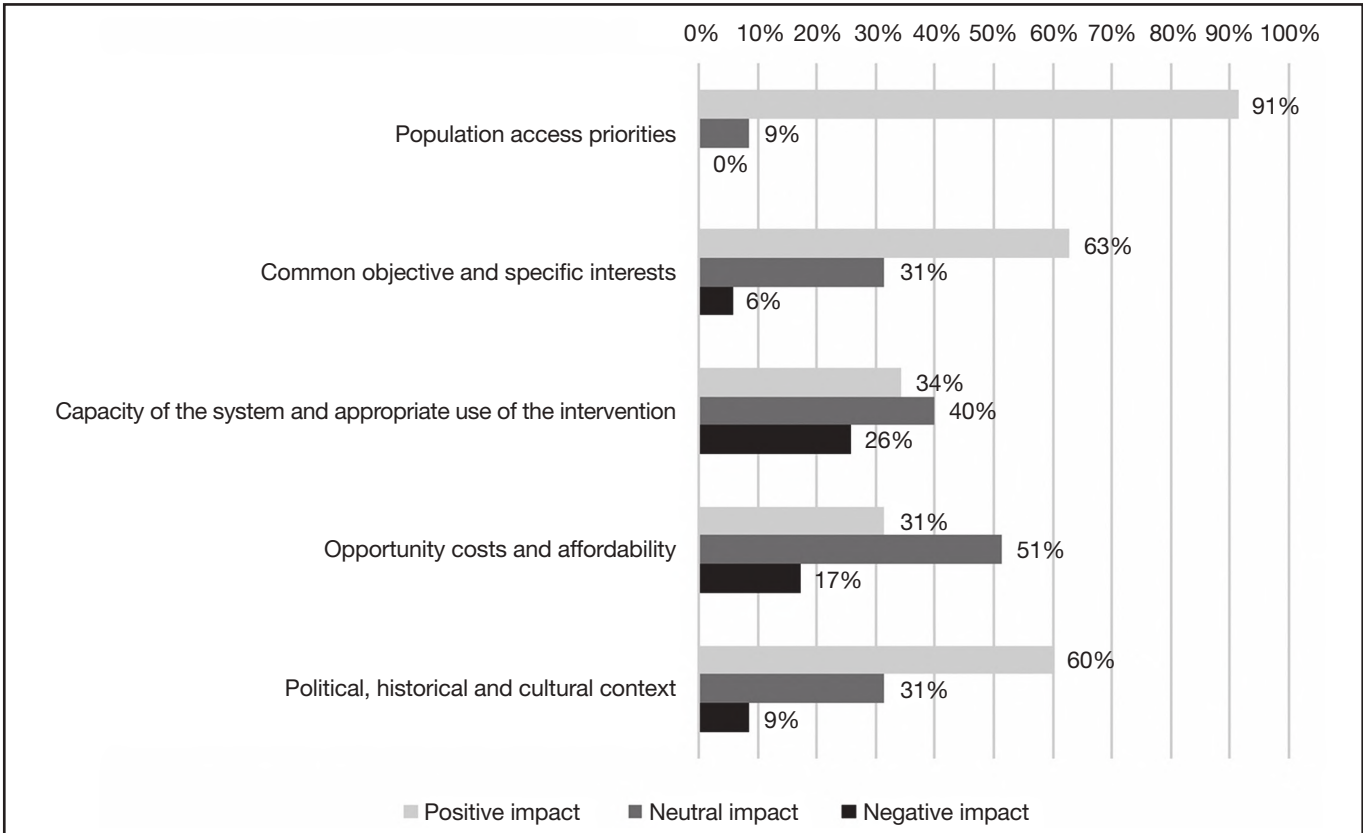
A wide-ranging expert panel, which included the main actors involved in the management of HIV and in the social-based evaluation of medi-

cation regimes, found that CAB+RPV long-acting regimen would make a valuable contribution to the treatment of HIV-1, as compared with the oral STR alternatives recommended in Spain. The criteria that made the greatest contribution to the overall value of CAB+RPV long-acting regimen were PROs, with the patients' preference for the long-acting injectable regimen vs. the daily oral treatment, and their satisfaction with the CAB+RPV treatment demonstrated in clinical trials constituting two aspects likely to improve the patients' quality of life. Durante the reflective debate, some experts mentioned that the preference and satisfaction results included in the evidence matrix could have been biased in favor of the long-acting regimen as they came from data obtained during the clinical development of the long-acting CAB+RPV treatment<sup>19,22</sup>. However, it must be taken into consideration that patient preference could also be the main reason for prescribing CAB+RPV long-acting regimen once it becomes available<sup>11</sup>.

The outcomes of the efficacy/effectiveness, safety/tolerability and cost criteria showed a limited contribution to the overall value, suggesting a high degree of similarity between CAB+RPV long-acting regimen and the seven oral STR alternatives for these criteria. Safety/tolerability comparisons obtained slightly lower scores given the risk of injection site reactions, which are inherent in intramuscular injections and are therefore not observed or reported with the oral STR alternatives. The experts recognized that those adverse events were mild and resolved within days. Although there is at present no single method capable of measuring therapeutic adherence, making it necessary to resort to a combination of different techniques with an individualized and multidisciplinary approach<sup>24</sup>, the experts pointed out that CAB+RPV long-acting regimen had the potential to improve PLHIV's therapeutic adherence.

As regards the contextual criteria, the experts considered that treatment of HIV-1 with CAB+RPV long-acting regimen was aligned with the priorities of the Spanish Health System and that no significant barriers were to be expected in terms of patients being able to access the new therapy. Most experts considered that hospitals in the Spanish Health System would be capable of managing the drug correctly and that having an alternative ART with an innovative administration route would be positive for all patients.

**Figure 3.** Results of CAB+RPV long-acting regimen in the contextual criteria.





In Spain, the evaluation of the value contribution of treatments is still largely based on efficacy, safety and cost criteria<sup>23</sup>, although the use of MCDA in healthcare decision-making has increased in the past few years<sup>25</sup>. Spanish evaluators and decision-makers have already expressed that the use of MCDA frameworks can be an effective way of evaluating medications and making therapeutic decisions<sup>26</sup>. For example, Guarga *et al.* developed an MCDA framework to determine the value of orphan drugs in Catalonia's Health System<sup>17</sup>. Álvarez-Román *et al.*, for their part, et about determining the value contribution of emicizumab to the treatment of hemophilia A<sup>27</sup> and Zozaya *et al.* sought to establish the value of two biological drugs in the treatment of chronic inflammatory conditions of the skin<sup>28</sup>. The main limitation of these studies was the reduced number of experts who participated in the drug evaluation process. Jiménez *et al.* overcame this limitation by increasing the number of participating experts by adding a second online stage<sup>29</sup>. Conversely, the present study involved a 35-strong multidisciplinary expert panel, following a test-retest approach that made the results obtained more reliable and robust.

This study is however not free of limitations. Firstly, the risk of bias in the process used to select the members of the expert panel cannot be excluded, although strict recruitment and participation criteria were defined. Moreover, the consistency of the results of the two phases of the study would seem to preclude the possibility that the results might have been different with a different expert panel. Another limitation was that the price of CAB+RPV long-acting treatment was unknown at the time the study was carried out. To minimize the impact of this limitation, experts were asked to provide a price range using the mean cost of the seven daily oral STRs as a reference so that they could respond to the criterion relative to the cost of treatment based on their previous response. This means that no significant changes are likely to occur in this criterion once the price is available. Lastly, despite the study involved a larger expert panel than other studies, it could be argued that the number of participating decision-making experts was relatively small. Nonetheless, drug evaluation committees are generally not made up of a high number of evaluators with decision-making responsibilities.

This is the first study to use the MCDA methodology to evaluate the value contribution of CAB+RPV long-acting ART in Spain. Further studies will have to be carried out to extend the use of the MCDA methodology to healthcare decision-making.

From the point of view of Spanish society, CAB+RPV long-acting regimen is regarded as an asset for the management of HIV-1 as compared with its once-daily oral STR alternatives. Experts were positive about the PROs and the therapeutic benefits provided by CAB+RPV long-acting regimen, considering that the benefit expected in terms of therapeutic adherence and the problems related to the stigma of the disease would result in an

improvement in the patients' quality of life. The reflective MCDA methodology has shown itself as a useful tool for highlighting the additional benefits contributed by the first q2m long-acting injectable ART, thereby allowing a more effective decision-making process.

## Funding

This study was funded by ViiV Healthcare (study number #214462).

## Conflict of interest

Laura Amanda Vallejo-Aparicio is employee of and own shares of the GSK Group. Beatriz Hernández-Novoa is employee of and owns shares of ViiV Healthcare. Miguel Ángel Calleja-Hernández and José Manuel Martínez-Sesmero received honoraria for their participation in the study. Xavier Badia is a employee of Omakase Consulting. Omakase Consulting received funds from ViiV Healthcare for the performance of this study.

## Presentation at congresses

24th National Congress of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Online; 5 to 11 June 2021.

## Contribution to the scientific literature

This is the first study to use multiple-criteria decision analysis to evaluate the contribution made by the introduction of cabotegravir + rilpivirine, the first long-acting injectable antiretroviral treatment authorized by the Spanish Health System, to antiretroviral treatment in Spain.

We believe the results obtained can be considered significant and may constitute a decision-making tool when treating human immunodeficiency virus-1 patients who are candidates for antiretroviral treatment.

## CAB+RPV AP MCDA study group

CAB+RPV AP MCDA study group: Agustín Rivero, Antonia Alberta Estévez, Antonio Antela, Antonio Rivero, Boi Ruiz, Carlos Folgueras, Carlos Mur, Daniel Podzamczar, Diego García, Elena Casaus, Emilio Monte, Emma Fernández, Jordi Puig, Jorge Garrido, José Luis Trillo, Juan Miguel Castro, Laura Labajo, Manel Fontanet, Margarita Ramírez, María del Mar Masiá, María Eugenia Negredo, María José Fuster, Marisa Montes, Marta Pastor, Michael Meulbroek, Mireia Santacreu, Pedro Gómez, Pere Ventanyol, Ramón Espacio, Santiago Moreno and Sofía Huete.

## Bibliography

- Del Amo J, Pérez-Molina JA. Introducción. La infección por VIH en España: situación actual y propuestas frente a los nuevos desafíos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36 Suppl 1:1-2. DOI: 10.1016/S0213-005X(18)30238-6
- Unidad de vigilancia del VIH, ITS y hepatitis. Actualización del Continuo de Atención del VIH en España, 2017-2019. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III/Plan Nacional sobre el Sida. Dirección General de Salud Pública; 2020 [accessed 04/16/2021]. Available at: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/ESTIMACION\\_DEL\\_CONTINUO\\_DE\\_ATENCION\\_DEL\\_VIH\\_EN\\_ESPAÑA\\_Nov2020.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/ESTIMACION_DEL_CONTINUO_DE_ATENCION_DEL_VIH_EN_ESPAÑA_Nov2020.pdf)
- Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019; Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. D. G. de Salud Pública/Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII [accessed 04/16/2021]. Available at: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>
- Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11:492-500. DOI: 10.1097/COH.0000000000000298
- Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, Crane HM, Obel N, Gill MJ, *et al.* Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4:e349-e56.6. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Van der Valk M, Geerlings SE, *et al.* Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1787-97. DOI: 10.1093/cid/ciu701
- Althoff KN, Smit M, Reiss P, Justice AC. HIV and ageing: improving quantity and quality of life. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11:527-36. DOI: 10.1097/COH.0000000000000305
- Libman H. Will you still treat me when I'm 64? Care of the older adult with HIV infection. *Top Antivir Med.* 2015;23:97-103.
- Gimeno-Gracia M, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Robustillo-Cortés MDLA, Morillo-Verdugo R. Prevalence of polypharmacy and pharmacotherapy complexity in elderly people living with HIV in Spain. POINT study. *Farm Hosp.* 2020;44(4):127-34. DOI: 10.7399/fh.11367
- Gesida, Ministerio de Sanidad. Gesida/National Plan on AIDS Consensus Document regarding antiretroviral treatment in adults infected with the human immunodeficiency virus. Madrid; 2020 [accessed 04/16/2021]. Available at: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR\\_GUIA\\_GESIDA\\_2020\\_COMPLETA\\_Julio.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf)
- Rial-Crestelo D, Pinto-Martínez A, Pulido F. Cabotegravir and rilpivirine for the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18:393-404. DOI: 10.1080/14787210.2020.1736561
- European Medicines Agency. VOCABRIA Authorisation details [accessed 04/16/2021]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vocabria/authorisation-details-section>
- Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multi-

- criteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Making*. 2012;32:376-88. DOI: 10.1177/0272989X11416870
14. Goetghebuer MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson IJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking – the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:270. DOI: 10.1186/1472-6963-8-270
  15. Hernández C, Blázquez A, Gil A, Badia X. Relative value of Evidem MCDA framework for reflective drug evaluation among therapeutic positioning report evaluators from the Spanish Agency of Medicine. *Value Health*. 2017;20:A669. DOI: 10.1016/j.jval.2017.08.1806
  16. Roldán ÚB, Badia X, Marcos-Rodríguez JA, De la Cruz-Merino L, Gómez-González J, Melcón-de Dios A, et al. Multi-criteria decision analysis as a decision-support tool for drug evaluation: a pilot study in a pharmacy and therapeutics committee setting. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34:519-26. DOI: 10.1017/S0266462318000569
  17. Guarga I, Badia X, Obach M, Fontanet M, Prat A, Vallano A, et al. Implementing reflective multicriteria decision analysis (MCDA) to assess orphan drugs value in the Catalan Health Service [CatSalut]. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:157. DOI: 10.1186/s13023-019-1121-6
  18. Ministerio de Sanidad [Internet]. HIV and AIDS: Strategic plan [accessed 04/16/2021]. Available at: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/planNalSida/home.htm>
  19. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020;382:1112-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1904398
  20. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet*. 2021;396(10267):1994-2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0
  21. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1124-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1909512
  22. Murray M, Antela A, Mills A, Huang J, Jäger H, Bernal E, et al. Patient-reported outcomes in ATLAS and FLAIR participants on long-acting regimens of cabotegravir and rilpivirine over 48 weeks. *AIDS Behav*. 2020;24:3533-44. DOI: 10.1007/s10461-020-02929-8
  23. Badia X, Gil A, Shepherd J. PHP169 - MCDA EVIDEM reference value framework for drug evaluation and decision making in Spain. *Value Health*. 2018;21(Suppl 3):S179.
  24. Morillo-Verdugo R, Polo R, Knobel H. Consensus document on enhancing medication adherence in patients with the human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy. *Farm Hosp*. 2020;44(4):163-73. DOI: 10.7399/fh.11441
  25. Adunlin G, Diaby V, Xiao H. Application of multi-criteria decision analysis in health care: a systematic review and bibliometric analysis. *Health Expect*. 2014;18(6):1894-905. DOI: 10.1111/hex.12287
  26. Gilbert-Perramón A, Betolaza J, March J, Espín J, Merino-Montero S, Gil A, et al. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA): common tools for different needs supporting healthcare decision making in Spain. *ISPOR 19th Annu Eur Congr Vienna*; 2016. DOI: 10.1017/S0266462317000149
  27. Álvarez-Román MT, Cuervo-Arango I, Pérez-Santamarina R, Poveda JL, Romero JA, Santamaría A, et al. Determining the Value Contribution of Efficizumab (Hemlibra®) for the Prophylaxis of Haemophilia A With Inhibitors in Spain by Multi-Criteria Decision Analysis. [Internet]. GRHTA 2019 [accessed 04/16/2021]. Available at: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/grhta/article/view/452> GRHTA. 2019; 6. DOI: 10.33393/grhta.2019.452
  28. Zozaya N, Martínez-Galdeano L, Alcalá B, Armario-Hita JC, Carmona C, Carrasco JM, et al. Determining the value of two biologic drugs for chronic inflammatory skin diseases: results of a multi-criteria decision analysis. *BioDrugs*. 2018;32:281-91. DOI: 10.1007/s40259-018-0284-3
  29. Jiménez A, Ais A, Beaudet A, Gil A. Determining the value contribution of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Spain using reflective multi-criteria decision analysis (MCDA). *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):220. DOI: 10.1186/s13023-018-0966-4

## Supplementary material

**Table 1.** Phase III clinical trials of CAB+RPV long-acting regimen and the seven alternative STRs in virologically suppressed HIV patients

ClinicalTrials.gov NCT number	Reference
NCT02951052	Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. <i>N Engl J Med</i> . 2020;382:1112-23
NCT03299049	Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. <i>Lancet</i> . 2021;396(10267):1994-2005
NCT02938520	Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. <i>N Engl J Med</i> . 2020;382(12):1124-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1909512
NCT02105987	Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Correction: Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. <i>Antivir Ther</i> . 2017;22(5):459-60. DOI: 10.3851/IMP3192
NCT01815736	Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2016;16(1):43-52. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00348-5
NCT02269917	Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. <i>Lancet HIV</i> . 2018;5(1):e23-34.
NCT02345226	DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. <i>Lancet HIV</i> . 2017;4(5):e205-13. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30032-2
NCT02603120	Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial (published correction appears in <i>Lancet HIV</i> . 2018 Jun 22). <i>Lancet HIV</i> . 2018;5(7):e357-65. DOI: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4
NCT02429791 and NCT02422797	Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies (published correction appears in <i>Lancet</i> . 2018 Feb 1). <i>Lancet</i> . 2018;391(10123):839-49. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33095-7
NCT03446573	Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study (published online ahead of print, 2020 Jan 6). <i>Clin Infect Dis</i> . 2020;ciz1243. DOI: 10.1093/cid/ciz1243



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

# La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente

## Patient-reported experience in lung and breast cancer through a patient journey

Ana Rosa Rubio<sup>1</sup>, María Mareque<sup>2</sup>, Javier Soto<sup>3</sup>, Miguel Ángel Casado<sup>2</sup>, Ruth Álvarez<sup>4</sup>, Jesús Andrade<sup>4</sup>, Carmen Esteban<sup>4</sup>, José Ignacio Chacón<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España. <sup>2</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España.

<sup>3</sup>Pfizer, Madrid, España. <sup>4</sup>Departamento de Oncología Médica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España.

## Autor para correspondencia

María Mareque  
Pharmacoeconomics & Outcomes  
Research Iberia (PORIB)  
Paseo Joaquín Rodrigo, 4-1  
28224 Pozuelo de Alarcón (Madrid).  
España.

Recibido el 23 de diciembre de 2021;  
aceptado el 2 de marzo de 2022.  
Early Access date (07/16/2022).  
DOI: 10.7399/fh.13191

### Cómo citar este trabajo

Rubio AR, Mareque M, Soto J, Casado MA, Álvarez R, Andrade J, et al. La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente. *Farm Hosp*. 2022;46(4):215-23.

## Resumen

**Objetivo:** Analizar la experiencia aportada por los pacientes con cáncer de mama y pulmón utilizando la metodología del recorrido del paciente en un hospital español.

**Método:** Se empleó un diseño mixto, con entrevistas a 16 profesionales sanitarios y 25 pacientes (método cualitativo), y un cuestionario basado en el indicador Net Promoter Score a 127 pacientes (método cuantitativo). Criterios de inclusión: pacientes oncológicos > 18 años tratados en el hospital entre febrero y mayo de 2019. Criterios de exclusión: pacientes pediátricos, en cuidados paliativos o que estaban hospitalizados en el momento del estudio.

**Resultados:** Se identificaron seis fases a partir de los datos obtenidos en el método cualitativo: mi vida antes del diagnóstico, descubrir, comenzar, tratamiento, seguimiento y mi vida hoy. En la fase mi vida antes del diagnóstico se estableció un nivel de experiencia funcional, ya que la vida cumplía las expectativas de los pacientes. En la fase de descubrir se observó que las expectativas de los pacientes se cumplían, aunque se encontraron varias experiencias satélite. En la fase comenzar, la experiencia tendió a ser negativa debido a los largos tiempos de espera y al estrés emocional y físico. La fase de tratamiento se consideró como una experiencia de nivel básico-deficiente, debido a los tiempos de espera y a la falta de apoyo institucional. La experiencia en la fase de seguimiento fue positiva respecto a las pruebas y las visitas, pero se observaron puntos críticos en los tiempos de espera. En la fase mi vida hoy se mencionó el esfuerzo realizado por

## Abstract

**Objective:** To analyse a patient journey based on the experience reported by breast and lung cancer patients at Spanish hospital.

**Method:** A mixed design was used, with interviews with 16 health professionals and 25 patients (qualitative method) and a Net Promoter Score questionnaire to 127 patients (quantitative method). Inclusion criteria: oncology patients > 18 years treated in hospital between February- May 2019. Exclusion criteria: paediatric patients, in palliative care or who were hospitalised at the time of the study.

**Results:** Six phases were identified from the data obtained in the qualitative method: my life before diagnosis; discovery; initiation; treatment; follow-up; and my current life. In the my life before diagnosis phase, a functional level of experience was established, as patients' lives met their expectations. In the discovery phase, patients' expectations were observed to be met, although several satellite experiences were found. In the initiation phase, the experience tended to be negative due to long waiting times and emotional and physical stress. The treatment phase was defined as a basic-poor experience, due to waiting times and lack of institutional support. The experience in the follow-up phase was positive in terms of tests and visits, but critical points were observed in waiting times. In the current phase, the effort made by health professionals to ensure the best possible treatment and care was mentioned. In terms of quantitative analysis, a positive score (46%) was obtained for the Net Promoter Score indicator, as 60% of patients were promoters, i.e. they were satisfied with the service offered by the hospital.

## PALABRAS CLAVE

Servicio de oncología; Atención centrada en el paciente; Recorrido del paciente; Experiencia reportada por el paciente; España.

## KEYWORDS

Oncology service; Patient-centered care; Journey patient; Patient reported experience; Spain.



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

los profesionales sanitarios para garantizar el mejor tratamiento y atención posibles. En cuanto al análisis cuantitativo, se obtuvo una puntuación positiva (46%) para el indicador Net Promoter Score, ya que el 60% de los pacientes pertenecían a la categoría de promotores, es decir, estaban satisfechos con el servicio ofrecido por el hospital.

**Conclusiones:** Este estudio permite conocer la experiencia de los pacientes oncológicos en las seis etapas principales de la enfermedad. Las fases más positivas fueron "mi vida antes del diagnóstico" y "seguimiento", mientras que las fases con tendencia negativa fueron "inicio" y "tratamiento" debido a los tiempos de espera y la carga emocional que suponen para el paciente.

## Introducción

El cáncer es un importante problema de salud pública y la segunda causa de muerte en el mundo, con una estimación de 9,6 millones de muertes durante el año 2020<sup>1</sup>, siendo el cáncer de pulmón, el cáncer de colon y el cáncer de mama las tres causas más comunes de muerte. Según la Organización Mundial de la Salud, 18,1 millones de personas en todo el mundo se vieron afectadas por el cáncer en 2018, y esta cifra podría alcanzar los 29,5 millones en 2040<sup>1,3</sup>.

En la actualidad, el cáncer está asociado a una importante carga clínica y económica para los sistemas sanitarios y para los pacientes y sus familias<sup>4,6</sup>. Además, debido al envejecimiento, al crecimiento de la población y a los cambios en el estilo de vida, la carga mundial de esta enfermedad sigue aumentando<sup>5</sup>. Por lo tanto, el control del cáncer es una prioridad para la salud pública.

A pesar de los avances en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento, los pacientes con cáncer presentan en todos los estadios de la enfermedad múltiples síntomas, que a menudo son graves<sup>7,8</sup>. Además, la mayoría de las reformas y políticas sanitarias hacen hincapié en la necesidad de apoyar a los pacientes para que asuman un papel más activo en la gestión de la enfermedad y, por tanto, la implantación de una atención centrada en el paciente. Este enfoque viene determinado por la calidad de las interacciones entre los pacientes y los profesionales sanitarios, lo que mejora los resultados de la enfermedad y la calidad de vida del paciente<sup>9</sup>. Por lo tanto, es esencial mejorar la experiencia de cuidados de las personas a través de medidas notificadas por los propios pacientes. En la actualidad, existen principalmente dos medidas de resultados reportadas por pacientes: las PROM (medidas de los resultados evaluadas por los propios pacientes) y las PREM (medidas de la experiencia percibida por los pacientes). Las PROM miden la percepción de una persona sobre la atención sanitaria, mientras que las PREM recogen las percepciones de una persona sobre su experiencia durante la prestación de atención sanitaria<sup>10</sup>. Las PREM pueden ayudar a poner de manifiesto los puntos fuertes y débiles percibidos por el paciente sobre la eficacia clínica y la seguridad del paciente<sup>11</sup>, y las PROM aportan información que puede servir para mejorar el control de los síntomas, las medidas de atención y la satisfacción del paciente<sup>12,13</sup>. Por tanto, sería deseable considerar estas medidas como un pilar fundamental para lograr calidad en la asistencia sanitaria.

Varios estudios muestran que el uso de las PROM está muy extendido y se emplea de forma rutinaria en diversas disciplinas<sup>14,17</sup>, incluida la oncología<sup>18,19</sup>. Sin embargo, el uso de las PREM es más limitado, especialmente en la atención oncológica. En una revisión extensa de este tipo de herramientas se notificó el uso de siete herramientas PROM, pero sólo una PREM<sup>20</sup>. Por esta razón, el objetivo del presente estudio fue explorar el empleo de herramientas PREM en pacientes con cáncer de mama y pulmón. Para ello, se eligió una metodología basada en el recorrido del paciente en un hospital español.

## Métodos

Se utilizó un diseño mixto cualitativo y cuantitativo que incluía, por una parte, entrevistas semiestructuradas con profesionales sanitarios y pacientes y observación contextual, y por otra, un cuestionario (*online* o presencial) para los pacientes en el que se exploraba la experiencia del paciente y se elaboró un mapa de todo el recorrido.

**Conclusiones:** This study provides insight into the experience of cancer patients in the six main stages of the disease. The most positive phases were "my life before diagnosis" and "follow-up" while the phases with a negative trend were "initiation" and "treatment" due to the waiting times and the emotional burden on the patient.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Antes de la entrevista, todos los participantes firmaron su consentimiento informado por escrito.

## Muestra del estudio

Se incluyeron pacientes adultos (> 18 años) con cáncer de pulmón o de mama tratados en un hospital de Toledo entre febrero y mayo de 2019. Los criterios de elegibilidad fueron ser paciente oncológico en cualquier estadio de la enfermedad capaz de interactuar con los profesionales sanitarios del hospital en el que recibía tratamiento. De los 150 pacientes elegibles, 23 fueron excluidos por su negativa a participar en el estudio o por la falta de seguimiento, así que la muestra final fue de 127 pacientes (82 con cáncer de mama y 45 con cáncer de pulmón).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: paciente pediátrico, paciente en cuidados paliativos o paciente hospitalizado en el momento del estudio.

En cuanto a los profesionales sanitarios, se incluyeron aquellos que tenían contacto directo con los pacientes con cáncer de pulmón o de mama a lo largo de todas las etapas de su enfermedad. El objetivo era conocer el contexto profesional durante los momentos clave para identificar mejor aquellos aspectos que tuvieran un impacto directo en la experiencia del paciente.

## Recopilación de datos

### Método de investigación cualitativa

Se realizaron entrevistas presenciales a 16 profesionales sanitarios y 25 pacientes. Las entrevistas duraron aproximadamente entre 45 y 60 minutos y se dividieron en dos secciones: una sección con preguntas generales y otra con preguntas relacionadas con el recorrido del paciente (Tablas 1 y 2).

En primer lugar, se realizaron entrevistas a los principales profesionales sanitarios que interactuaban de forma habitual con los pacientes oncológicos para identificar los puntos clave y conocer su visión y percepción de la posible experiencia de los pacientes durante las interacciones con el personal sanitario. Se realizaron 16 entrevistas a los siguientes profesionales: oncólogos (n = 6), cirujano (n = 1), radiólogos (n = 2), enfermeras y auxiliares de oncología (n = 4), enfermeras y auxiliares de farmacia (n = 2) y farmacéuticos de hospital (n = 1). Posteriormente, se entrevistó a 25 pacientes (10 con cáncer de mama temprano, 5 con cáncer de mama metastásico y 10 con cáncer de pulmón) para determinar su experiencia a lo largo del ciclo de la enfermedad, su relación con el hospital, los elementos de satisfacción e insatisfacción a lo largo del recorrido y sus expectativas y necesidades en cada etapa. En estas entrevistas se contrastaron los puntos previamente identificados por los profesionales sanitarios para que los pacientes pudieran añadir o eliminar interacciones a las descritas por los profesionales sanitarios.

Una vez finalizadas las entrevistas en ambos grupos, se realizó una observación contextual. Este proceso consistió en acompañar a los pacientes a la consulta y observar los puntos más relevantes en el hospital relacionados con el recorrido del paciente (por ejemplo, sala de espera, hospital de día, etc.).

### Método de investigación cuantitativa

Para complementar los datos obtenidos en la etapa anterior, se realizó un cuestionario estructurado a 127 pacientes (82 pacientes con cáncer de

mama y 45 con cáncer de pulmón). Este cuestionario incluía 26 preguntas (7 sobre características sociodemográficas y clínicas, 3 relacionadas con aspectos logísticos y de infraestructuras, y 16 preguntas sobre las diferentes etapas del recorrido del paciente).

El cuestionario se elaboró utilizando una metodología de experiencia del cliente y del paciente, basada en el indicador Net Promoter Score (NPS)<sup>21,23</sup>. El NPS se basa en una sola pregunta: ¿Qué probabilidad hay

de que usted recomiende nuestro servicio a un amigo o colega? Los participantes responden de 0 ("nada probable") a 10 ("muy probable"). Es de suponer que los individuos que dan 9 o 10 puntos realizarán promoción positiva del servicio mediante el boca a boca, y se les denomina "promotores". Los individuos con una puntuación de 7 u 8 se consideran indiferentes ("pasivos"). Por último, los individuos que puntúan de 0 a 6 son probablemente clientes insatisfechos y se denominan "detractores". La

**Tabla 1. Preguntas incluidas en las entrevistas a los profesionales sanitarios**

PERFIL DEL PROFESIONAL SANITARIO
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Cuándo decidiste especializarte en oncología/enfermería/farmacia hospitalaria?</li> <li>2. ¿Qué fue lo que te motivó a ello?</li> <li>3. ¿En qué grado sigues manteniendo esa motivación que te llevó a estar donde estás? ¿Qué te ilusiona más del día a día?</li> <li>4. ¿Qué es lo peor y lo mejor de tu trabajo?</li> <li>5. ¿Con qué palabra definirías tu trabajo?</li> <li>6. ¿Cómo piensas que va a evolucionar esta profesión?</li> <li>7. ¿Qué papel puedes tener en esta evolución?</li> <li>8. ¿Crees que es una profesión bien recompensada?</li> </ol>
RECORRIDO DEL PACIENTE
<p><b>Etapas de descubrir</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Cómo de eficiente crees que es el proceso de diagnóstico para pacientes con cáncer en tu centro?</li> <li>2. ¿Cómo vives tú como profesional sanitario esta parte?</li> <li>3. ¿Crees que el paciente se siente completamente apoyado en toda esta fase inicial?</li> <li>4. ¿Cómo vives como profesional el momento de comunicarlo? (oncólogo)</li> <li>5. ¿Cómo crees que se puede estar más cerca del paciente para que sea menos angustioso?</li> <li>6. ¿Puede el profesional sanitario ayudar de alguna forma en el momento de comunicarlo al entorno cercano de la paciente?</li> </ol> <p><b>Etapas de comenzar</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Cuánta comunicación tiene con el paciente hasta que se produce la primera cirugía (si precisa)?</li> <li>2. ¿Cuáles son las opciones de los pacientes de comunicarse con vosotros para cualquier duda o preocupación que les surja? ¿Te parecen suficientes? ¿Cómo se podría mejorar?</li> <li>3. ¿Cuánta ayuda se le proporciona al paciente para que adapte su vida a esta nueva situación? ¿Cuánto de informado se mantiene al paciente acerca de las distintas opciones de evolución de su enfermedad?</li> </ol> <p><b>Etapas de tratamiento</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Consideras que se le dedica el tiempo adecuado a cada paciente para explicarle el tratamiento, sus efectos y duración?</li> <li>2. ¿Se hacen las pruebas diagnósticas o de seguimiento todo lo ágilmente que se puede?</li> <li>3. ¿Se le da el apoyo suficiente para afrontar el cambio físico que sufre una persona con quimioterapia?</li> <li>4. ¿Existe una forma de ayudarle a afrontar mejor estos cambios?</li> <li>5. ¿Está completamente informado el farmacéutico del hospital de cada caso individual?</li> <li>6. ¿Se da apoyo suficiente a los familiares que también tengan sus consultas?</li> <li>7. ¿Crees que el profesional sanitario también está presente cuando el paciente se encuentra fuera del hospital?</li> <li>8. ¿Se les da información por escrito?</li> <li>9. ¿Se preocupa el profesional sanitario de que realmente el paciente esté recibiendo bien la información para evitar miedos mayores?</li> <li>10. ¿Se les proporciona ayuda con temas burocráticos?</li> </ol> <p><b>Etapas de seguimiento</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿De qué forma está presente el profesional sanitario en esta fase? ¿Cuál es la cercanía?</li> <li>2. ¿Se le ayuda o se le da asesoramiento al paciente para continuar con su vida?</li> <li>3. ¿Recibe ayuda psicológica durante toda la enfermedad?</li> <li>4. ¿Se mantiene informado al profesional sanitario acerca de si el paciente ha podido recuperar sin problema su vida familiar, laboral y sexual?</li> <li>5. ¿Se realizan las pruebas adecuadas para que el paciente se pueda ir con la tranquilidad de que su enfermedad no ha vuelto a aparecer?</li> </ol>
CIERRE DE LA ENTREVISTA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Crees que en general se cumplen las expectativas de los pacientes a lo largo de toda su enfermedad, independientemente de la curación?</li> <li>2. ¿Crees que es posible facilitarle de alguna forma el proceso al paciente?</li> <li>3. ¿Cuál es la peor fase para el paciente?</li> <li>4. ¿Qué puede diferenciar un oncólogo de otro de forma más positiva desde el punto de vista del paciente?</li> <li>5. ¿Cómo crees que pueden colaborar el paciente y sus familiares para que toda interacción sea mejor?</li> <li>6. ¿Crees que se le da apoyo en asuntos burocráticos a los pacientes para facilitarles y guiarles en ello? ¿Es suficiente?</li> <li>7. ¿Cómo se le podría ayudar más en estos temas burocráticos o cómo se puede hacer para que resulten una carga lo más leve posible para el paciente?</li> </ol>



puntuación NPS se calcula como el porcentaje de "promotores" menos el de "detractores"<sup>19</sup>.

#### Análisis de datos

Para garantizar un análisis riguroso, todas las entrevistas fueron realizadas por un consultor externo de una empresa de consultoría especializada

en experiencias del paciente (IZO), y fueron posteriormente revisadas y validadas por los coordinadores del proyecto. Las emociones comunicadas u observadas en los pacientes se clasificaron según la rueda de las emociones de Plutchik<sup>24</sup>.

Los datos cuantitativos se crearon a partir del cuestionario cualitativo. De acuerdo con la metodología NPS<sup>20</sup> los recuentos de las preguntas se

**Tabla 2.** Preguntas incluidas en las entrevistas a los pacientes

PERFIL DEL PACIENTE
1. ¿Cómo era su día a día antes del diagnóstico? ¿Cuál era su estilo de vida? 2. ¿Cómo empezó todo? 3. ¿Cuándo empezó su enfermedad? 4. ¿En qué aspectos ha cambiado su estilo de vida? 5. ¿Es usted una persona reservada o se abre con facilidad a los demás? 6. ¿Cómo definirías la actitud con la que normalmente has afrontado su enfermedad? 7. ¿Cómo esperaba desde un principio que fuese a ser el comportamiento de los profesionales sanitarios? 8. ¿Quién/Quiénes le acompañan desde el principio? (familiares, amigos...)
RECORRIDO DEL PACIENTE
<b>Etapa de descubrir</b> 1. ¿Recuerda el momento en que le comunicaron por primera vez el diagnóstico? ¿Cómo lo vivió? 2. ¿Se sintió completamente apoyado o con la posibilidad de estarlo por parte de los profesionales sanitarios? 3. ¿Cómo vivió el momento en el que se lo comunicaron? ¿Le informaron bien y con espacio para resolver todas las dudas que pudiese tener? 4. ¿Cómo cree que puede actuar el profesional sanitario para hacer que esta etapa sea algo más fácil? 5. ¿Cree que el profesional sanitario pudo intervenir de alguna forma para comunicarle al entorno del paciente la noticia? ¿Lo consideraría positivo?
<b>Etapa de comenzar</b> 1. ¿Cuánta comunicación tuvo con los profesionales sanitarios y el hospital hasta que se produjo la primera cirugía (si fue necesaria)? 2. ¿Tenía la posibilidad de preguntar las dudas que le iban surgiendo en cualquier momento? ¿Cree que es adecuado? 3. ¿Cómo cree que se podría mejorar esta etapa? 4. ¿Cuánta ayuda se le proporcionó por parte del hospital para adaptar su vida a esta nueva situación? 5. ¿Cuánta información se le dio acerca de las diferentes opciones de evolución de su enfermedad? ¿Cree que fue suficiente?
<b>Etapa de tratamiento</b> 1. ¿Considera que se le dedicó el tiempo adecuado para explicarle el tratamiento, sus efectos y la duración? 2. ¿Considera que las pruebas de diagnóstico y de seguimiento se realizan de una forma ágil? Si no es así, ¿conoce o se le informa de los motivos? 3. (Sólo para pacientes de quimioterapia) ¿Se les da a los pacientes el apoyo suficiente para afrontar los cambios que conlleva el tratamiento de quimioterapia? 4. ¿Cómo cree que se podría ayudar a afrontar mejor los cambios? 5. Cuando tuvo su primer contacto con el farmacéutico, ¿estaba completamente informado de su caso? 6. ¿Se le proporcionaba todo el apoyo suficiente a sus familiares o amigos que le acompañaban para resolver las dudas que a ellos también les surgían? 7. ¿Cree que el profesional sanitario también está presente cuando no se encuentra en el hospital? 8. ¿Se le dio la información por escrito? Si no fue así, ¿lo hubiese agradecido? 9. ¿Se preocupó en su caso el profesional sanitario de que realmente estuviese recibiendo bien la información? 10. ¿Se le proporcionó ayuda con temas burocráticos? 11. ¿Cómo hubiese agradecido que le facilitasen todo el proceso burocrático?
<b>Etapa de seguimiento</b> 1. ¿De qué forma está presente el profesional sanitario en esta fase? ¿Cuál es la cercanía? 2. ¿Se le ha proporcionado ayuda o asesoramiento para continuar con su vida? 3. ¿Ha recibido ayuda psicológica durante toda la enfermedad? 4. ¿Se preocupa el profesional sanitario acerca de la readaptación sin problema del paciente a su vida familiar, laboral y sexual? 5. ¿Se realizan las pruebas adecuadas durante el seguimiento que le permitan irse con total tranquilidad de la consulta?
CIERRE DE LA ENTREVISTA
1. ¿Cree que en general se cumplen sus expectativas en cuanto al trato y la ayuda proporcionada durante el transcurso de la enfermedad? 2. ¿Cree que es posible facilitarlo? ¿Cómo? 3. ¿Cuál es para usted la peor fase como vivencia? 4. ¿Qué puede diferenciar un oncólogo de otro de forma más positiva?

**Tabla 3. Datos demográficos de los pacientes**

Pacientes (%)	
<b>Nacionalidad</b>	
Española	124 (97,6%)
Otras	3 (2,3%)
<b>Sexo</b>	
Hombre	33 (26,0%)
Mujer	94 (74,0%)
<b>Edad (años)</b>	
26-35	2 (1,5%)
36-45	14 (11,0%)
46-64	81 (63,7%)
> 65	30 (23,6%)
<b>Tiempo de tratamiento</b>	
< 1 año	32 (25,2%)
1-3 años	51 (40,1%)
3-10 años	36 (28,3%)
> 10 años	8 (6,3%)
<b>Diagnóstico de cáncer</b>	
Mama	82 (65,0%)
Pulmón	45 (35,0%)

calcularon con una escala de 0-10 puntos, agrupados según las categorías detalladas anteriormente: pacientes satisfechos o promotores (puntuación 9-10), neutrales o pasivos (puntuación 7-8) e insatisfechos o detractores (puntuación 0-6).

A continuación, el consultor externo realizó un análisis exhaustivo para correlacionar los datos cualitativos y cuantitativos y analizar las categorías y el significado resultante. De esta forma, se elaboró un mapa del proceso que garantizara una representación detallada del recorrido del paciente.

## Resultados

### Datos demográficos

Se recopilaron datos de 127 pacientes con cáncer de pulmón y de mama. La mayoría de los participantes presentaban cáncer de mama (65,0%), y el 35,0% restante, cáncer de pulmón. Del total de participantes, 32 llevaban menos de un año de tratamiento (25,2%), 51 entre 1 y 3 años (40,1%), 36 entre 3 y 10 años en tratamiento (28,3%) y 8 participantes más de 10 años (6,3%) (Tabla 3).

### Recorrido del paciente

Se identificaron seis etapas durante el curso de la enfermedad: 1) Mi vida antes del diagnóstico, 2) descubrir, 3) inicio, 4) tratamiento, 5) seguimiento y 6) mi vida actual.

#### Etapa "mi vida antes del diagnóstico"

En esta etapa sólo se consideró la interacción del "día a día". Los pacientes en esta etapa mostraron un nivel de experiencia funcional, y la mayoría señaló que su vida cumplía con sus expectativas en lo referente a estilo de vida y planes personales (Figura 1).

#### Etapa de descubrir

Se describieron seis interacciones: 1) Aparece un signo de alarma sobre mi salud; 2) me realizan pruebas diagnósticas; 3) espero los resultados del diagnóstico; 4) me confirman el diagnóstico de cáncer; 5) abordo el tema con mi entorno (familia, amigos, trabajo); 6) me informo sobre mi enfermedad y el tratamiento a seguir (Figura 1).

Según la experiencia del paciente, en esta etapa se cumplieron las expectativas del paciente respecto a los profesionales sanitarios y los pro-

**Figura 1. Etapa mi vida antes del diagnóstico y etapa de descubrir.**

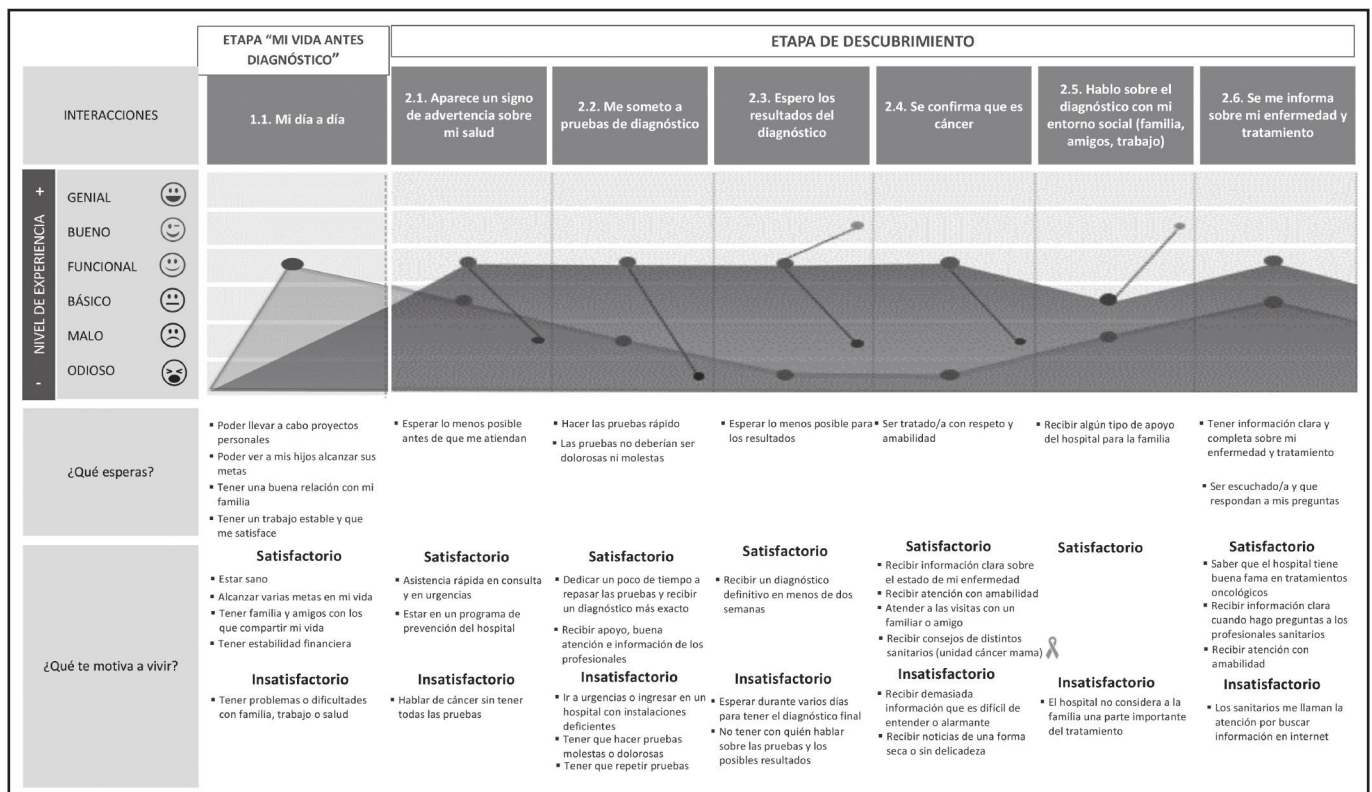
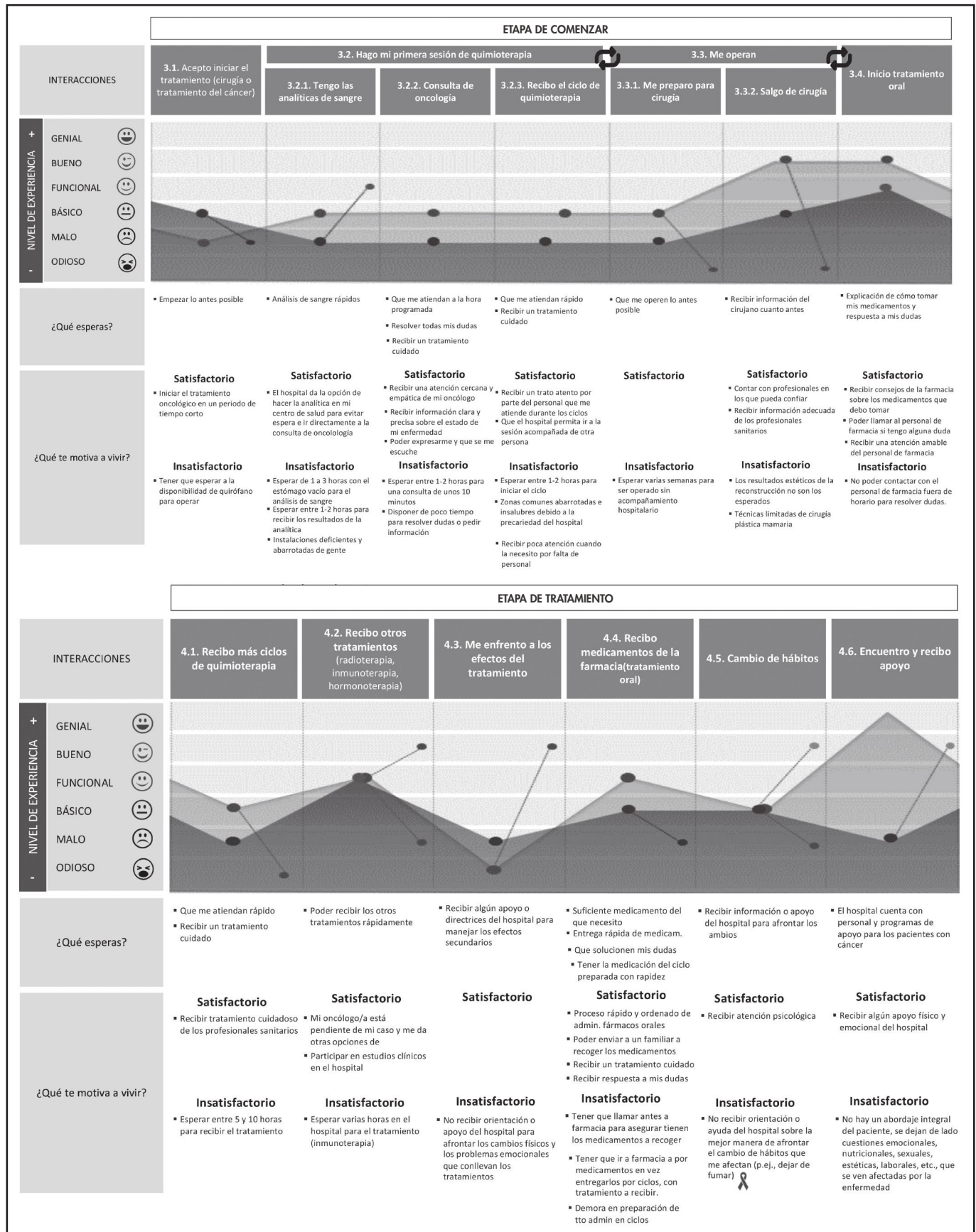


Figura 2. Etapa de comenzar y etapa de tratamiento.





cedimientos hospitalarios. Sin embargo, se detectaron varias experiencias "satélite" en la misma interacción, lo que refleja que ciertos procesos no están estandarizados, o que la experiencia del paciente puede ser muy diferente dependiendo del personal que los realice.

**Etapa de comenzar**

En la etapa de comenzar se recogieron las siguientes interacciones: 1) Acepto iniciar el tratamiento, 2) asisto a mi primera sesión de quimioterapia, 3) me operan, 4) empiezo tratamiento oral (Figura 2).

En las entrevistas, estas interacciones son fundamentales para los pacientes porque suponen un elevado grado de estrés emocional y físico que los pacientes experimentan de forma repetida durante meses o años. Además, la experiencia de los pacientes puede ser negativa en esta etapa porque no se cumplen las expectativas durante la interacción con el hospital. La razón principal es probablemente los largos tiempos de espera para ser atendido o para recibir servicios, y una percepción negativa de las instalaciones disponibles para las pruebas, las consultas y los procesos de administración del tratamiento.

**Etapa de tratamiento**

Durante la etapa de tratamiento se definieron seis interacciones: 1) Recibo más ciclos de quimioterapia; 2) recibo otros tratamientos (radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia); 3) enfrento los efectos del tratamiento; 4) recibo medicamentos de la farmacia (tratamiento oral); 5) cambio de hábitos; 6) busco y recibo apoyo (Figura 2).

En esta fase, los pacientes señalaron que los tiempos de espera volvieron a afectar a su experiencia. Además, mencionaron un apoyo institu-

cional incompleto a la hora de comprender y gestionar mejor los efectos adversos de los tratamientos y los cambios de hábitos necesarios por la enfermedad. Así, los pacientes valoraron esta etapa con un nivel de experiencia entre básico y malo, porque si bien para algunos pacientes se cumplieron unas expectativas mínimas, no fue así para otros, lo que generó experiencias negativas.

**Etapa de seguimiento**

En esta etapa se definieron cuatro interacciones: 1) Hago exámenes de seguimiento; 2) asisto a una consulta; 3) me descubren un nuevo tumor o mi enfermedad avanza; 4) retomo el tratamiento oncológico (Figura 3).

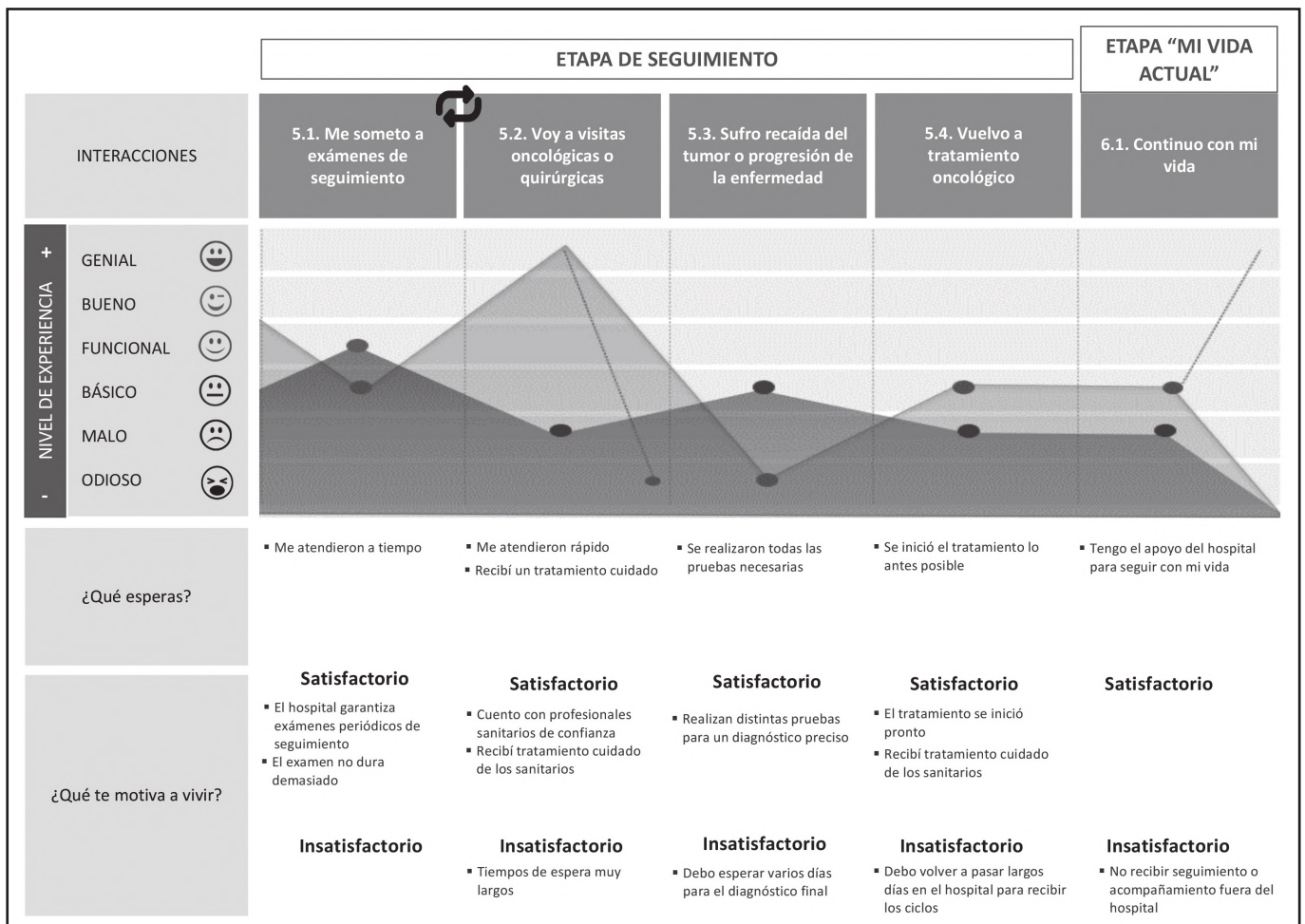
En las entrevistas con los pacientes se indicó la importancia de esta etapa, ya que les permite comprender la evolución de su enfermedad. La experiencia relatada fue positiva en cuanto a la frecuencia de las pruebas, el tipo de pruebas realizadas para hacer un diagnóstico preciso y la calidad de las consultas. Sin embargo, se observaron puntos críticos en cuanto a los tiempos de espera que deben asumir los pacientes tanto para acudir a las consultas de seguimiento como para recibir tratamiento oncológico cuando presentaron una recaída.

**Etapa "mi vida actual"**

En esta etapa, la única interacción determinada fue continuo con mi vida (Figura 3).

Los pacientes informaron que uno de los objetivos principales de esta etapa es tener una buena calidad de vida y retomar sus rutinas y proyectos personales. La experiencia notificada por los pacientes respecto al hospital fue negativa porque, según ellos, no recibieron apoyo para continuar con

**Figura 3.** Etapa de seguimiento y etapa "mi vida actual".



su vida cotidiana. Sin embargo, mencionaron el importante esfuerzo realizado por el equipo de profesionales sanitarios para que el tratamiento y los cuidados fueran lo mejor posible.

## Método cuantitativo.

### El indicador Net Promoter Score

En cuanto al análisis cuantitativo, se obtuvo una puntuación positiva (46,03%) para el indicador NPS del hospital. Esto se debe a que el 60,0% de los pacientes indicaron estar satisfechos con el servicio del hospital, sus expectativas se cumplieron en varias interacciones durante el recorrido del paciente y tenían recuerdos positivos de su experiencia en el hospital; es decir, pertenecían a la categoría de promotores. El motivo más relevante señalado por los pacientes fue la atención recibida por los profesionales sanitarios en todas las fases del recorrido del paciente (86,5%), seguido de la facilidad de acceso al tratamiento (39,7%) (Figura 4).

En relación con la interacción con los profesionales sanitarios, más de la mitad de los pacientes (52,8%) indicaron que la persona de referencia en el hospital era su oncólogo, tanto por el enfoque clínico como por el vínculo emocional creado durante los meses o años de seguimiento.

Por último, en cuanto al recorrido del paciente, el análisis cuantitativo se centró en explorar las cuatro etapas en las que los pacientes interactúan directamente con el hospital, los profesionales sanitarios y los servicios (descubrir, inicio, tratamiento y seguimiento). En la etapa de descubrir, uno de los momentos más importantes para los pacientes fue el diagnóstico. La mayoría de ellos (70,0%) consideraron que se trataba de un proceso rápido y que se cumplieron sus expectativas en términos del tiempo de espera. En la etapa de inicio, los pacientes mencionaron que dos aspectos claves fueron la preparación para la enfermedad y el apoyo recibido; sin embargo, sólo el 48,0% de los pacientes declaró haber recibido ayuda de los profesionales sanitarios del hospital. En la fase de tratamiento, el 50,0% de los pacientes manifestó no haber utilizado el servicio de farmacia o no haber tenido información sobre el mismo. En la fase de seguimiento, los pacientes manifestaron haber recibido un menor apoyo del hospital a la hora de seguir con su vida cotidiana.

## Discusión

Como se ha señalado anteriormente, el uso de las PROM como medida de experiencia objetiva de los pacientes está ampliamente difundido. Sin embargo, las PREM, como medida de experiencia subjetiva, y en gran medida emocional del paciente, son mucho más difíciles de obtener, especialmente en pacientes con cáncer<sup>25</sup>. El número de herramientas disponibles para medir las PREM es mucho más reducido y son menos fiables que para las PROM<sup>22</sup>. Este recorrido del paciente se diseñó para examinar la experiencia de pacientes con cáncer de mama y de pulmón en un hospital en España.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que describe las experiencias de los pacientes con cáncer de mama y pulmón en España mediante un método mixto de investigación cualitativa y cuantitativa. En una revisión de la literatura, se han localizado varios estudios que han desarrollado mapas del recorrido del paciente para esta enfermedad mediante un análisis cualitativo<sup>26,27</sup>. Un estudio realizado en Estados Unidos<sup>26</sup> muestra que los principales factores que contribuyen a la fragmentación de la asistencia oncológica en el sistema sanitario son las barreras de comunicación que existen entre los profesionales sanitarios, y la falta de continuidad en la atención al paciente, especialmente en la fase de tratamiento. Otro estudio<sup>27</sup> identificó disparidades significativas en el tratamiento recibido por un paciente con cáncer de piel entre los países europeos, y recomienda que se realicen más investigaciones y esfuerzos para abordar las desigualdades sanitarias, mejorando así la calidad de la atención y reduciendo la morbilidad del cáncer de piel. Por lo tanto, estos estudios cualitativos muestran en el manejo oncológico la falta de comunicación con el paciente, y la falta de atención compartida entre los diferentes profesionales de la salud, lo que conduce a una atención fragmentada por parte del sistema sanitario.

El cáncer es una enfermedad con un impacto emocional considerable para los pacientes, lo que conduce potencialmente a trastornos psiquiátricos, neuropsiquiátricos y psicosociales que repercuten en la calidad de vida<sup>28</sup>. En nuestro estudio observamos que, aunque la mayoría de los pacientes reconocen que uno de los principales retos es el apoyo emocional, muy pocos solicitaron apoyo psicológico. Las razones más probables son la falta de información sobre cómo tener acceso a los servicios psicoterapéuticos del hospital o que no les resultarían útiles. Por lo tanto, sería interesante mejorar los servicios psicoterapéuticos en el hospital mediante un enfoque más integral que incluya tanto el enfoque terapéutico como la intervención psicosocial y ocupacional. De esta manera, los pacientes se sentirían apoyados en todas las áreas vitales, y mejoraría su experiencia durante el manejo y el seguimiento de la enfermedad en el ámbito hospitalario.

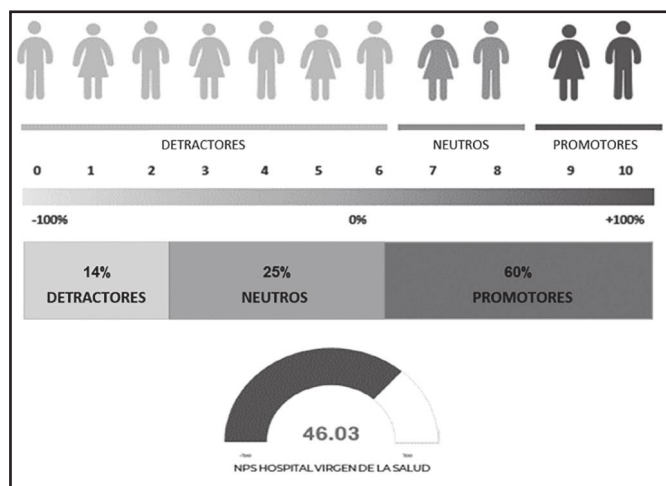
Este estudio ha identificado algunas necesidades no cubiertas y áreas de mejora en el manejo del paciente oncológico en el hospital de Toledo. Como ya han establecido otros autores<sup>29</sup>, nuestros hallazgos confirman que uno de los aspectos más conflictivos expresados por los pacientes fue el largo tiempo de espera hasta ser atendidos. En las entrevistas, los pacientes valoraron este aspecto más negativamente que las molestias generadas por las pruebas diagnósticas y los procedimientos de tratamiento. Por el contrario, la atención recibida por parte de los profesionales sanitarios es uno de los motivos por los que los pacientes valoraron muy positivamente toda la experiencia hospitalaria, a pesar del aspecto anterior. Por último, las entrevistas realizadas a los profesionales sanitarios revelan que los pacientes se enfrentan a considerables exigencias emocionales y laborales en su vida diaria, y eso afecta negativamente a su bienestar y al equilibrio de su vida personal, poniendo en evidencia estados de estrés y tristeza en estas situaciones.

Este estudio piloto tiene varias limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. La principal limitación es el tamaño de la muestra analizada; sólo se recopiló información de 127 pacientes en el hospital de Toledo. Además, sólo se consideraron pacientes con dos tipos de cáncer (mama y pulmón). No obstante, ambos son los tipos de cáncer más frecuentes y con mayor mortalidad (el cáncer de pulmón, en primer lugar, con 1,8 millones de muertes en 2020; el de mama, en quinto lugar, con 685.000 muertes en 2020)<sup>1</sup>. Por lo tanto, aunque sólo se investigaron dos tipos de cáncer, estos representan una proporción importante de la población oncológica en el ámbito hospitalario.

Otra limitación que hay que tener en cuenta es que este estudio recopila datos preliminares y exploratorios sobre el recorrido de pacientes oncológicos en el sistema sanitario. No obstante, permite identificar áreas de mejora y planes de acción específicos que pueden servir para desarrollar futuros estudios en otros hospitales y pacientes con otros tipos de cáncer.

Este estudio permite conocer la experiencia de pacientes oncológicos durante todos los estadios de la enfermedad en el ámbito hospitalario. Además, nuestros hallazgos arrojan luz sobre el modo en que el cáncer afecta a la vida de los pacientes, lo que podría tener importantes implicaciones para la práctica clínica. A pesar del riguroso diseño del estudio, los resultados deben interpretarse sin olvidar la naturaleza cualitativa y cuantitativa de los datos y el tamaño de la muestra utilizada. Puesto que todos los pacientes incluidos en el estudio pertenecen al hospital de Toledo, es posible que nuestros resultados no reflejen totalmente la experiencia de pacientes

Figura 4. Indicador Net Promoter Score.





oncológicos en otros entornos. Por tanto, es necesario seguir investigando para desarrollar herramientas validadas para evaluar la experiencia de los pacientes en los distintos sistemas sanitarios.

En conclusión, este recorrido del paciente identificó seis fases principales a lo largo de todos los estadios de la enfermedad. Las etapas con experiencias más positivas fueron la fase mi vida antes del diagnóstico y la fase de seguimiento, mientras que las fases más negativas fueron la etapa de inicio y la de tratamiento, debido a los tiempos de espera y a la carga emocional y física que estas supusieron para los pacientes. Según el indicador NPS, la atención prestada por el hospital fue positiva para el 46,03% de los pacientes.

## Financiación

El estudio ha sido financiado por Pfizer España.

## Bibliografía

- World Health Organization. Fact Sheets Cancer. World Health Organization (WHO) [internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020 [internet]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- Badía X, Tort M, Manganelli AG, Camps C, Díaz-Rubio E. The burden of cancer in Spain. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(6):729-34.
- Johansen S, Cvancarova M, Ruland C. The Effect of Cancer Patients' and Their Family Caregivers' Physical and Emotional Symptoms on Caregiver Burden. *Cancer Nurs.* 2018;41(2):91-9.
- Luengo-Fernández R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1165-74.
- Omran S, Mcmillan S. Symptom Severity, Anxiety, Depression, Self-Efficacy and Quality of Life in Patients with Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(2):365-74.
- Kwekkeboom KL. Cancer Symptom Cluster Management. *Semin Oncol Nurs.* 2016;32(4):373-82.
- Epstein RM, Fiscella K, Lesser CS, Stange KC. Why the nation needs a policy push on patient-centered health care. *Health Aff (Millwood).* 2010;29(8):1489-95.
- Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient reported experience measures. *BJA Education.* 2017;17(4):137-44.
- 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):e001570.
- Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S, *et al.* What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1480-501.
- Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med.* 2010;362(10):865-9.
- Arias-de la Torre J, Puigdomenech E, Valderas JM, Evans JP, Martín V, Malina AJ, *et al.* Availability of specific tools to assess patient reported outcomes in hip arthroplasty in Spain. Identifying the best candidates to incorporate in an arthroplasty register. A systematic review and standardized assessment. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214746.
- Gagnier JJ, Mullins M, Huang H, Marinac-Dabic D, Ghambaryan A, Eloff B, *et al.* A Systematic Review of Measurement Properties of Patient-Reported Outcome Measures Used in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017;32(5):1688-1697.e7.
- Grassi A, Golinelli D, Tedesco D, Rolli M, Bordini B, Amabile M, *et al.* Patient-reported outcome measures (PROMs) after elective hip, knee and shoulder arthroplasty: protocol for a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):374.
- Ortega-Ávila AB, Cervera-Garvi P, Ramos-Petersen L, Chicharro-Luna E, Gijón-Nogueron G. Patient-Reported Outcome Measures for Patients with Diabetes Mellitus Associated with Foot and Ankle Pathologies: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2019;8(2):146.
- Mason SJ, Catto JWF, Downing A, Bottomley SE, Glaser AW, Wright P. Evaluating patient-reported outcome measures (PROMs) for bladder cancer: a systematic review using the Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) checklist. *BJU Int.* 2018;122(5):760-73.
- Quintana JM, Antón-Ladislao A, Lázaro S, González N, Bare M, De Larrea NF, *et al.* Outcomes of open versus laparoscopic surgery in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(1):99-103.
- Blood Z, Tran A, Caleo L, Saw R, Dieng M, Shackleton M, *et al.* Implementation of patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures in melanoma clinical quality registries: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(2):e040751.
- Mandal PC. Net promoter score: A conceptual analysis. *International Journal of Management Concepts and Philosophy.* 2014;8(4):209.
- Krol MW, De Boer D, Delnoij DM, Rademakers JJ. The Net Promoter Score—an asset to patient experience surveys? *Health Expect.* 2015;18(6):3099-109.
- Koladycz R, Fernández G, Gray K, Marriott H. The Net Promoter Score (NPS) for Insight Into Client Experiences in Sexual and Reproductive Health Clinics. *Glob Health Sci Pract.* 2018;6(3):413-24.
- Plutchik R. The Nature of Emotions: Clinical Implications. En: Clynnes M, Panksepp J. (eds.) *Emotions and Psychopathology.* Boston, MA: Springer; 1988.
- Rudolph C, Petersen GS, Pritzkeleit R, Storm H, Katalinic A. The acceptance and applicability of a patient-reported experience measurement tool in oncological care: a descriptive feasibility study in northern Germany. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):786.
- Siddiqui S, Cruz I. A Cancer Patient Journey: Complete Review During Acute Treatment Phase. *Health Equity.* 2019;3(1):403-8.
- Trakatelli M, Siskou S, Proby C, Tiplica GS, Hinrichs B, Altsiadis E, *et al.* The patient journey: a report of skin cancer care across Europe. *Br J Dermatol.* 2012;167 Suppl 2:43-52.
- Caruso R, Nanni MG, Riba MB, Sabato S, Grassi L. The burden of psychosocial morbidity related to cancer: patient and family issues. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(5):389-402.
- Edvardsson D, Watt E, Pearce F. Patient experiences of caring and person-centredness are associated with perceived nursing care quality. *J Adv Nurs.* 2017;73(1):217-27.

## Conflicto de intereses

Miguel Ángel Casado y María Mareque son empleados de PORIB, una empresa de consultoría especializada en la evaluación económica de intervenciones sanitarias, y que recibió apoyo financiero de Pfizer para la elaboración del manuscrito de este estudio. Javier Soto es empleado de Pfizer España.

## Contribución a la literatura científica

El presente es un estudio piloto que aporta información sobre el recorrido del paciente a partir de la experiencia reportada por pacientes de cáncer de mama y pulmón en un hospital español.



## ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Patient-reported experience in lung and breast cancer through a patient journey

### La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente

Ana Rosa Rubio<sup>1</sup>, María Mareque<sup>2</sup>, Javier Soto<sup>3</sup>, Miguel Ángel Casado<sup>2</sup>, Ruth Álvarez<sup>4</sup>, Jesús Andrade<sup>4</sup>, Carmen Esteban<sup>4</sup>, José Ignacio Chacón<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, Spain. <sup>2</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, Spain. <sup>3</sup>Pfizer, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Department of Medical Oncology, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, Spain.

#### Author of correspondence

María Mareque  
Pharmacoeconomics & Outcomes  
Research Iberia (PORIB)  
Paseo Joaquín Rodrigo, 4-I  
28224 Pozuelo de Alarcón (Madrid),  
Spain.

Received 23 December 2021;  
Accepted 2 March 2022.  
Early Access date (07/16/2022).  
DOI: 10.7399/fh.13191

#### How to cite this paper

Rubio AR, Mareque M, Soto J, Casado MA, Álvarez R, Andrade J, et al. Patient-reported experience in lung and breast cancer through a patient journey. *Farm Hosp*. 2022;46(4):215-23.

#### Abstract

**Objective:** To analyse a patient journey based on the experience reported by breast and lung cancer patients at Spanish hospital.

**Method:** A mixed design was used, with interviews with 16 health professionals and 25 patients (qualitative method) and a Net Promoter Score questionnaire to 127 patients (quantitative method). Inclusion criteria: oncology patients > 18 years treated in hospital between February- May 2019. Exclusion criteria: paediatric patients, in palliative care or who were hospitalised at the time of the study.

**Results:** Six phases were identified from the data obtained in the qualitative method: my life before diagnosis; discovery; initiation; treatment; follow-up; and my current life. In the my life before diagnosis phase, a functional level of experience was established, as patients' lives met their expectations. In the discovery phase, patients' expectations were observed to be met, although several satellite experiences were found. In the initiation phase, the experience tended to be negative due to long waiting times and emotional and physical stress. The treatment phase was defined as a basic-poor experience, due to waiting times and lack of institutional support. The experience in the follow-up phase was positive in terms of tests and visits, but critical points were observed in waiting times. In the current phase, the effort made by health professionals to ensure the best possible treatment and care was mentioned. In terms of quantitative analysis, a positive score (46%) was obtained for the Net Promoter Score indicator, as 60% of patients were promoters, i.e. they were satisfied with the service offered by the hospital.

#### KEYWORDS

Oncology service; Patient-centered care; Journey patient; Patient reported experience; Spain.

#### PALABRAS CLAVE

Servicio de oncología; Atención centrada en el paciente; Recorrido del paciente; Experiencia reportada por el paciente; España.

#### Resumen

**Objetivo:** Analizar la experiencia aportada por los pacientes con cáncer de mama y pulmón utilizando la metodología del recorrido del paciente en un hospital español.

**Método:** Se empleó un diseño mixto, con entrevistas a 16 profesionales sanitarios y 25 pacientes (método cualitativo), y un cuestionario basado en el indicador Net Promoter Score a 127 pacientes (método cuantitativo). Criterios de inclusión: pacientes oncológicos > 18 años tratados en el hospital entre febrero y mayo de 2019. Criterios de exclusión: pacientes pediátricos, en cuidados paliativos o que estaban hospitalizados en el momento del estudio.

**Resultados:** Se identificaron seis fases a partir de los datos obtenidos en el método cualitativo: mi vida antes del diagnóstico, descubrir, comenzar, tratamiento, seguimiento y mi vida hoy. En la fase mi vida antes del diagnóstico se estableció un nivel de experiencia funcional, ya que la vida cumplía las expectativas de los pacientes. En la fase de descubrir se observó que las expectativas de los pacientes se cumplían, aunque se encontraron varias experiencias satélite. En la fase comenzar, la experiencia tendió a ser negativa debido a los largos tiempos de espera y al estrés emocional y físico. La fase de tratamiento se consideró como una experiencia de nivel básico-deficiente, debido a los tiempos de espera y a la falta de apoyo institucional. La experiencia en la fase de seguimiento fue positiva respecto a las pruebas y las visitas, pero se observaron puntos críticos en los tiempos de espera. En la fase mi vida hoy se mencionó el esfuerzo realizado por



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

**Conclusions:** This study provides insight into the experience of cancer patients in the six main stages of the disease. The most positive phases were “my life before diagnosis” and “follow-up” while the phases with a negative trend were “initiation” and “treatment” due to the waiting times and the emotional burden on the patient.

## Introduction

Globally, cancer is a major public health problem and the second leading cause of death, with an estimated 9.6 million deaths during 2020<sup>1</sup>, with lung cancer, colon cancer and breast cancer as the three most common causes of death. According to the World Health Organization, 18.1 million people worldwide were affected by cancer in 2018 and this figure could reach 29.5 million in 2040<sup>1,3</sup>.

Currently, cancer is associated with a significant clinical and economic burden on healthcare systems and on patients and their families<sup>4,6</sup>. Furthermore, because of an ageing and growing population, along with lifestyle changes, the global burden of this disease continues to increase<sup>5</sup>. Thus, cancer control is now a priority in public health.

Despite advances in the prevention, diagnosis and treatment of cancer, cancer patients show multiple and often severe symptoms, regardless of the stage of the disease<sup>7,8</sup>. Additionally, most healthcare reforms and policies emphasize the need to support patients in taking a more active role in managing their disease, thus implementing patient-centred care. This approach is determined by the quality of interactions between patients and healthcare professionals, thus improving disease outcomes and patients’ quality of life<sup>9</sup>. Therefore, improving people’s experience of care through patient-reported measures is crucial. Currently, two main patient report measures exist as follows: patient-reported outcome measures (PROMs) and patient-reported experience measures (PREMs). PROMs measure a person’s perceptions of healthcare, while PREMs capture a person’s perceptions of their experience while receiving care<sup>10</sup>. The implementation of PREMs can help to highlight the strengths and weaknesses reported by the patient in relation to clinical effectiveness and patient safety<sup>11</sup>, and PROMs are associated with improved symptom control, increased care measures and improved patient satisfaction<sup>12,13</sup>. Therefore, it would be desirable to consider these measures as one of the fundamental pillars of quality in healthcare.

Several studies have shown that PROMs are widely and routinely used in various disciplines<sup>14,17</sup> including oncology<sup>8,19</sup>. However, the application of PREMs is limited, particularly in oncology care. In an extensive review, seven measuring tools were used for PROMs, but only one was used for PREMs<sup>20</sup>. Therefore, present study aimed to explore the PREMs in breast and lung cancer patients using the patient journey methodology at Spanish hospital.

## Methods

A mixed design was used, including semi-structured interviews with healthcare professionals and patients and contextual observation (qualitative method) and a questionnaire (online or personal interview) for patients (quantitative method) to explore a patient journey based on their experience and to construct a map for the whole process.

The study protocol was approved by the Hospital Ethics Committee. All the participants offered their written informed consent before the interview.

## Study sample

Adult patients (> 18 years) with lung or breast cancer treated at hospital in Toledo from February to May 2019 were included. Eligible criteria included oncology patients who had undergone any of the disease stages and could interact with hospital healthcare professionals treating their disease. Of the 150 eligible patients, 23 were excluded due to refusal to participate

los profesionales sanitarios para garantizar el mejor tratamiento y atención posibles. En cuanto al análisis cuantitativo, se obtuvo una puntuación positiva (46%) para el indicador Net Promoter Score, ya que el 60% de los pacientes pertenecían a la categoría de promotores, es decir, estaban satisfechos con el servicio ofrecido por el hospital.

**Conclusiones:** Este estudio permite conocer la experiencia de los pacientes oncológicos en las seis etapas principales de la enfermedad. Las fases más positivas fueron “mi vida antes del diagnóstico” y “seguimiento”, mientras que las fases con tendencia negativa fueron “inicio” y “tratamiento” debido a los tiempos de espera y la carga emocional que suponen para el paciente.

in the study or because of lack of follow-up, resulting in a final sample of 127 patients (82 with breast cancer and 45 with lung cancer).

The exclusion criteria included the following: paediatric patient, patients in palliative care and patients who were hospitalized at the time of the study.

Regarding healthcare professionals, we included those professionals who had direct contact with patients with lung or breast cancer throughout all phases of their disease, with the aim of understanding the professional context of key moments, thus helping to identify aspects with a direct impact on the patient’s experience.

## Data collection

### Qualitative research method

Face-to-face interviews were conducted with 16 healthcare professionals and 25 patients. The interviews lasted approximately 45-60 minutes and were divided into two sections: one section comprising general questions and another comprising questions related to the patient journey (Tables 1 and 2).

First, interviews were conducted with the main healthcare professionals who usually interact with cancer patients at the hospital to identify the key points and learn about the vision and perception of the experience they believe patients live related to these interactions with healthcare professionals. Sixteen interviews were performed with the following healthcare professionals: oncologists (n = 6), surgeon (n = 1), radiologists (n = 2), nurses and oncology assistants (n = 4), nurses and pharmacy assistants (n = 2) and hospital pharmacists (n = 1). Subsequently, 25 cancer patients (10 early breast cancer patients, 5 metastatic breast cancer patients and 10 lung cancer patients) were interviewed to determine their experience throughout the cycle of their disease, their relationship with the hospital, elements of satisfaction and dissatisfaction along their journey, and their expectations and needs associated with each stage. In these interviews, the points previously identified by healthcare professionals were contrasted so that patients could add or remove interactions of the journey previously drawn by the team of healthcare professionals.

Once the interviews in both groups were completed, a contextual observation was carried out. This process comprised accompanying the consultation assistants and observing the most relevant points in the hospital related to the development of the patient journey (e.g., waiting room, chemotherapy room, etc.).

### Quantitative research method

To complement the data obtained in the previous phase, a structured questionnaire was distributed to 127 patients (82 patients with breast cancer and 45 with lung cancer). This questionnaire included 26 questions (7 questions on sociodemographic and clinical characteristics, 3 questions related to logistical aspects, accommodation, or infrastructure and 16 questions on the different stages of the patient journey).

The questionnaire was developed using the customer experience and patient experience methodology, based on the net promoter score (NPS) indicator<sup>21,23</sup>. The NPS is based on a single question: How likely is it that you would recommend our service to a friend or colleague? Participants respond ranging from 0 (“not at all likely”) to 10 (“extremely likely”). The assumption is that individuals scoring 9 or 10 will provide positive word-of-mouth advertising; they are called “promoters”. Individuals scoring 7 or

8 are considered indifferent ("passives"). Finally, individuals scoring 0-6 are likely to be dissatisfied customers and are labelled "detractors". The NPS is then calculated as the percentage of "promoters" minus that of "detractors"<sup>19</sup>.

#### Data analysis

To ensure rigorous analysis, all the interviews were conducted by an external consultant from a consultancy firm specialized in Patient Experience (IZO), and subsequently reviewed and validated by the project coordina-

**Table 1.** Questions included in interviews with healthcare professionals

HEALTHCARE PROFESSIONAL'S PROFILE
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. When did you decide to specialize in oncology/nursing/hospital pharmacy?</li> <li>2. What motivated you to do it?</li> <li>3. To what degree do you still maintain the motivation that led you where you are? What do you enjoy most in your day-to-day work?</li> <li>4. What is the worst and best aspect about your job?</li> <li>5. With which word would you define your work?</li> <li>6. How do you see this profession evolving?</li> <li>7. What role can you take in this evolution?</li> <li>8. Do you think it is a well-rewarded profession?</li> </ol>
PATIENT JOURNEY
<p><b>Discovery stage</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. How efficient do you think the diagnostic process for cancer patients is at your hospital?</li> <li>2. How do you as a healthcare professional experience this part?</li> <li>3. Do you think the patient feels completely supported throughout this initial phase?</li> <li>4. How do you experience the moment of reporting as a healthcare professional? (oncologist)</li> <li>5. How do you think you can be closer to the patient to make it less distressing?</li> <li>6. Can the healthcare professional help in any way to communicate this to the patient's close environment?</li> </ol> <p><b>Initiation stage</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. How much communication do you have with the patient until the first surgery (if needed)?</li> <li>2. What are the options for patients to contact you with any questions or concerns they may have? Do you think they are sufficient? How could they be improved?</li> <li>3. How much help is given to the patient to adapt his or her life to this new situation?</li> <li>4. How well informed are patients kept about the different options for their disease course?</li> </ol> <p><b>Treatment stage</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Do you think that adequate time is given to each patient to explain the treatment, its effects and duration?</li> <li>2. Are diagnostic or follow-up tests performed as quickly as possible?</li> <li>3. Are you provided sufficient support to cope with the physical changes of a person undergoing chemotherapy?</li> <li>4. Is there a way to help you cope better with these changes?</li> <li>5. Is the hospital pharmacist completely informed about each individual case?</li> <li>6. Is sufficient support provided to family members who also have consultations?</li> <li>7. Do you think that the healthcare professional is also present when the patient is outside the hospital?</li> <li>8. Are they provided written information?</li> <li>9. Does the healthcare professional ensure that the patient is truly receiving the right information to avoid further scares?</li> <li>10. Is help with bureaucratic procedures provided?</li> </ol> <p><b>Follow-up stage</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. How is the healthcare professional present at this stage? What is the proximity?</li> <li>2. Is the patient helped or counselled to move on with his or her life?</li> <li>3. Do they receive psychological support throughout their disease?</li> <li>4. Is the healthcare professional kept informed regarding whether the patient can recover his or her family life, work, and sexual life, among other activities, without any problems?</li> <li>5. Are appropriate tests performed so that the patient can leave with the comfort that his or her disease has not recurred?</li> </ol>
CLOSE THE INTERVIEWS
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Do you think that patients' expectations are generally met throughout their disease independently of cure?</li> <li>2. Do you think it is possible to facilitate the process in any way for the patient?</li> <li>3. What is the worst phase for the patient?</li> <li>4. What can distinguish one oncologist from another in a more positive way from the patient's point of view?</li> <li>5. How do you think the patient and family members can collaborate to make any interaction better?</li> <li>6. Do you think that support in bureaucratic procedures is provided to patients to facilitate and guide them? Is it adequate?</li> <li>7. How can the patient be helped more with these bureaucratic procedures or how can they be made as less burdensome as possible for the patient?</li> </ol>

tors. The patients' emotions, reported or observed, were classified according to Plutchik's Wheel of Emotions<sup>24</sup>.

Quantitative data were created from the qualitative questionnaire. According to the NPS methodology<sup>20</sup>, counts were calculated for questions using a scale of 0-10 points, grouped into promoters or satisfied (score 9-10),

neutrals (score 7-8) and detractors or dissatisfied (score 0-6), as has been previously stated.

After that, a thorough analysis was performed by the external consultant to correlate the qualitative and quantitative data and analyse the categories and meaning that resulted. This approach was applied to develop a

**Table 2.** Questions included in interviews with patients

PATIENT'S PROFILE
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. What was your daily life like before the diagnosis? What was your lifestyle like?</li> <li>2. How did it all begin?</li> <li>3. When did your disease start?</li> <li>4. In what aspects has your lifestyle changed?</li> <li>5. Are you a reserved person or do you open up easily to others?</li> <li>6. How would you define the attitude with which you have generally faced your disease?</li> <li>7. How did you expect healthcare professionals to behave from the beginning?</li> <li>8. Who has been with you from the beginning? (e.g., family and friends)</li> </ol>
PATIENT JOURNEY
<p><b>Discovery stage</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Do you remember when you were first told about the diagnosis? How did you experience it?</li> <li>2. Did you feel completely supported or able to be supported by healthcare professionals?</li> <li>3. How did you experience the moment when you were told about it? Were you well informed and provided space to resolve any doubts you may have had?</li> <li>4. How do you think the healthcare professional can make this stage a little easier?</li> <li>5. Do you think that the healthcare professional could have intervened in some way to communicate the news to the patient's environment? Would you consider it positive?</li> </ol> <p><b>Initiation stage</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. How much contact did you have with healthcare professionals and the hospital until the first surgery (if necessary) was performed?</li> <li>2. Did you have the possibility to ask questions at any time? Do you think this is appropriate?</li> <li>3. How do you think this stage could be improved?</li> <li>4. How much support was provided by the hospital to help you adapt your life to this new situation?</li> <li>5. How much information were you provided about the different options for the course of your disease? Do you think it was sufficient?</li> </ol> <p><b>Treatment stage</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Do you consider that adequate time was provided to explain the treatment, its effects and duration?</li> <li>2. Do you consider that diagnostic and follow-up tests are performed in an agile manner? If not, do you know or are you informed of the reasons?</li> <li>3. (Chemotherapy patients only) Are patients given sufficient support to cope with the changes that chemotherapy treatment brings?</li> <li>4. How do you think they could help to manage the changes better?</li> <li>5. When you had your first contact with the pharmacist, were you completely informed about your case?</li> <li>6. Was sufficient support provided to accompanying family members or friends to address their own doubts?</li> <li>7. Do you think that the healthcare professional is also present when you are not in the hospital?</li> <li>8. Were you provided the information in writing? If not, would you have appreciated it?</li> <li>9. Did the healthcare professional in your case ensure that you were truly understanding the information?</li> <li>10. Were you provided with help with bureaucratic procedures?</li> <li>11. How would you have appreciated it if the whole bureaucratic procedures were made easier for you?</li> </ol> <p><b>Follow-up stage</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. How is the health professional present at this stage? What is the proximity?</li> <li>2. Have you been given help or advice to continue with your life?</li> <li>3. Have you received psychological support throughout your disease?</li> <li>4. Does the health professional care about the readaptation of patients to their family, work, and sexual life, among other activities?</li> <li>5. Are appropriate tests performed during follow-up to allow you to leave the consultation with complete peace of mind?</li> </ol>
CLOSE THE INTERVIEWS
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Do you feel that your expectations are generally met in relation to the treatment and support provided during your disease?</li> <li>2. Do you think it is possible to facilitate this? How?</li> <li>3. What is the worst phase for you as an experience?</li> <li>4. What can differentiate one oncologist from another more positively?</li> </ol>



**Table 3.** Patient demographics

	Patients (%)
<b>Nationality</b>	
Spanish	124 (97.6%)
Other	3 (2.3%)
<b>Sex</b>	
Male	33 (26.0%)
Female	94 (74.0%)
<b>Age (years)</b>	
26-35	2 (1.5%)
36-45	14 (11.0%)
46-64	81 (63.7%)
> 65	30 (23.6%)
<b>Treatment time</b>	
< 1 year	32 (25.2%)
1-3 years	51 (40.1%)
3-10 years	36 (28.3%)
> 10 years	8 (6.3%)
<b>Cancer diagnosis</b>	
Breast	82 (65.0%)
Lung	45 (35.0%)

process map that ensured a comprehensive representation of the patient journey.

**Results**

**Participant demographics**

Data were collected for 127 patients with lung and breast cancer. Most of the participants had breast cancer (65.0%), and the remaining 35.0% had lung cancer. The age range of the study participants was between 26-79 years. 74% of the participants were female. 32 participants were on treatment for less than one year (25.2%), 51 participants for 1-3 years (40.1%), 36 participants for 3-10 years (28.3%) and 8 participants for more than 10 years (6.3%) (Table 3).

**Patient journey template**

The following six phases were identified during the disease course: 1) My life before diagnosis; 2) discovery; 3) initiation; 4) treatment; 5) follow-up; 6) my current life.

*My life before diagnosis stage*

At this stage, only the interaction of "my day-to-day" was considered. Patients at this stage showed a functional level of experience, with most commenting that their life met their expectations in relation to their lifestyle and personal plans (Figure 1).

*Discovery stage*

Six interactions were described: 1) a warning sign appears around my health; 2) I undergo diagnostic tests; 3) I wait for the results of the diagnosis; 4) I confirm the diagnosis of cancer; 5) I discuss it with my social environment (family, friends, work); 6) I am informed about my disease and treatment (Figure 1).

Regarding the patient's experience at this stage, the patient's expectations of healthcare professionals and hospital procedures were met.

**Figure 1.** My life before diagnosis stage and discovery stage.

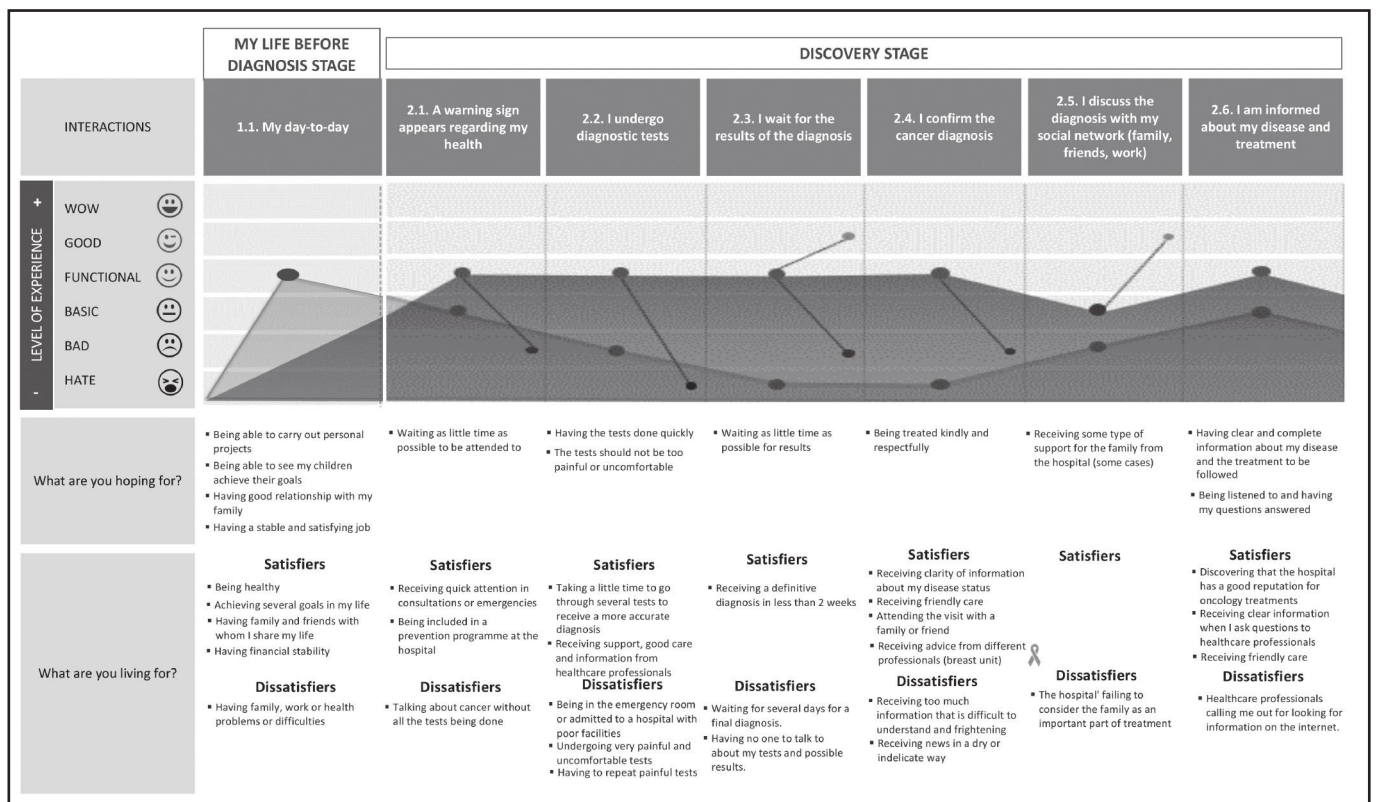
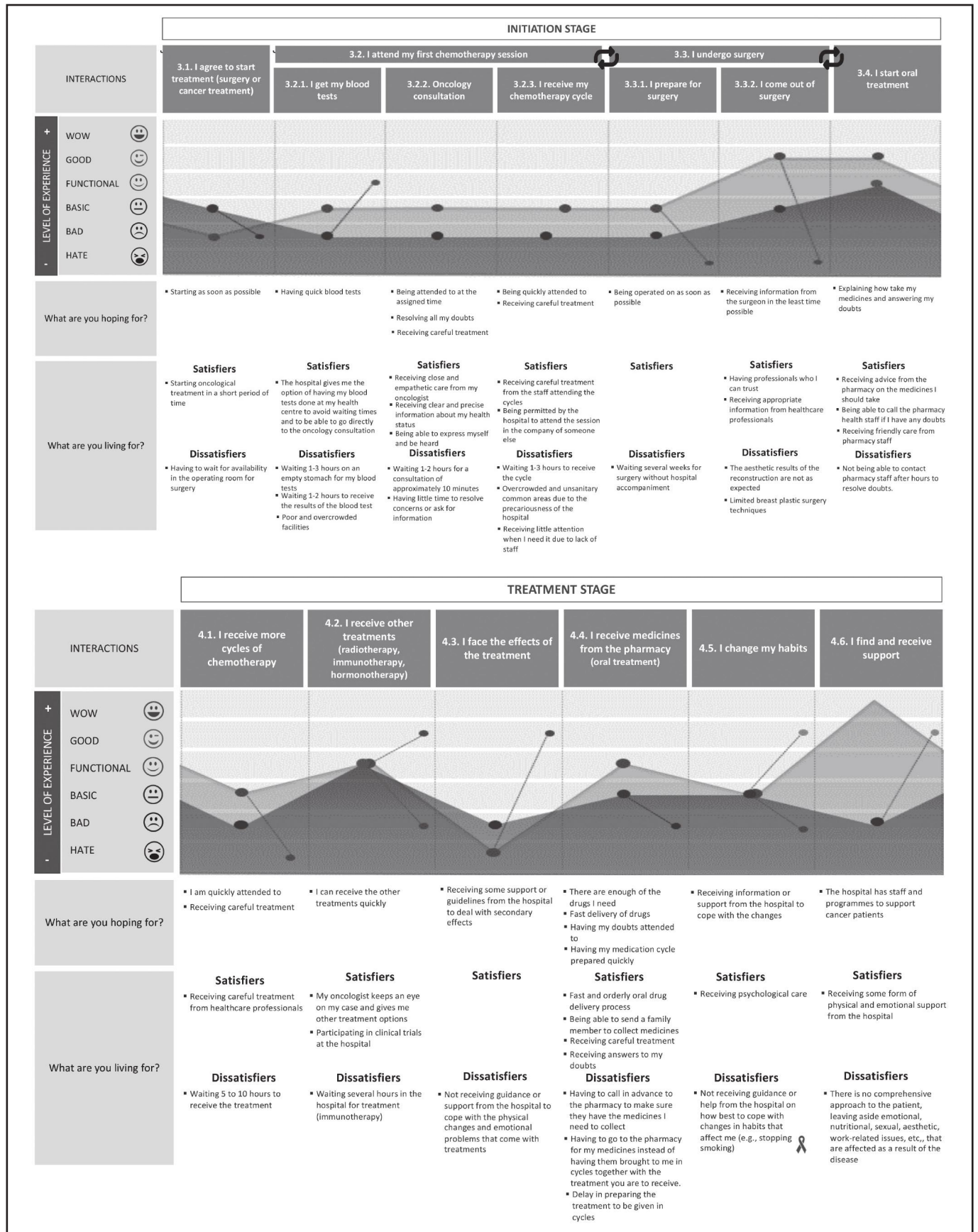


Figure 2. Initiation stage and treatment stage.



However, several satellite experiences were found in the same interaction, reflecting those certain processes are not standardized or that, the patient experience can be very different depending on who performs them.

**Initiation stage**

In the initiation stage, the following interactions were collected: 1) I agree to start treatment; 2) I attend my first chemotherapy session; 3) I undergo surgery; 4) I start oral treatment (Figure 2).

In patient interviews, these interactions are critical because they represent a high degree of emotional and physical stress that must be experienced repeatedly over months or years. Additionally, at this stage, the patients' experience may be negative, because expectations of interaction with the hospital are not met. The reason is likely the long waiting times to be attended to or receive services in the hospital and negative perceptions of waiting room facilities for tests, consultations, and treatment administration processes.

**Treatment stage**

During the treatment stage, six interactions were defined as follows: 1) I received more cycles of chemotherapy; 2) I received other treatments (radiotherapy, immunotherapy, hormonotherapy); 3) I faced the effects of the treatment; 4) I received medicines from the pharmacy (oral treatment); 5) I changed my habits; 6) I found and received support (Figure 2).

At this stage, the patients reported that the waiting times again affected their experience. Additionally, they mentioned incomplete institutional support to better understand and manage the adverse effects of treatments and

changes in habits due to the disease. Thus, the patients valued this stage with a level of experience between basic and poor because, the minimum expectation was met for some patients but not for others, generating a negative memory.

**Follow-up stage**

Four interactions were defined at this stage: 1) I underwent follow-up examinations; 2) I attended an oncology or a surgical visit; 3) I had tumour relapse or disease progression; 4) I returned to oncology treatment (Figure 3).

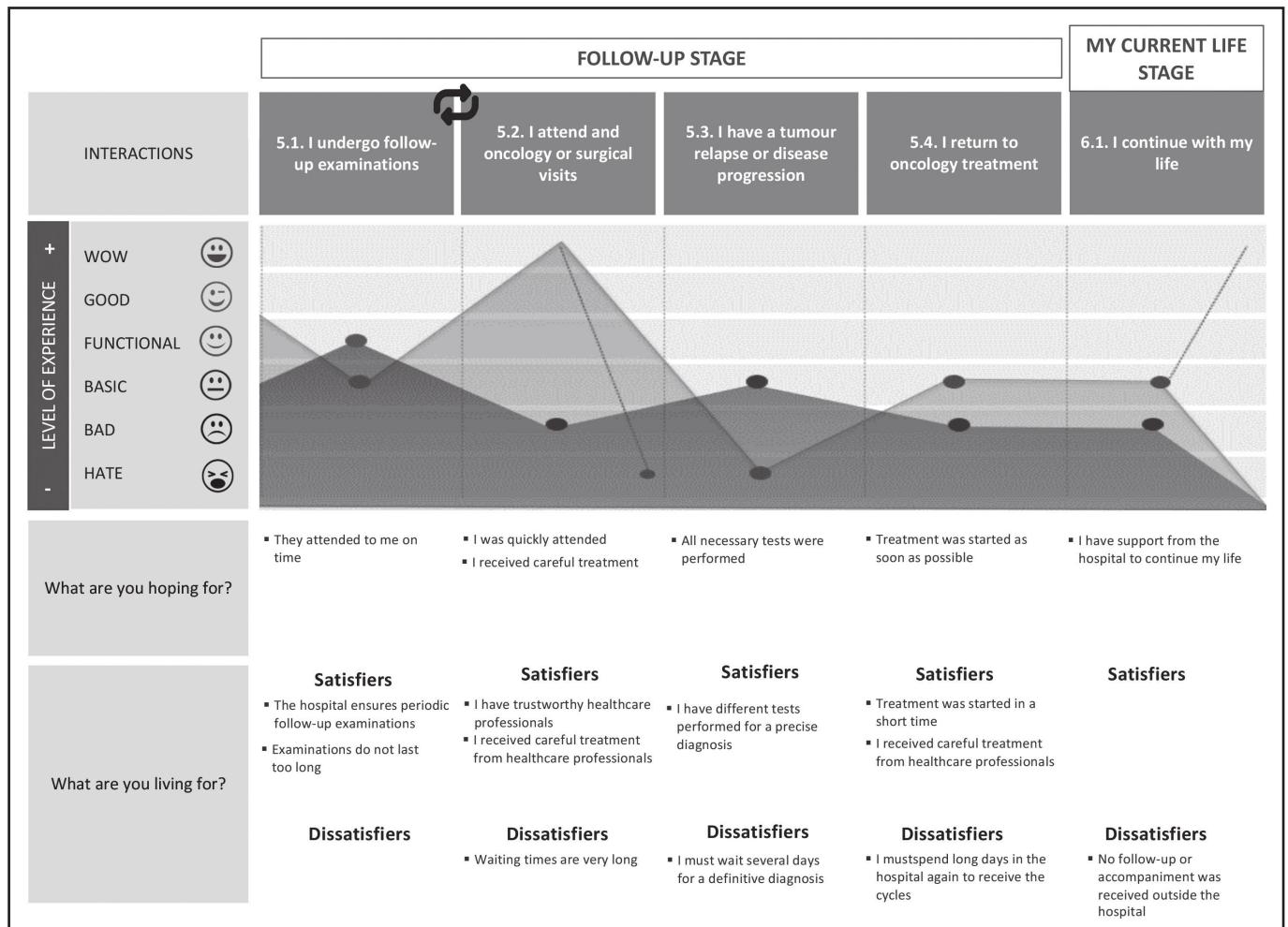
In the interviews with the patients, the importance of this stage was indicated because it allows them to understand the evolution of their disease. The experience reported by patients was positive concerning the frequency of testing, type of tests performed to make an accurate diagnosis and visit quality. However, critical points were observed regarding the waiting times that patients should assume both to attend follow-up consultations and receive oncological treatment when they relapse.

**My current life stage**

At this stage, only one interaction was determined: 1) continue with my life (Figure 3).

Patients reported that one of the main goals of this stage is to have a good quality of life and resume their personal routines and projects. The experience reported by patients regarding the hospital was poor because, they believe that they did not receive support to continue with their daily lives. However, they mentioned the substantial effort made by the health-

Figure 3. Follow-up stage and my current life stage.





care professionals team to ensure that treatment and care were as good as possible.

## Quantitative method. Net promoter score indicator

Regarding quantitative analysis, a positive score (46.03%) was obtained for the NPS indicator of the hospital. The reason is that, 60.0% of the patients were promoters, indicating they were satisfied with the hospital service, their expectations were met in several patient travel interactions, and they had positive memories of their hospital experience. The most relevant reason patients reported was the attention received by healthcare professionals at all stages of the patient's journey (86.5%), followed by the ease of access to treatment (39.7%) (Figure 4).

In relation to interaction with healthcare professionals, more than half of the patients (52.8%) indicated that the reference person in the hospital is their oncologist, both because of the clinical approach and because of the emotional bond created over months or years of follow-up.

Finally, regarding the stages of the patient's journey, the quantitative analysis focused on exploring the four stages at which patients interact directly with hospitals, healthcare professionals and services (discovery, initiation, treatment, and follow-up). At the discovery stage, one of the most important moments for patients was the diagnosis. Most of the patients (70.0%) believed that this was a quick process and that their expectations in terms of waiting time were met. At the initiation stage, patients mentioned that preparation for the disease and receiving support at this stage are two key aspects; however, only 48.0% of patients reported having received help from hospital professionals. At the treatment stage, 50.0% of patients expressed that they had not used the pharmacy service or that they had no information about it. At the follow-up stage, patients reported receiving less support from the hospital to continue with their daily lives.

## Discussion

As previously stated, PROMs as an objective (and therefore measurable) experience of patients are widely disseminated. However, PREMs, as a subjective, and largely emotional, experience, are much more challenging to obtain, particularly in cancer patients<sup>26</sup>. The number of tools to measure PREMs is much scarcer and less reliable than for measuring PROMs<sup>22</sup>. This patient journey was designed to examine the patient experience of breast and lung cancer patients using the healthcare system at a third-level general hospital.

To our best knowledge, this study is the first to describe the experiences of breast and lung cancer patients in Spain using a mixed design of qualitative and quantitative research methods. In a review of the literature, several

studies have been located that have developed patient journey maps for this disease using qualitative analysis<sup>26,27</sup>. A study conducted in the United States<sup>26</sup> shows that the main factors contributing to the fragmentation of cancer care in the healthcare system are the communication barriers that exist between healthcare professionals and the lack of continuity of patient care especially in the treatment phase. Another study<sup>27</sup> identified significant disparities in care between European countries, with differences in treatment for a skin cancer patient, and recommends further research and efforts to address health inequalities, thereby improving the quality of care and reducing skin cancer morbidity. Therefore, these publications using qualitative methods show the lack of communication with the patient, and the lack of shared care for cancer management among different healthcare professionals, leading to divided care for this disease in the healthcare system.

Cancer is a disease with a considerable emotional impact on patients, leading to possible psychiatric, neuropsychiatric, and psychosocial disorders that impact their quality of life<sup>28</sup>. In our study, we observed that although most patients recognized that one of the main challenges of living with cancer is emotional support, very few requested psychological support. The reason is likely because they were not sufficiently informed about how to reach those psychotherapeutic services in the hospital or because they did not feel that they might be useful. Therefore, it would be interesting to improve psychotherapy services in the hospital by making a comprehensive approach that includes both the therapeutic approach and the psychosocial and occupational intervention. In this way, patients would feel to be supported in all areas, thus improving their experience during disease management and follow-up in the hospital setting.

This study identified some unmet needs and areas for improvement in the management of cancer patients at Toledo hospital. As other authors have already established<sup>29</sup>, our findings confirm that one of the most conflicting aspects expressed by patients was the long waiting time to be attended. In the interviews, patients evaluated this aspect beyond the discomfort generated by the diagnostic tests and treatment procedures. By contrast, the care of patients by the healthcare professionals is one of the main reasons for which those patients valued the whole hospital experience very positively despite this aspect. Finally, from the interviews conducted with healthcare professionals, in their daily lives, patients faced considerable emotional, and work demands, that negatively affect their wellbeing and the balance of their personal lives, often evidencing stress and sadness in these situations.

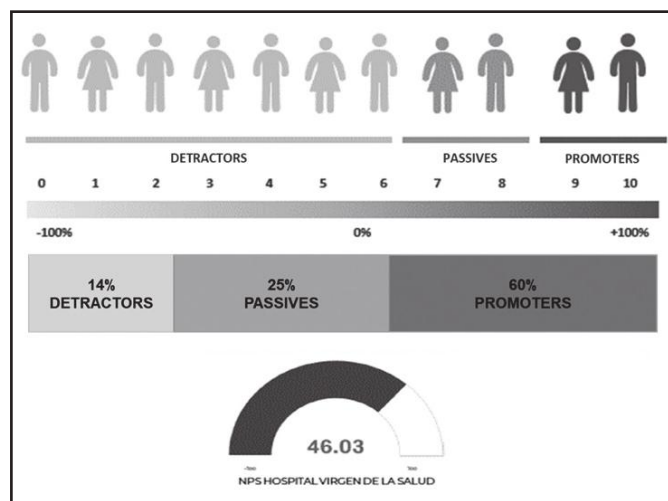
This pilot study has several limitations that should be considered when interpreting these findings. The main limitation is the size of the sample analysed; information was only collected from 127 patients from the hospital in Toledo. Furthermore, only patients with two specific types of cancer (breast and lung) were considered. However, these two types of cancer are the most frequent in humans and are among those that produce the highest mortality (lung cancer, ranked first, with 1.8 million deaths in 2020; breast cancer, ranked 5th, with 685,000 deaths in 2020)<sup>1</sup>. Therefore, although only two types of cancer were investigated in this study, they represent a significant proportion of the oncological population in the hospital setting.

Another limitation that must be considered is that this study shows preliminary and exploratory data collection on the route taken by cancer patients through the healthcare system, making it possible to identify areas for improvement and specific action plans that can be used to develop future studies in more hospitals and including patients with other types of tumours.

This study provides insight into the experience of cancer patients during all stages of the disease in the hospital setting. Additionally, our findings shed light on how cancer may impact patients' lives and may have important implications for clinical practice. Despite the rigorous study design, these results should be interpreted accounting for the qualitative and quantitative nature of the data collected and size of the sample used because, as all the patients included in the study were from Toledo Hospital, so our results may not reflect the complete experience of cancer patients in other settings. Therefore, further research is needed to develop validated tools to evaluate patient experience in healthcare systems.

In conclusion, this patient journey identified six main phases throughout all stages of the disease. The most positive phases were my life before diagnosis phase and the follow-up phase, while the phases with a negative tendency were the initiation phase and the treatment phase, due to the waiting times

Figure 4. Net Promoter Score indicator.



and the emotional and physical burden on patients. According to the NPS, the care provided by the hospital is positive for 46.03% of the patients.

## Funding

This study was funded by Pfizer Spain.

## Conflict of interest

Miguel Ángel Casado and María Mareque are currently employed at PORIB, a consultant company specialized in economic evaluation of

health interventions, which received financial support from Pfizer for the development of the manuscript for this study. Javier Soto is employed of Pfizer Spain.

## Contribution to the scientific literature

The present study is a pilot study that provides information on the patient journey based on the experience reported by breast and lung cancer patients at Spanish hospital.

## Bibliography

- World Health Organization. Fact Sheets Cancer. World Health Organization (WHO) [internet]. 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020 [internet]. Available at: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- Badía X, Tort M, Manganelli AG, Camps C, Díaz-Rubio E. The burden of cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(6):729-34.
- Johansen S, Cvancarova M, Ruland C. The Effect of Cancer Patients' and Their Family Caregivers' Physical and Emotional Symptoms on Caregiver Burden. *Cancer Nurs*. 2018;41(2):91-9.
- Luengo-Fernández R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1165-74.
- Oman S, Mcmillan S. Symptom Severity, Anxiety, Depression, Self-Efficacy and Quality of Life in Patients with Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(2):365-74.
- Kwekkeboom KL. Cancer Symptom Cluster Management. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(4):373-82.
- Epstein RM, Fiscella K, Lesser CS, Stange KC. Why the nation needs a policy push on patient-centered health care. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29(8):1489-95.
- Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient reported experience measures. *BJA Education*. 2017;17(4):137-44.
- 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):e001570.
- Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S, *et al*. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1480-501.
- Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med*. 2010;362(10):865-9.
- Arias-de la Torre J, Puigdomenech E, Valderas JM, Evans JP, Martín V, Molina AJ, *et al*. Availability of specific tools to assess patient reported outcomes in hip arthroplasty in Spain. Identifying the best candidates to incorporate in an arthroplasty register. A systematic review and standardized assessment. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214746.
- Gagnier JJ, Mullins M, Huang H, Marinac-Dabic D, Ghambaryan A, Eloff B, *et al*. A Systematic Review of Measurement Properties of Patient-Reported Outcome Measures Used in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(5):1688-1697.e7.
- Grassi A, Golinelli D, Tedesco D, Rolli M, Bordini B, Amabile M, *et al*. Patient-reported outcome measures (PROMs) after elective hip, knee and shoulder arthroplasty: protocol for a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):374.
- Ortega-Ávila AB, Cervera-Garvi P, Ramos-Petersen L, Chicharro-Luna E, Gijón-Noguero G. Patient-Reported Outcome Measures for Patients with Diabetes Mellitus Associated with Foot and Ankle Pathologies: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;8(2):146.
- Mason SJ, Catto JWF, Downing A, Bottomley SE, Glaser AW, Wright P. Evaluating patient-reported outcome measures (PROMs) for bladder cancer: a systematic review using the Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) checklist. *BJU Int*. 2018;122(5):760-73.
- Quintana JM, Antón-Ladislao A, Lázaro S, González N, Bare M, De Larrea NF, *et al*. Outcomes of open versus laparoscopic surgery in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(1):99-103.
- Blood Z, Tran A, Caleo L, Saw R, Dieng M, Shackleton M, *et al*. Implementation of patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures in melanoma clinical quality registries: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(2):e040751.
- Mandal PC. Net promoter score: A conceptual analysis. *International Journal of Management Concepts and Philosophy*. 2014;8(4):209.
- Krol MW, De Boer D, Delnoij DM, Rademakers JJ. The Net Promoter Score—an asset to patient experience surveys? *Health Expect*. 2015;18(6):3099-109.
- Koladycz R, Fernández G, Gray K, Marriott H. The Net Promoter Score (NPS) for Insight Into Client Experiences in Sexual and Reproductive Health Clinics. *Glob Health Sci Pract*. 2018;6(3):413-24.
- Plutchik R. The Nature of Emotions: Clinical Implications. En: Clynes M, Panksepp J. (eds.) *Emotions and Psychopathology*. Boston, MA: Springer; 1988.
- Rudolph C, Petersen GS, Pritzkeleit R, Storm H, Katalinic A. The acceptance and applicability of a patient-reported experience measurement tool in oncological care: a descriptive feasibility study in northern Germany. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):786.
- Siddiqui S, Cruz I. A Cancer Patient Journey: Complete Review During Acute Treatment Phase. *Health Equity*. 2019;3(1):403-8.
- Trakatelli M, Siskou S, Proby C, Tiplica GS, Hinrichs B, Altsisiadis E, *et al*. The patient journey: a report of skin cancer care across Europe. *Br J Dermatol*. 2012;167 Suppl 2:43-52.
- Caruso R, Nanni MG, Riba MB, Sabato S, Grassi L. The burden of psychosocial morbidity related to cancer: patient and family issues. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):389-402.
- Edvardsson D, Watt E, Pearce F. Patient experiences of caring and person-centredness are associated with perceived nursing care quality. *J Adv Nurs*. 2017;73(1):217-27.





## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

# Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*: Revisión sistemática

Efficacy and safety of high doses of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer treated with the FOLFIRI regimen based on the *UGT1A1* genotype: A systematic review

Marta Miarons<sup>1,2,\*</sup>, Pau Riera<sup>3,4,\*</sup>, Sara García-Gil<sup>5</sup>,  
Fernando Gutiérrez-Nicolás<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Campus Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>RedDPyD. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>4</sup>U705, Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna (Santa Cruz de Tenerife), España. \*Marta Miarons y Pau Riera contribuyeron equitativamente en el presente artículo.

## Autor para correspondencia

Marta Miarons  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Passeig Vall d'Hebron, 119-129 08035  
Barcelona, España.

Correo electrónico:  
marta.miarons@vallhebron.cat

Recibido el 2 de junio de 2021;  
aceptado el 10 de enero de 2022.  
Early Access date (07/16/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11736

## Cómo citar este trabajo

Miarons M, Riera P, García-Gil S, Gutiérrez-Nicolás F. Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*: Revisión sistemática. *Farm Hosp.* 2022;46(4):224-33.

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo de la presente revisión sistemática es analizar los datos publicados sobre la eficacia y seguridad de las dosis superiores a los 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán recomendadas en la ficha técnica en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI y con genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 y \*1/\*28.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda bibliográfica en Medline y Embase de los artículos publicados hasta diciembre de 2021. Los métodos utilizados se basaron en los recomendados según *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Los criterios para la inclusión de los estudios se definieron previamente en base a los dos objetivos secundarios que aborda esta revisión: 1) Analizar la magnitud de la diferencia de la respuesta clínica y 2) estudiar la magnitud de la diferencia de los efectos adversos a irinotecán a dosis altas, en comparación con las dosis descritas en la ficha técnica para el esquema FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con el genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 o \*1/\*28.

**Resultados:** La estrategia de búsqueda reportó un total de 98 referencias, de las que 13 fueron seleccionadas para el análisis, 7 (53,8%)

## Abstract

**Objective:** The purpose of this systematic review is to analyze the published data on the efficacy and safety of doses higher than 180 mg/m<sup>2</sup> of irinotecan recommended in the drug's summary of product characteristics in metastatic colorectal cancer patients with genotypes *UGT1A1*\*1/\*1 or \*1/\*28 who are treated with the FOLFIRI regimen.

**Method:** A systematic review of the literature was carried out in Medline and Embase searching for articles published up to December 2021. The methods used were based on the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. The criteria for the inclusion of studies were previously defined based on the two secondary goals addressed in this review: 1) To analyze the magnitude of the differences in clinical responses and 2) To study the magnitude of the differences in adverse effects of irinotecan at high doses, as compared to the doses described in the summary of product characteristics corresponding to the FOLFIRI regimen in patients with metastatic colorectal cancer with genotypes *UGT1A1*\*1/\*1 or \*1/\*28.

**Results:** The search yielded a total of 985 references, of which 13 were selected for analysis. Seven evaluated both efficacy and safety and six

## PALABRAS CLAVE

Irinotecán; Enzima *UGT1A1*; Neoplasia de colon.

## KEYWORDS

Irinotecan; *UGT1A1* enzyme; Colonic neoplasms.



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

evaluando tanto eficacia como seguridad y ó (46,2%) únicamente seguridad. En relación con los estudios que evaluaron eficacia y seguridad, ó (85,7%) se mostraron favorables al aumento de dosis en términos de tasa de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión e, incluso, en 2 de ellos en supervivencia global. Los estudios que evaluaron seguridad apuntan a que dosis de irinotecán superiores a 180 mg/m<sup>2</sup> son toleradas por la mayor parte de los pacientes *UGT1A1*\*1/\*1 y \*1/\*28.

**Conclusiones:** La presente revisión sistemática muestra la conveniencia de valorar el ajuste de dosis de irinotecán dentro del esquema FOLFIRI en función de los polimorfismos del gen *UGT1A1*, con un potencial aumento de las probabilidades de una adecuada respuesta clínica.

## Introducción

El irinotecán (CPT-11) es un agente antineoplásico empleado en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, como el gástrico, pancreático o colorrectal. Se trata de un derivado semisintético de la camptotecina que ejerce su efecto antitumoral mediante la inhibición de la topoisomerasa I, enzima necesaria para separar la doble cadena de ADN en el proceso de replicación celular<sup>1</sup>. Concretamente, el irinotecán es un profármaco que se hidroliza a su metabolito activo, la 7-etil-10-hidroxi-camptotecina (SN-38), mediante la acción de carboxilesterasas hepáticas. Este metabolito, el SN-38, es el responsable del efecto antineoplásico (inhibición de la topoisomerasa I) y de la toxicidad. Esta última, en muchas ocasiones, aparece de forma limitante, hasta en un tercio de los pacientes, con diarreas y neutropenias potencialmente mortales<sup>1</sup>.

Para la eliminación del SN-38 es necesaria su conjugación mediante la acción de la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (*UGT1A1*), dando lugar a un nuevo metabolito glucurónido inactivo, el SN-38G, excretado por vía renal o biliar. De esa forma, una disminución en esta capacidad de glucuronidación se correlaciona con una mayor toxicidad al irinotecán, tal y como han mostrado diversos estudios<sup>2,3</sup>. Se ha demostrado que la disminución en la glucuronidación del irinotecán puede ser debida a la presencia de un polimorfismo en la región promotora del gen *UGT1A1* (TA indel, rs8175347), que consiste en una variación en el número de repeticiones del dinucleótido TA y que implica una actividad reducida de la enzima *UGT1A1*.

En población caucásica, la forma más frecuente (alelo salvaje o *nativo*) de esta región promotora está constituida por seis repeticiones, A(TA)<sub>6</sub>TAA, que corresponde a una actividad enzimática normal. Sin embargo, la frecuencia del alelo mutado (*UGT1A1*\*28), consistente en siete repeticiones (A(TA)<sub>7</sub>TAA) y que confiere una actividad enzimática disminuida, es del 30-40%<sup>4</sup>. En concreto, en la población española, la frecuencia del genotipo homocigoto mutado o síndrome de Gilbert (*UGT1A1*\*28/\*28) es del 9% aproximadamente, la del genotipo heterocigoto (*UGT1A1*\*1/\*28) del 51% y la del genotipo salvaje (*UGT1A1*\*1/\*1) del 40%<sup>5</sup>.

Diversos trabajos en el ámbito de la farmacogenética han mostrado una correlación entre la presencia del alelo *UGT1A1*\*28 y la aparición de efectos adversos graves inducidos por irinotecán<sup>6,12</sup>. En base a estas evidencias, en 2005 la Food and Drug Administration (FDA) informó sobre la utilidad clínica de genotipar el gen *UGT1A1* en pacientes candidatos a recibir irinotecán. Sin embargo, en las recomendaciones recogidas en la ficha técnica del fármaco no se establece la recomendación de las dosis de irinotecán para los diferentes esquemas antineoplásicos según los perfiles genéticos de los pacientes<sup>13</sup>. Además, no se hace mención a lo recogido en otros estudios donde se pone de manifiesto la posibilidad de emplear dosis superiores de irinotecán a las habitualmente empleadas (180 mg/m<sup>2</sup>) en el esquema FOLFIRI (5-fluorouracilo, ácido folínico e irinotecán) en los pacientes con genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 y \*1/\*28<sup>14-17</sup>.

El objetivo de la presente revisión sistemática es analizar los datos publicados sobre la eficacia y seguridad de las dosis superiores a los 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán recomendados en la ficha técnica en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*.

## Métodos

### Búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia y seguridad a las dosis altas de irinotecán en pacientes *nativos* o heterocigo-

tos para el alelo \*28 del gen *UGT1A1*, mediante una búsqueda bibliográfica de artículos publicados hasta diciembre de 2021. Las bases de datos consultadas fueron Medline y Embase.

Los términos MeSH y Emtree utilizados se resumen en la tabla 1. Los métodos utilizados para este estudio se basaron en los recomendados según *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>18</sup>, aplicando tanto el listado de comprobación como el flujograma.

Los términos MeSH y Emtree utilizados se resumen en la tabla 1. Los métodos utilizados para este estudio se basaron en los recomendados según *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>18</sup>, aplicando tanto el listado de comprobación como el flujograma.

Los términos MeSH y Emtree utilizados se resumen en la tabla 1. Los métodos utilizados para este estudio se basaron en los recomendados según *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>18</sup>, aplicando tanto el listado de comprobación como el flujograma.

### Criterios de inclusión

Los criterios para la inclusión de estudios se definieron previamente en base a los dos objetivos secundarios que aborda esta revisión, específicamente:

1. Analizar la magnitud de la diferencia de la respuesta clínica a irinotecán a dosis altas en comparación con las dosis descritas en la ficha técnica para el esquema FOLFIRI en pacientes con CCRM con el genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 o \*1/\*28.
2. Estudiar la magnitud de la diferencia de los efectos adversos a irinotecán con dosis altas en comparación con las dosis descritas en la ficha técnica en pacientes con CCRM con el genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 o \*1/\*28.

Los estudios se eligieron según si: a) eran estudios de cohortes observacionales o ensayos clínicos; b) los pacientes con CCRM recibieron irinotecán a dosis más altas que las recomendadas actualmente en la ficha técnica; c) los pacientes fueron genotipados para identificar la presencia del alelo *UGT1A1*\*28 y se incluían pacientes con el genotipo *UGT1A1* \*1/\*1 (tipo *nativo*), y d.1) se reflejaba la asociación entre el genotipo *UGT1A1* \*1/\*1, dosis altas de irinotecán y tasa de respuesta objetiva (TRO) (respuesta definida como una respuesta completa o parcial) o d.2) se reflejaba la asociación entre el genotipo *UGT1A1* \*1/\*1, dosis altas de irinotecán y seguridad. Se excluyeron de la revisión los estudios que no se publicaron en inglés o español. Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en la tabla 2.

### Selección de los artículos

Los cuatro autores evaluaron de forma independiente los resúmenes de los artículos para determinar la elegibilidad de los mismos de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión enumerados en la tabla 2. Se consideraron todos los artículos originales revisados por pares publicados en inglés que evaluaban la relación de eficacia y/o toxicidad de irinotecán a dosis altas (> 180 mg/m<sup>2</sup>) según el genotipo de la *UGT1A1* en pacientes adultos con CCRM. Una vez seleccionados los resúmenes, se recuperaron las versiones de texto completo de todos los artículos potencialmente elegibles y cada uno de los cuatro autores volvió a aplicar de forma independiente los criterios de inclusión/exclusión. Finalmente, también se examinó la lista de referencias de los estudios incluidos para encontrar artículos relevantes potencialmente no identificados por la búsqueda sistemática anterior. Los artículos fueron incluidos en el análisis cuando tres de los cuatro autores estuvieron de acuerdo con los criterios preestablecidos y se calculó el índice de correlación interclase para valorar el grado de concordancia en la selección de los artículos entre los autores.

### Extracción de datos

Los revisores crearon, probaron y perfeccionaron un formulario de extracción de datos. Los datos extraídos incluyeron: primer autor y año de publi-

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Pubmed

Base de datos	Términos de búsqueda	Límites	Resultados
Mesh terms Pubmed	(Dose-Response Relationship, Drug[MeSH Terms]) OR (response-dos*[Title/Abstract]) OR (dose-response[Title/Abstract]) OR (treatment-dos*[Title/Abstract]) OR (Maximum Tolerated Dose[MeSH Terms]) OR (tolerated-dos*[Title/Abstract]) OR (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[MeSH Terms]) AND ((Irinotecan[MeSH Terms]) OR (irinotecan[Title/Abstract]) OR (Topoisomerase I Inhibitors [Pharmacological Action]) AND (Genetic Variation[MeSH Terms]) OR (genotype-driven[Title/Abstract]) OR (Genotype[MeSH Terms]) OR (genotype*[Title/Abstract]) OR (Phenotype[MeSH Terms]) OR (Phenotype*[Title/Abstract]) OR (Polymorphism, Genetic[MeSH Terms]) OR (genetic-polymorphism[Title/Abstract]) OR (Pharmacogenetics[MeSH Terms]) OR (pharmacogenomics[Title/Abstract]) OR (pharmacogenetics[Title/Abstract]) AND ((Colorectal Neoplasms[MeSH Terms]) OR (colorectal-neoplasm*[Title/Abstract]) OR (colorectal-cancer*[Title/Abstract]) AND (UGT1A1 enzyme [Supplementary Concept]) OR (ugt1a1 [Title/Abstract]) OR ("glucuronosyltransferase 1A1"[Title/Abstract]) OR (Glucuronosyltransferase[MeSH Terms]) OR (bilirubin glucuronoside glucuronosyltransferase [Supplementary Concept])	Adult: 19+ years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, Young Adult: 19-24 years.	82
Emtree terms Embase	('dose response'/exp OR 'maximum tolerated dose'/exp OR 'antineoplastic agent'/mj OR 'treatment dos*':ab,kw,ti OR 'dose response':ab,kw,ti OR 'tolerated dos*':ab,kw,ti) AND [embase]/lim AND ('irinotecan'/exp OR 'dna topoisomerase inhibitor'/mj OR irinotecan:ab,kw,ti) AND [embase]/lim AND ('colorectal tumor'/exp OR 'colorectal neoplasm':ab,kw,ti OR 'colorectal cancer':ab,kw,ti) AND [embase]/lim AND ('ugt1a1 enzyme'/exp OR 'glucuronosyltransferase'/exp OR 'bilirubin glucuronoside glucuronosyltransferase'/exp OR ugt1a1:ab,kw,ti OR 'glucuronosyltransferase 1a1':ab,kw,ti) AND [embase]/lim	[[adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)	16

cación; tipo de estudio y nivel de evidencia; participantes y tipo de cáncer; régimen y posología de irinotecán; genotipo y prevalencia; variables clínicas evaluadas (TRO, supervivencia global [SG] y supervivencia libre de progresión [SLP]); resultados y discusión (Tabla 3).

La gravedad de los efectos adversos se estableció de acuerdo con los Criterios de toxicidad comunes del Instituto Nacional del Cáncer (ahora Criterios de terminología común para eventos adversos) (CTCAE), cuando estuvieron presentes (Tabla 4)<sup>25</sup>.

## Nivel de evidencia

La calidad metodológica de los estudios elegibles se evaluó mediante discusión y consenso entre todos los investigadores del estudio, con un enfoque particular en el uso de criterios de evaluación objetivos y representatividad de la muestra. La calidad de los estudios observacionales incluidos se evaluó de acuerdo con la recomendación de la escala Newcastle-Ottawa (NOS)<sup>26,27</sup>. Se seleccionaron ocho elementos para la inclusión del estudio, incluida la selección de pacientes, la comparabilidad entre grupos y factores de exposición. Los estudios con puntuaciones NOS de 0 a 3, de

4 a 6 y de 6 a 9 se consideraron de calidad baja, media y alta, respectivamente.

La calidad metodológica de los ensayos clínicos fue analizada mediante la escala de Jadad, también conocida como puntuación de Jadad o sistema de puntuación de calidad de Oxford, procedimiento para evaluar de manera independiente la calidad metodológica de un ensayo clínico, que confiere una puntuación que clasifica el estudio como de baja calidad si ésta es inferior a 3 puntos, considerando como riguroso un ensayo clínico aleatorizado de 5 puntos<sup>28</sup>.

## Resultados

### Selección de los estudios

La estrategia de búsqueda reportó un total de 595 referencias, de las que 13 fueron seleccionadas para el análisis de eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán (> 180 mg/m<sup>2</sup>) en el esquema FOLFIRI. Concretamente, se incluyeron 11 ensayos clínicos y 2 estudios observacionales. El índice de correlación interclase fue de 0,90 (intervalo de confianza del

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios de cohortes observacionales o ensayos clínicos	Estudios de revisión, comunicaciones a congresos, casos clínicos, cartas al editor
Artículos en español o inglés	Artículos en otros idiomas
Adultos ≥ 18 años	Pacientes < 18 años
Pacientes con cáncer colorrectal metastásico	Pacientes con otros tumores
Pacientes tratados con el esquema FOLFIRI	Pacientes tratados con otros esquemas
Pacientes en los que se haya genotipado el alelo *28	Pacientes con otros genotipos
Asociación entre el alelo UGT1A1 *1/*1, dosis altas de irinotecán y tasa de respuesta objetiva o seguridad	Estudios en los que no se refleja esta asociación

**Tabla 3.** Características de los estudios incluidos en relación con la eficacia de irinotecán a dosis altas

Primer autor y año de publicación	Tipo de estudio	Participantes y tipo de cáncer	Régimen, dosis y frecuencia de irinotecán	Genotipos y prevalencia	Variables clínicas evaluadas	Resultados	Discusión
<b>Eficacia y tolerancia</b>							
Páez <i>et al.</i> 2019 <sup>16</sup>	EECC intervencionista Fase II	<b>Primera línea</b> Colon 82 pacientes	FOLFIRI Grupo control: dosis estándar Grupo intervención: *1/*1: 300 mg/m <sup>2</sup> y *1/*28: 260 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 37 (46,8%) (13, 32,5% grupo intervención, 24, 61,5% grupo control) *1/*28: 42 (53,2%) (27, 67,5% grupo intervención, 15, 38,5% grupo control)	Objetivos primarios: - TRO - EA Secundarios: - SLP y SG	TRO: 67,5% vs. 43,6% (p = 0,001) Toxicidad grave: 22,5% vs. 20,5% SLP: 8,6 vs. 8,2 (p = 0,46) SG: 26,0 vs. 17,6 (p = 0,74)	Los pacientes con genotipo *1/*1 y *1/*28 pueden recibir dosis de irinotecán >180 mg/m <sup>2</sup> del esquema FOLFIRI y obtener mejores tasas de respuesta objetiva sin un incremento significativo de la toxicidad asociada. No se observaron diferencias en SLP ni SG, seguramente debido al reducido tamaño muestral.
Lu <i>et al.</i> 2014 <sup>19</sup>	Estudio observacional retrospectivo de cohortes	<b>Primera línea</b> Colon 107 pacientes	FOLFIRI + bevacizumab Dos grupos de pacientes: Genotipado y escalada de dosis vs. sin genotipado ni escalada Dosis inicial *1/*1 y *1/*28: 180 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 120 mg/m <sup>2</sup> Subida de dosis cada 3 ciclos 30 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 61 (77,2%) *1/*28: 13 (16,5%) *28/*28: 5 (6,3%)	Objetivos primarios: - Tasas de respuesta clínica - SLP y SG Secundarios: - SLP y SG en función de respuesta completa - EA	Objetivo primario: Respuesta clínica 69,4% vs. 46,4%; p = 0,028 Secundarios: SLP: 12,1 vs. 9,4 meses (p = 0,025), SG p < 0,001	Un aumento escalado de las dosis de irinotecán permite unas mejores tasas de respuesta y aumento de la SLP. Entre los pacientes con mejores tasas de respuesta se logra una mejora de la SLP y de la SG.
Tsai <i>et al.</i> 2020 <sup>17</sup>	EECC intervencionista Fase III	<b>Primera línea</b> Colon 259 pacientes	FOLFIRI + bevacizumab Grupo control: dosis estándar Grupo intervención: dosis creciente por genotipo: *1/*1: 260 mg/m <sup>2</sup> y *1/*28: 240 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 197 (76,6%) *1/*28: 57 (21,5%) *28/*28: 5 (1,9%)	Objetivo primario: - SLP Objetivos secundarios: - TRO - Ratio de control de la enfermedad - SG - EA - Ratio metastectomía	SLP: 14 vs. 10 (HR 0,539) (0,39-0,73), p < 0,001 TRO: p < 0,001 RCE: p = 0,007 SG: 30 vs. 22 (HR 0,693) (0,503-0,955), p < 0,025 EA (III/IV): p = 0,520	Independientemente del estado del gen <i>KRAS</i> , con el genotipado del <i>UGT1A1</i> pueden tolerar dosis crecientes de irinotecán y potencialmente lograr un resultado clínico más favorable sin un aumento significativo de la toxicidad.
Phelip <i>et al.</i> 2016 <sup>20</sup>	EECC intervencionista Fase II	<b>Primera línea</b> Colon 23 pacientes	Altas dosis (HD)-FOLFIRI + cetuximab *1/*1 y *1/*28: 260 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 220 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 8 (34,6%) *1/*28: 13 (53,9%) *28/*28: 2 (11,5%)	Objetivo primario: - Tasas de resecabilidad Objetivo secundario: - EA	21 de 26 pacientes Los resultados obtenidos mostraron que se consiguieron elevadas tasas de respuesta tumoral (82,6% en aquellos pacientes que recibieron los 6 ciclos de tratamiento), y una elevada tasa de resección de metástasis hepáticas (80,7%)	Las HD guiadas por el genotipo permiten lograr mejores tasas de respuestas, y por tanto hay tasas de resecabilidad superiores en el grupo de altas dosis, sin condicionar la toxicidad.
Boisdron-Celle <i>et al.</i> 2017 <sup>21</sup>	EECC intervencionista Fase II	<b>Segunda línea</b> 85 pacientes con cáncer colorrectal avanzado	FOLFIRI + cetuximab *1/*1: 210 mg/m <sup>2</sup> , incrementando 20% por ciclo hasta 293 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 180 mg/m <sup>2</sup> , incrementando 20% por ciclo hasta 274 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 126 mg/m <sup>2</sup> , incrementando 10% por ciclo hasta 153 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 44 (51,8%) *1/*28: 34 (40,0%) *28/*28: 7 (8,2%)	Objetivo primario: - TRO Objetivos secundarios: - SLP - EA	Dosis media tolerada: *1/*1: 224 SD 37 mg/m <sup>2</sup> (% de eliminación de metástasis, 150-299 mg/m <sup>2</sup> ), *1/*28: 196 SD 36 mg/m <sup>2</sup> (% de eliminación de metástasis, 137-274 mg/m <sup>2</sup> ). La TRO observada fue del 25,8%. Treinta y siete pacientes (43,5%) pudieron someterse a una resección secundaria de metástasis. La TRO en pacientes con el genotipo *28/*28 (*28/*28) fue la misma que en los otros dos grupos de pacientes que recibieron dosis considerablemente más altas (p = 0,739) La mediana de la SLP en la población general fue de 181 días [94;201]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de SLP en los tres subgrupos (200, 132 y 121 días para los pacientes con los genotipos *1/*1, *1/*28 y *28/*28, respectivamente) (p = 0,500) No se observaron diferencias significativas en términos de neutropenia y diarrea o al comparar los resultados por subgrupos según el polimorfismo <i>UGT1A1</i>	No se observaron diferencias en eficacia ni tolerancia en los tres grupos de pacientes. La incidencia de efectos adversos fue del 33,3%, similar a las descritas en otros estudios.

**Tabla 3 (cont.).** Características de los estudios incluidos en relación con la eficacia de irinotecán a dosis altas

Primer autor y año de publicación	Tipo de estudio	Participantes y tipo de cáncer	Régimen, dosis y frecuencia de irinotecán	Genotipos y prevalencia	Variables clínicas evaluadas	Resultados	Discusión
<b>Eficacia y tolerancia</b>							
Lu et al. 2015 <sup>22</sup>	Estudio observacional retrospectivo de cohortes	<b>Primera línea</b> Colon 70 pacientes	FOLFIRI + bevacizumab Dos grupos de pacientes: *1/*1; *1/*28 y *28/*28 Genotipado y escalada de dosis vs. sin genotipado ni escalada Dosis inicial *1/*1 y *1/*28: 180 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 120 mg/m <sup>2</sup> Subida de dosis cada 3 ciclos 30 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1 y *1/*28: 64 (92,86%) *28/*28: 6 (7,14%)	Objetivo primario: – Tasas de respuesta y ratio de control de la enfermedad Objetivos secundarios: – SLP – EA	Comparar Grupo *1/*1 y *1/*28 vs. *28/*28 Tasas de respuesta: 76,9% vs. 20,0%; p < 0,001 RCE: 93,8% vs. 40,0%; p < 0,001 Las dosis escaladas de irinotecán fueron: *1/*1: 260 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 240 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 180 mg/m <sup>2</sup>	La escalada de dosis de irinotecán en los genotipos no mutados permite alcanzar dosis superiores y con ello mejores tasas de respuesta y control de la enfermedad, y se observan diferencias estadísticamente significativas en SLP, sin aumentar la incidencia de efectos adversos.
Hebbar et al. (2013) <sup>23</sup>	EECC intervencionista Fase II	<b>Primera línea</b> Cáncer colorrectal metastásico irresecable 18 pacientes	FOLFIRI Dosis de irinotecán: 260 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 2 (11,1%) *1/*28: 16 (88,9%) *28/*28: 0,0%	Objetivo primario: – Eliminación completa de las metástasis Objetivos secundarios: – Tasa de radiofrecuencia, tasa de resección quirúrgica, TRO, SLP, SG y seguridad	Se consiguió la eliminación completa de metástasis en un 33,3% de los pacientes La TRO fue del 44% SLP: 15,3 meses SG: 33,7 meses Seguridad: ningún caso de toxicidad grado IV ni muerte	El régimen HD-FOLFIRI fue bien tolerado, con sólo cinco toxicidades de grado 3. El empleo de estas dosis mayores permite una mejor eliminación de las metástasis y aumento de la SG.
Manfredi et al. 2015 <sup>24</sup>	EECC intervencionista Fase II	<b>Primera línea</b> Colon 54 pacientes	FOLFIRI + bevacizumab Dosis de irinotecán 260 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 40 (46,5%) *1/*28: 46 (53,4%)	Objetivos primarios: – TRO – EA	TRO en el grupo *1/*1: 18 (45,0%) TRO en el grupo *1/*28: 126 (56,5%) EA grupo *1/*1: 11 (27,5%) EA grupo *1/*28: 8 (17,4%)	Las TRO observadas (aproximadamente 53-59%) no parecen ser superiores a las observadas con el régimen FOLFIRI en otros estudios (47-49%). En relación con la toxicidad, el ensayo tuvo que discontinuarse al haberse cumplido uno de los criterios de discontinuación (≥ 3 eventos de toxicidad severa). A pesar de estos eventos iniciales, la toxicidad fue manejable; después de una reducción de la dosis, la mayoría de los pacientes continuó recibiendo tratamiento con una tolerancia aceptable.
<b>Tolerancia</b>							
Kim et al. 2015 <sup>12</sup>	EECC intervencionista Fase I	<b>Primera línea</b> Pacientes con CCR 43 pacientes	FOLFIRI, con dosis crecientes de irinotecán	*1/*1: 31 (73,07%) *1/*28: 9 (23,07%) *28/*28: 1 (3,84%)	Objetivo primario: – Dosis máxima tolerada	Para no mutados *28 y *6: 330 mg/m <sup>2</sup> Para heterocigotos: hasta 300 mg/m <sup>2</sup> Para homocigotos mutados: 150 mg/m <sup>2</sup>	La escalada de dosis de irinotecán en el esquema FOLFIRI es tolerada por los pacientes que no son homocigotos mutados o doble heterocigotos para *28 y *6.
Kim et al. 2013 <sup>15</sup>	EECC intervencionista Fase I	<b>Primera línea</b> Pacientes con CCR 50 pacientes	Irinotecán con capecitabina. Dosis creciente	*1/*1: 37 (74,19%) *1/*28: 12 (22,58%) *28/*28: 1 (3,22%)	Objetivo primario: – Dosis máxima tolerada	Para no mutados *28 y *6: 380 mg/m <sup>2</sup> Para heterocigotos: hasta 380 mg/m <sup>2</sup> Para homocigotos mutados: 240 mg/m <sup>2</sup>	Los resultados del estudio indican el uso de dosis crecientes en los pacientes que no son homocigotos mutados o doble heterocigotos para *28 y *6.



**Tabla 3 (cont.).** Características de los estudios incluidos en relación con la eficacia de irinotecán a dosis altas

Primer autor y año de publicación	Tipo de estudio	Participantes y tipo de cáncer	Régimen, dosis y frecuencia de irinotecán	Genotipos y prevalencia	Variables clínicas evaluadas	Resultados	Discusión
<b>Tolerancia</b>							
Toffoli G <i>et al.</i> 2017 <sup>14</sup>	EECC intervencionista Fase I	Primera línea Colon 48 pacientes	FOLFIRI + bevacizumab Sólo pacientes *1/*1 o *1/*28	*1/*1: 25 (52,0%) *1/*28: 23 (47,9%)	Límite para subir dosis son EA grados 3 y 4	Las dosis escaladas de irinotecán fueron: *1/*1: 310 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 260 mg/m <sup>2</sup>	La DMT de irinotecán en FOLFIRI más bevacizumab es de 310 mg/m <sup>2</sup> para los pacientes <i>UGT1A1</i> *1/*1 y 260 mg/m <sup>2</sup> para los pacientes *1/*28.
Toffoli G <i>et al.</i> 2010 <sup>11</sup>	EECC intervencionista Fase I	Primera línea Colon 59 pacientes	FOLFIRI Sólo pacientes *1/*1 o *1/*28 Dosis inicial irinotecán 215 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 32 (55,5%) *1/*28: 22 (38,0%) *28/*28: 5 (6,5%)	Límite para subir dosis son EA grados 3 y 4	Las dosis escaladas de irinotecán fueron: *1/*1: 370 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 310 mg/m <sup>2</sup>	La dosis recomendada de 180 mg/m <sup>2</sup> de irinotecán en FOLFIRI es considerablemente inferior a la dosis que puede tolerarse cuando se excluyen los pacientes con el genotipo <i>UGT1A1</i> *28/*28. Los estudios prospectivos basados en el genotipo deberían probar la eficacia de dosis más altas de irinotecán en el esquema de FOLFIRI.
Marcuello <i>et al.</i> 2011 <sup>10</sup>	EECC intervencionista Fase IV	Primera línea Colon 94 pacientes	FOLFIRI Escalada de dosis de irinotecán	*1/*1: 42 (45%) *1/*28: 38 (40%) *28/*28: 4 (15%)	Objetivo primario: - Dosis máxima tolerada	Dosis máxima tolerada: *1/*1: 390 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 340 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 130 mg/m <sup>2</sup>	La dosis recomendada de 180 mg/m <sup>2</sup> para el irinotecán en FOLFIRI es considerablemente inferior a la dosis tolerable cuando se excluyen los pacientes con el genotipo <i>UGT1A1</i> *28/*28.

CCR: cáncer colorrectal; DMT: dosis máxima tolerada; EA: efectos adversos; EECC: ensayo clínico; HD: altas dosis; HR: *hazard ratio*; RCE: ratio de control de la enfermedad; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetivo.

95% [IC 95% 0,84-0,94] teniendo en cuenta el total de estudios incluidos y, específicamente de 1 (IC 95% 1-1) considerando los estudios que hacen referencia a efectividad y de 0,83 (IC 95% 0,71-0,92) los artículos que hacen referencia a seguridad.

En la figura 1 se representa el diagrama de flujo adaptado de PRISMA para el proceso de inclusión de estos 13 estudios, 6 de los cuales evalúan toxicidad, y 7 tanto eficacia como toxicidad, en pacientes en tratamiento con irinotecán a dosis altas para CCRm.

En la tabla 3 se exponen las características descriptivas de los trabajos revisados, incluyendo tipo de estudio, participantes, régimen, dosis y frecuencia de irinotecán, genotipos y prevalencia, variables clínicas evaluadas, resultados y discusión.

## Participantes

Se incluyeron un total de 992 pacientes en tratamiento con irinotecán dentro del esquema FOLFIRI para CCRm. En todos los casos, irinotecán se administró como primera línea (12; 92,3%), excepto en un estudio en el que se administró como segunda línea (1; 7,7%).

## Nivel de evidencia de los estudios

La evaluación de la calidad de los estudios observacionales se realizó utilizando la escala de NOS, destacando que todos los estudios observacionales tuvieron un alto nivel de calidad (Tabla 5). La evaluación de la calidad de los ensayos clínicos, realizada mediante la escala de Jadad, mostró que los ensayos clínicos fase III y IV incluidos en la presente revisión en relación con la eficacia y/o seguridad de irinotecán a altas dosis son de baja calidad, ya que los 11 (100%) ensayos clínicos obtuvieron una puntuación  $\leq 3$  y ninguno obtuvo una puntuación  $\geq 5$  puntos para ser considerado un ensayo clínico "riguroso" (Tabla 6).

## Resultados de los estudios que evalúan la eficacia y seguridad de irinotecán a dosis superiores a 180 mg/m<sup>2</sup>

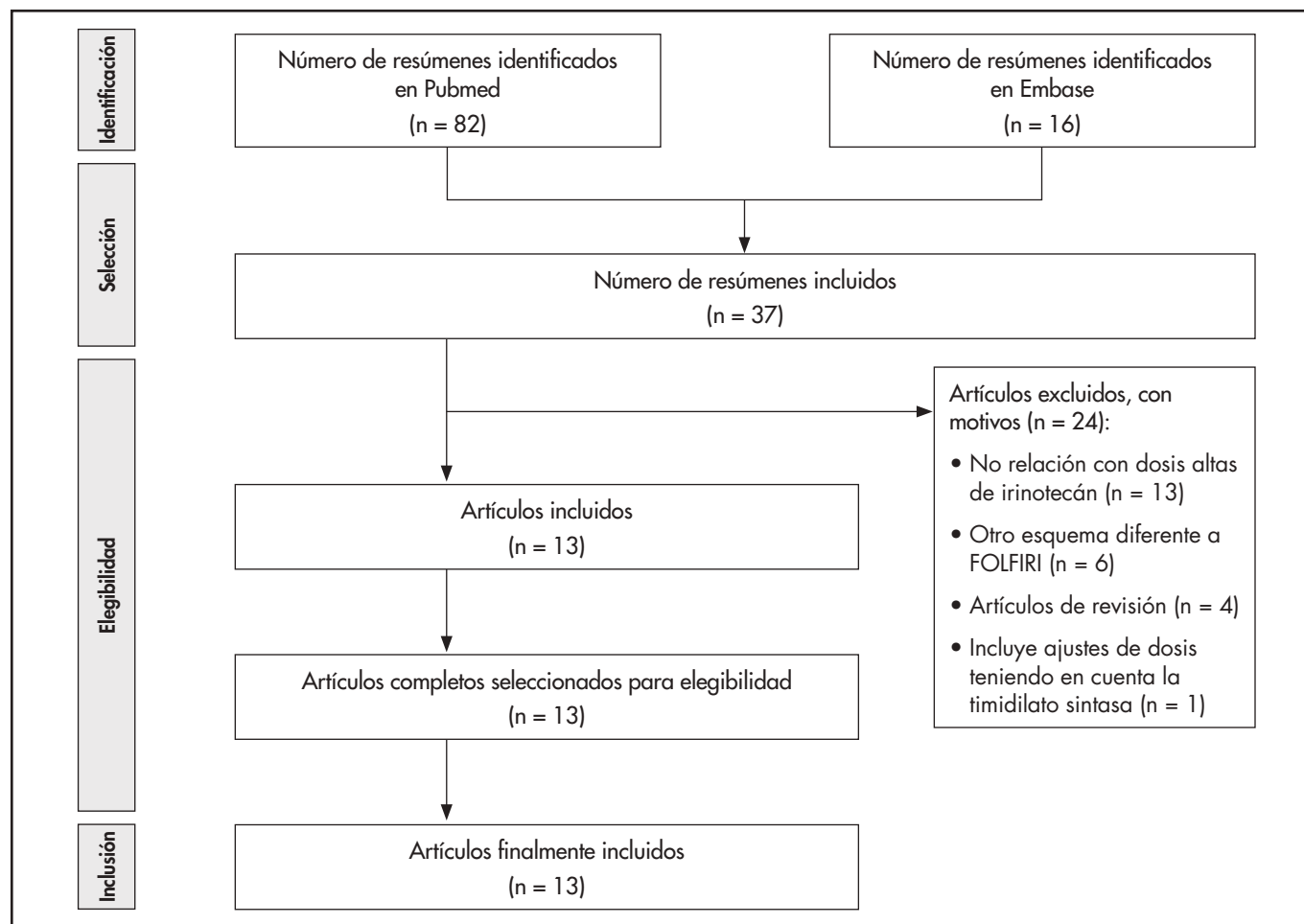
En relación con los trabajos que evaluaron resultados de eficacia y seguridad del uso de irinotecán a dosis altas en pacientes no portadores

**Tabla 4.** Criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos<sup>25</sup>

Grado de toxicidad	Criterios
1	Grado 1. Leve; asintomáticos o síntomas leves; únicamente observación; no indicada intervención.
2	Grado 2. Moderada; mínima intervención local o no invasiva; limitación de las actividades de la vida diaria adecuadas a la edad.
3	Grado 3. Grave o médicamente significativa, pero sin riesgo vital inmediato; hospitalización o prolongación de la hospitalización; incapacitante que limita las actividades de autocuidado.
4	Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente.
5	Grado 5. Muerte relacionada con el EA.

EA: evento adverso.

Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos incluidos y excluidos en cada estadio.



del alelo *UGT1A1*\*28, seis de los siete estudios se mostraron favorables al aumento de dosis (Tabla 3). De entre los favorables, en el estudio llevado a cabo por Páez D *et al.*<sup>16</sup> los pacientes fueron aleatorizados a recibir FOLFIRI a altas dosis (FOLFIRI-AD) versus FOLFIRI, recibiendo el brazo experimental 300 mg/m<sup>2</sup> en pacientes *nativos* y 260 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con genotipo *UGT1A1* \*1/\*28 frente a 180 mg/m<sup>2</sup> en el grupo control. La respuesta fue evaluada como TRO según criterios RECIST 1.1, SLP y SG, encontrándose tasas de respuesta objetiva superiores en aquellos pacientes que recibieron dosis más altas de irinotecán (67,5% versus 43,6%; *p* = 0,001), sin un incremento significativo de la toxicidad asociada (toxicidad grave: 22,5% versus 20,5%), pero no demostrando superior SLP ni SG.

Por otro lado, en el trabajo realizado por Lu *et al.*<sup>19</sup>, se evaluó como objetivo principal la tasa de respuesta clínica (TRC), SLP y SG entre el grupo sin escalada de dosis y el grupo con escalada de dosis. En este caso, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables estudiadas (Tabla 3). En dicho trabajo se clasificaron los pacientes en dos grupos: un brazo con pacientes sin escalada de dosis y otro brazo con

escalada de dosis; los pacientes con genotipo *UGT1A1* \*1/\*1 y \*1/\*28 recibieron inicialmente una dosis de 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán y los pacientes con genotipo homocigoto para el alelo \*28 recibieron una dosis inicial de 120 mg/m<sup>2</sup>, y en los del grupo de escalada de dosis se aumentó la dosis de irinotecán 30 mg/m<sup>2</sup> cada tres ciclos, observándose que la respuesta clínica fue superior en los pacientes en los que se realizó el aumento (69,4 versus 46,4%; *p* = 0,028), sin diferencias estadísticamente significativas en relación con los efectos adversos grado 3/4 en los dos grupos (*p* = 0,189).

Estos resultados van en línea con los encontrados por Tsai *et al.*<sup>17</sup>, que evaluaron, junto con la toxicidad, la eficacia (como TRO) de diferentes dosis de irinotecán en pacientes tratados con el esquema FOLFIRI-bevacizumab en primera línea de tratamiento. Se establecieron dos grupos, uno control y otro experimental. El grupo experimental fue tratado con dosis crecientes de irinotecán según el genotipo (*nativo*: 260 mg/m<sup>2</sup> y heterocigotos: 240 mg/m<sup>2</sup>) y se estableció como objetivo principal la evaluación de la SLP, y como secundarios la TRO, ratio de control de la enfermedad (RCE) y la

Tabla 5. Evaluación de la calidad metodológica con la escala de NOS para estudios observacionales<sup>26,27</sup>

Estudio	Selección (S) 1	S2	S3	S4	Compatibilidad (C)1	Variable principal (O)1	O2
Lu <i>et al.</i> 2015	-	-	*	*	-	**	-
Lu <i>et al.</i> 2014	*	*	*	*	-	**	-

**Tabla 6.** Evaluación de la calidad metodológica con la escala de Jadad para ensayos clínicos<sup>28</sup>

Estudio	Pregunta (P1)	P2	P3	P4	P5	P6	P7	Total
Tsai <i>et al.</i> 2020	1	1	0	0	0	NA	1	3
Paez <i>et al.</i> 2019	1	1	0	0	0	NA	1	3
Manfredi <i>et al.</i> 2015	0	0	NA	0	0	NA	1	1
Kim <i>et al.</i> 2015	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Kim <i>et al.</i> 2013	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Toffoli G <i>et al.</i> 2015	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Toffoli G <i>et al.</i> 2009	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Marcuello <i>et al.</i> 2011	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Hebbar <i>et al.</i> 2013	0	0	NA	0	0	NA	1	1
Phelip <i>et al.</i> 2016	0	0	NA	0	0	NA	1	1
Boisdron-Celle <i>et al.</i> 2017	0	0	NA	0	0	NA	0	0

NA: no aplica.

SG: Los resultados obtenidos fueron: SLP: 14 *versus* 10 meses (*hazard ratio* [HR] 0,539 [0,39-0,730];  $p < 0,001$ ); TRO:  $p < 0,001$ ; RCE:  $p = 0,007$ , y SG: 30 *versus* 22 meses (HR 0,693 [0,503-0,955];  $p < 0,025$ ). Los autores concluyeron que los pacientes con CCRm, independientemente del estatus de *KRAS*, mediante el genotipo de *UGT1A1* pueden llegar a tolerar dosis superiores de irinotecán y lograr así un resultado clínico favorable, sin un aumento significativo de la toxicidad.

Otro de los trabajos que evaluó conjuntamente la eficacia del aumento de dosis de irinotecán según el genotipo de *UGT1A1* y la seguridad fue el realizado por Phelip *et al.*<sup>20</sup>; en este estudio se incluyeron pacientes no previamente tratados y que presentaban metástasis hepáticas potencialmente resecables, recibiendo tratamiento con seis ciclos de FOLFIRI-AD + cetuximab. Los pacientes con genotipo *Wild-type* y heterocigotos ( $*1/*1$  y  $*1/*28$ ) recibieron una dosis de irinotecán de 260 mg/m<sup>2</sup>, mientras que los pacientes con genotipo homocigoto mutado ( $*28/*28$ ) recibieron 220 mg/m<sup>2</sup>. Como objetivo principal se estableció la evaluación de las tasas de resecabilidad obtenidas y la seguridad del esquema. Los resultados obtenidos mostraron que se consiguieron elevadas tasas de respuesta tumoral (82,6% en aquellos pacientes que recibieron los seis ciclos de tratamiento), y una elevada tasa de resección de metástasis hepáticas (80,7%), sin toxicidad intolerable.

Por otro lado, Boisdron-Celle *et al.*<sup>21</sup> llevaron a cabo una evaluación de la eficacia y seguridad del esquema FOLFIRI-cetuximab con altas dosis de irinotecán ( $*1/*1$ : 210 mg/m<sup>2</sup>, incrementando 20% en cada ciclo hasta un máximo de 293 mg/m<sup>2</sup>;  $*1/*28$ : 180 mg/m<sup>2</sup>, incrementando un 20%/ciclo hasta 274 mg/m<sup>2</sup> y  $*28/*28$ : 126 mg/m<sup>2</sup>, incrementando un 10% cada ciclo hasta un máximo de 153 mg/m<sup>2</sup>) sin grupo control. El objetivo primario de este estudio fue la TRO, objetivándose una respuesta en el 25,8% de los pacientes y permitiendo a un 43,5% de los pacientes someterse a una resección secundaria de las metástasis. Con este escalado de dosis, los autores no observaron diferencias significativas en TRO ni SLP en los tres grupos de pacientes y, a pesar de utilizar un rango muy amplio de dosis de irinotecán, tampoco se observaron diferencias en relación con la seguridad.

En el estudio llevado a cabo por Lu *et al.*<sup>22</sup>, en el cual fueron incluidos pacientes con CCRm en primera línea de tratamiento recibiendo el esquema FOLFIRI-bevacizumab, se llevó a cabo la estratificación en dos grupos de pacientes: grupo 1:  $*1/*1$ ,  $*1/*28$ , y grupo 2:  $*28/*28$ . En el primer grupo se inició el tratamiento con dosis de irinotecán de 180 mg/m<sup>2</sup> para pacientes *nativos* y heterocigotos y se llevó a cabo una escalada

de dosis cada tres ciclos (aumentando en 30 mg/m<sup>2</sup>, hasta un máximo de 260 mg/m<sup>2</sup> para el genotipo *nativo* y 240 mg/m<sup>2</sup> para el heterocigoto). En el grupo 2 se inició el tratamiento con 120 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán (máxima dosis tras escalada de 210 mg/m<sup>2</sup>). Como objetivo principal se estableció la TRO y la ratio de control de la enfermedad (RCE), así como la SLP, comparándose el grupo *nativo*-heterocigoto (grupo 1) con homocigoto mutado (grupo 2) y observándose los siguientes resultados: TRO: 76,9% *versus* 20,0%;  $p < 0,001$ ; RCE: 93,8% *versus* 40,0%;  $p < 0,001$ ; sin aumentar la incidencia de efectos adversos.

Hebbar *et al.*<sup>23</sup> estudiaron si una estrategia combinando quimioterapia con FOLFIRI a dosis altas en pacientes con genotipo *UGT1A1*  $*1/*1$  o  $*1/*28$ , junto con ablación por radiofrecuencia y cirugía, era capaz de aumentar el aclaramiento de metástasis hepáticas y la supervivencia en pacientes con CCRm. Los autores observaron una eliminación completa de las metástasis en un 33,3% de los pacientes sin ningún caso de toxicidad grado 4 ni muerte, así como un aumento de la SG, y concluyeron que el uso de altas dosis de FOLFIRI puede representar una alternativa en pacientes no aptos para terapias dirigidas, aunque el estudio se detuvo por un reclutamiento insuficiente.

Finalmente, y en contraposición con el resto de estudios, en el de Manfredi *et al.*<sup>24</sup>, en el que se utilizaron dosis altas de irinotecán (260 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con genotipo *Wild-type* y heterocigotos ( $*1/*1$  y  $*1/*28$ ), se observaron TRO del 45,0% en el grupo  $*1/*1$  y del 56,5% en el grupo  $*1/*28$ , las cuales fueron similares a las observadas en otros estudios sin escalada de dosis. En relación con la toxicidad, debido a que los autores inicialmente definieron como criterios para discontinuar el estudio: 1)  $\leq 7$  pacientes con una respuesta objetiva (OR), y 2)  $\geq 3$  pacientes con toxicidad severa, y en los análisis provisionales observaron que 2 pacientes del grupo 1: *UGT1A1*  $*1/*1$  presentaron neutropenia grado 4, 6 (4 en el  $*1/*1$  y 2 en el grupo  $*1/*28$ ) diarrea grado 3, y 2 del grupo  $*1/*1$  neutropenia febril, el estudio se detuvo, aunque la seguridad fue aceptable al reducir la dosis.

### Resultados de los estudios que evalúan la seguridad de irinotecán a dosis superiores a 180 mg/m<sup>2</sup>

Varios estudios han evaluado la dosis máxima tolerada (DMT) de irinotecán en el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*. Uno de

los primeros estudios fue llevado a cabo en el año 2010 por Toffoli *et al.*<sup>11</sup>, y en él describió que los pacientes *\*1/\*1* podían tolerar una DMT de 370 mg/m<sup>2</sup> y los *\*1/\*28* de 310 mg/m<sup>2</sup>. Estos resultados fueron corroborados posteriormente por Marcuello *et al.*<sup>10</sup>, que encontraron unas DMT de 390 mg/m<sup>2</sup> y 340 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Un estudio más reciente, de Kim *et al.*<sup>12</sup>, publicado en 2015, describió unas DMT de 330 mg/m<sup>2</sup> y 300 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. En un estudio posterior publicado en 2017, Toffoli *et al.*<sup>14</sup> determinaron la DMT de irinotecán en pacientes con CCRm tratados en primera línea con FOLFIRI-bevacizumab. La DMT fue de 310 mg/m<sup>2</sup> y 260 mg/m<sup>2</sup> para los pacientes con genotipos *UGT1A1* *\*1/\*1* y *\*1/\*28*, respectivamente. Además, otro estudio liderado por Kim *et al.*<sup>15</sup> evaluó la DMT en pacientes tratados con el esquema XEIRI (capecitabina-irinotecán). En él halló una DMT de 380 mg/m<sup>2</sup> para los pacientes *nativos* y heterocigotos, y de 240 mg/m<sup>2</sup> para los homocigotos mutados. Finalmente, Kim *et al.*<sup>12</sup> observaron que la DMT de irinotecán en el esquema FOLFIRI para pacientes no mutados es de 330 mg/m<sup>2</sup>, para heterocigotos de hasta 300 mg/m<sup>2</sup> y para homocigotos de 150 mg/m<sup>2</sup>.

## Discusión

La actividad antineoplásica de irinotecán, así como su toxicidad, dependen de la acción de su metabolito, el SN-38, concretamente de la concentración plasmática del mismo, y ésta no sólo depende de la dosis administrada de irinotecán, sino también de su metabolismo y velocidad de eliminación<sup>29</sup>. De ese modo, las variantes que disminuyen la transcripción del gen *UGT1A1*, como el alelo *\*28*, provocan una reducción en la eliminación del SN-38 y, por tanto, un aumento de la toxicidad. Es decir, en función del genotipo del gen *UGT1A1* podemos describir dos tipos de pacientes: con un aclaramiento adecuado de irinotecán (*\*1/\*1* y *\*1/\*28*) o con un aclaramiento reducido (*\*28/\*28*). Sin embargo, esta característica no fue considerada en los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia del esquema FOLFIRI en CCRm<sup>1</sup>. Es probable que una selección de los superiores en función de este genotipo hubiese permitido el empleo de dosis superiores en los pacientes no mutados, con una potencial mejor respuesta clínica.

A diferencia de lo que sucede con las mutaciones en el gen *DPYD*, que anulan la actividad de su proteína y cuya frecuencia alélica es baja, la del *\*28* es aproximadamente del 30%<sup>4</sup>, es decir, alrededor de un 10% de la población es portadora de la mutación en forma homocigota (pacientes con síndrome de Gilbert), siendo éste uno de los motivos por el cual en los ensayos clínicos iniciales de seguridad sobre el irinotecán (fase I) no se pudo aumentar la dosis por encima de 180 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, diversos estudios postautorización han analizado la eficacia y seguridad del empleo de dosis altas de irinotecán (> 180 mg/m<sup>2</sup>) en el esquema FOLFIRI para el tratamiento del CCRm, en función del genotipo de *UGT1A1* de los pacientes. Los resultados publicados indican que dosis superiores a 180 mg/m<sup>2</sup> son toleradas por los pacientes no homocigotos mutados (*\*28/\*28*) para el gen *UGT1A1*, y que estos pacientes no sólo toleran dosis más altas, sino que con el empleo de éstas logran mejores resultados de eficacia, tanto en términos de TRO<sup>16,19,21</sup> como de SLP<sup>17,19,23</sup> e incluso, en algún caso, en SG<sup>19,23</sup>. Únicamente uno de los estudios incluidos en la presente revisión no mostró diferencias con el empleo de dosis mayores de irinotecán en pacientes no mutados en *UGT1A1*<sup>24</sup>. No obstante, este estudio presenta algunas limitaciones, como que no hubo grupo comparador que no recibiese altas dosis de irinotecán y que el estudio no se pudo

completar por cumplir uno de los dos criterios de discontinuación definidos antes de iniciar el estudio (en relación con la toxicidad), siendo, como definieron los mismos autores, unos criterios muy estrictos y no adaptados a la práctica clínica. El resto de los trabajos referenciados, a pesar de existir cierta variabilidad en su diseño, permiten establecer que, en términos generales, el aumento de dosis de irinotecán hasta un máximo de 260 mg/m<sup>2</sup> (en pacientes *nativos* o heterocigotos para *UGT1A1*) logra mayor TRO<sup>16,19,21</sup>, control de la enfermedad<sup>17,22</sup>, resecabilidad de metástasis hepáticas<sup>20,23</sup> o SLP<sup>17,19,23</sup> e incluso SG<sup>19,23</sup>.

Este aumento de eficacia, además, no se ve condicionado por una mayor toxicidad. La DMT de irinotecán en el esquema FOLFIRI depende del genotipo de *UGT1A1*. Los pacientes *\*1/\*1* y *\*1/\*28* pueden tolerar dosis de hasta 310-390 mg/m<sup>2</sup><sup>10,12,14,15,24</sup>.

Por lo tanto, todo parece indicar que los pacientes no mutados de forma homocigota (es decir, el 90% de los mismos), podrían estar siendo infra-dosificados con el esquema FOLFIRI. Respecto a los pacientes *\*28/\*28*, varios estudios han demostrado que este subgrupo es el que presenta un mayor riesgo de toxicidad grave<sup>6,79,17,28</sup>. Así lo explicita también la ficha técnica de la FDA<sup>19</sup>. Además, los estudios liderados por Marcuello y Kim sugieren que estos pacientes presentan una DMT < 180 mg/m<sup>2</sup>.

Esta revisión sistemática presenta algunas limitaciones. Primero, sólo se incluyeron 11 ensayos clínicos aleatorizados y 2 estudios observacionales debido a la falta de datos publicados. Segundo, la evidencia revisada es heterogénea, ya que incluye diferentes tipos de estrategias de ajuste de dosis según genotipo, diferentes combinaciones de quimioterapia y diferentes variables de estudio. Tercero, no fue posible realizar un análisis estadístico para comparar los datos, limitado por la heterogeneidad, debida probablemente, de nuevo, a la escasa evidencia disponible. Cuarto, según la escala de Jadad *et al.*, la mayoría de los ensayos clínicos obtuvieron una puntuación ≤ 3, lo que corrobora la falta de estudios bien diseñados para abordar este tema e insta a investigar en este campo. Finalmente, nuestros resultados deben interpretarse teniendo en cuenta el sesgo de publicación asociado a la posible retención de resultados negativos. Como consecuencia de estas limitaciones, las conclusiones deben confirmarse mediante estudios aleatorizados centrados, principalmente, en el estudio de la eficacia de dosis superiores de irinotecán a las recomendadas en ficha técnica en pacientes con CCRm tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*.

En conclusión, la presente revisión sistemática constata la conveniencia de considerar establecer las dosis altas de irinotecán dentro del esquema FOLFIRI en función de los polimorfismos del gen *UGT1A1*, aumentando así las probabilidades de una correcta respuesta clínica.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

Agradecemos a Miriam Basagaña (documentalista en el Hospital Universitario Vall d'Hebron) la ayuda en la búsqueda bibliográfica.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):807-14.
- Gupta E, Iestingi TM, Mick R, Ramírez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res*. 1994;54(14):3723-5.
- Wasserman E, Myara A, Lokiec F, Goldwasser F, Trivin F, Mahjoubi M, *et al*. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol*. 1997;8(10):1049-51.
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, De Boer A, Oostra BA, *et al*. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(18):1171-5.
- Fernández Salazar JM, Remacha Sevilla A, Del Río Conde E, Baiget Bastús M. Distribution of the A(TA)<sub>n</sub>TAA genotype associated with Gilbert syndrome in the Spanish population. *Med Clin*. 2000;115(14):540-1.
- Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Río E, Gómez-Pardo M, Baiget M. *UGT1A1* gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(4):678-82.
- Rouits E, Boisdrón-Celle M, Dumont A, Guérin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different *UGT1A1* polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res*. 2004;10(15):5151-9.
- Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, *et al*. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res*. 2000;60(24):6921-6.

9. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, *et al*. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1382-8.
10. Marcuello E, Páez D, Paré L, Salazar J, Sebío A, Del Río E, *et al*. A genotype-directed phase IV dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil/leucovorin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011;105(1):53-7.
11. Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G, D'Andrea M, Azzarello G, Basso U, *et al*. Genotype-Driven Phase I Study of Irinotecan Administered in Combination With Fluorouracil/Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):866-71.
12. Kim KP, Hong YS, Lee JL, Bae KS, Kim HS, Shin JG, *et al*. A phase I study of UGT1A1 \*28/\*6 genotype-directed dosing of irinotecan (CPT-11) in Korean patients with metastatic colorectal cancer receiving FOLFIRI. *Oncol*. 2015;88(3):164-72.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Irinotecán Hospira® 20 mg/ml [Internet]; [consultado 01/04/2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT\\_65899.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT_65899.html)
14. Toffoli G, Sharma MR, Marangon E, Posocco B, Gray E, Mai Q, *et al*. Genotype-Guided Dosing Study of FOLFIRI plus Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(4):918-24.
15. Kim KP, Kim HS, Sym SJ, Bae KS, Hong YS, Chang HM, *et al*. A UGT1A1\*28 and \*6 genotype-directed phase I dose-escalation trial of irinotecan with fixed-dose capecitabine in Korean patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(6):1609-17.
16. Páez D, Tobeña M, Fernández-Plana J, Sebío A, Virgili AC, Cirera L, *et al*. Pharmacogenetic clinical randomised phase II trial to evaluate the efficacy and safety of FOLFIRI with high-dose irinotecan (HD-FOLFIRI) in metastatic colorectal cancer patients according to their UGT1A1 genotype. *Br J Cancer*. 2019;120(2):190-5.
17. Tsai HL, Huang CW, Lin YW, Wang JH, Wu CC, Sung YC, *et al*. Determination of the UGT1A1 polymorphism as guidance for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer treated with first-line bevacizumab and FOLFIRI (PURE FIST). *Eur J Cancer*. 2020;138:19-29.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PloS Med*. 2009;6:e1000097.
19. Lu CY, Huang CW, Hu HM, Tsai HL, Huang CM, Yu FJ, *et al*. Prognostic advantage of irinotecan dose escalation according to uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) genotyping in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab combined with 5-fluorouracil/leucovorin with irinotecan in a first-line setting. *Transl Res*. 2014;164(2):169-76.
20. Phelip JM, Mineur L, De la Fouchardière C, Chatelut E, Quesada JL, Roblin X, *et al*. High Resectability Rate of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases After UGT1A1-Adapted High-Dose Irinotecan Combined with LV5FU2 and Cetuximab: A Multicenter Phase II Study (ERBIFORT). *Ann Surg Oncol*. 2016;23(7):2161-6.
21. Boisdron-Celle M, Metges JP, Capitain O, Adenis A, Raoul JL, Lecomte T, *et al*. A multicenter phase II study of personalized FOLFIRI-cetuximab for safe dose intensification. *Semin Oncol*. 2017;44(1):24-33.
22. Lu CY, Huang CW, Wu IC, Tsai HL, Ma CJ, Yeh YS, *et al*. Clinical Implication of UGT1A1 Promoter Polymorphism for Irinotecan Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Bevacizumab Combined with FOLFIRI in the First-Line Setting. *Transl Oncol*. 2015;8(6):474-9.
23. Hebbar M, Truant S, Desauw C, Sergent-Baudson G, Cattani S, Piessen G, *et al*. High-dose FOLFIRI, surgery, and radiofrequency ablation for patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(4):1603-7.
24. Manfredi S, Bouché O, Rougier P, Dahan L, Llorca MA, Aparicio T, *et al*. High-Dose FOLFIRI plus Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Patients with Two Different UGT1A1 Genotypes: *Mol Cancer Ther*. 2015;14(12):2782-8.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ*. 2008;336:924-6.
26. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, *et al*. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses [Internet]. 2014 [consultado 19/03/2021]. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm)
27. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:603-5.
28. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
29. Innocenti F, Schilsky RL, Ramírez J, Janisch L, Undevia S, House IK, *et al*. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2328-34.





## REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

# Efficacy and safety of high doses of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer treated with the FOLFIRI regimen based on the *UGT1A1* genotype: A systematic review

Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*: Revisión sistemática

Marta Miarons<sup>1,2,\*</sup>, Pau Riera<sup>3,4,\*</sup>, Sara García-Gil<sup>5</sup>,  
Fernando Gutiérrez-Nicolás<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>RedDPyD. <sup>3</sup>Department of Pharmacy, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>U705, Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Department of Pharmacy, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna (Santa Cruz de Tenerife), Spain.  
\*Marta Miarons and Pau Riera contributed equally to this article.

## Author of correspondence

Marta Miarons  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Passeig Vall d'Hebron, 119-129 08035  
Barcelona, Spain.

Email:  
marta.miarons@vallhebron.cat

Received 2 June 2021;  
Accepted 10 January 2022.  
Early Access date (07/16/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11736

## How to cite this paper

Miarons M, Riera P, García-Gil S, Gutiérrez-Nicolás F. Efficacy and safety of high doses of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer treated with the FOLFIRI regimen based on the *UGT1A1* genotype: A systematic review. *Farm Hosp.* 2022;46(4):224-33.

## Abstract

**Objective:** The purpose of this systematic review is to analyze the published data on the efficacy and safety of doses higher than 180 mg/m<sup>2</sup> of irinotecan recommended in the drug's summary of product characteristics in metastatic colorectal cancer patients with genotypes *UGT1A1*\*1/\*1 or \*1/\*28 who are treated with the FOLFIRI regimen.

**Method:** A systematic review of the literature was carried out in Medline and Embase searching for articles published up to December 2021. The methods used were based on the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. The criteria for the inclusion of studies were previously defined based on the two secondary goals addressed in this review: 1) To analyze the magnitude of the differences in clinical responses and 2) To study the magnitude of the differences in adverse effects of irinotecan at high doses, as compared to the doses described in the summary of product characteristics corresponding to the FOLFIRI regimen in patients with metastatic colorectal cancer with genotypes *UGT1A1*\*1/\*1 or \*1/\*28.

**Results:** The search yielded a total of 985 references, of which 13 were selected for analysis. Seven evaluated both efficacy and safety and six

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo de la presente revisión sistemática es analizar los datos publicados sobre la eficacia y seguridad de las dosis superiores a los 180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán recomendadas en la ficha técnica en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI y con genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 y \*1/\*28.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda bibliográfica en Medline y Embase de los artículos publicados hasta diciembre de 2021. Los métodos utilizados se basaron en los recomendados según *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Los criterios para la inclusión de los estudios se definieron previamente en base a los dos objetivos secundarios que aborda esta revisión: 1) Analizar la magnitud de la diferencia de la respuesta clínica y 2) estudiar la magnitud de la diferencia de los efectos adversos a irinotecán a dosis altas, en comparación con las dosis descritas en la ficha técnica para el esquema FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con el genotipo *UGT1A1*\*1/\*1 o \*1/\*28.

**Resultados:** La estrategia de búsqueda reportó un total de 98 referencias, de las que 13 fueron seleccionadas para el análisis, 7 (53,8%)

## KEYWORDS

Irinotecan; *UGT1A1* enzyme; Colonic neoplasms.

## PALABRAS CLAVE

Irinotecán; Enzima *UGT1A1*; Neoplasia de colon.



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

only safety. With regard to the studies that evaluated both efficacy and safety, six out of seven (85.7%) were in favor of increasing irinotecan dose according to the objective response rate and progression-free survival. Two of them even recommended dose increases based on overall survival. Irinotecan safety studies suggest that doses higher than 180 mg/m<sup>2</sup> are tolerated by most *UGT1A1*\*1/\*1 and \*1/\*28 patients.

**Conclusions:** The present systematic review shows the advisability of considering adjusting the dose of irinotecan when used as part of the FOLFIRI regimen based on the polymorphisms of the *UGT1A1* gene as this may increase the likelihood of an adequate clinical response.

## Introduction

Irinotecan (CPT-11) is an antineoplastic agent used to treat several types of neoplasms such as gastric, pancreatic or colorectal cancer. It is a semi-synthetic derivative of camptothecin, which exerts its anti-tumor effect through the inhibition of topoisomerase I, an indispensable enzyme to cleave the double DNA strand during the cell replication process<sup>1</sup>. Specifically, irinotecan is a prodrug capable of converting to its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin (SN-38), through the activity of liver carboxylesterases. This metabolite, SN-38, is responsible for the antineoplastic effect and toxicity of irinotecan. The latter has been reported to occur in a dose-limiting form in up to one-third of patients, with life-threatening diarrhea and neutropenia<sup>1</sup>.

Elimination of SN-38 requires its conjugation through the activity of uridine diphosphate glucuronyl transferase (*UGT1A1*), giving rise to a new inactive glucuronide metabolite, SN-38G, excreted through the kidneys or the biliary tract. Thus, several studies have shown that a decrease in this glucuronidation ability is correlated with increased toxicity of irinotecan<sup>2,3</sup>. It has been shown that a decrease in irinotecan's glucuronidation could be due to the presence of a polymorphism in the promoter region of the *UGT1A1* gene (TA indel, rs8175347), which consists in a variation in the number of repeats of the TA dinucleotide and implies a decreased activity of the *UGT1A1* enzyme.

In Caucasians, the most common form (wild-type allele) of this promoter region is made up of six A(TA)<sub>6</sub>TAA repeats, which corresponds to normal activity levels of the enzyme. Nevertheless, the prevalence of the mutated allele (*UGT1A1*\*28), which consists in seven repeats (A(TA)<sub>7</sub>TAA) and confers a decreased enzyme activity, is estimated to be from 30 to 40%<sup>4</sup>. Specifically, the incidence of the mutated homozygous genotype (*UGT1A1*\*28/\*28) (Gilbert's syndrome) in the Spanish population is approximately 9%, whereas the heterozygous genotype (*UGT1A1*\*1/\*28) is approximately 51% and the wild-type genotype (*UGT1A1*\*1/\*1) 40%<sup>5</sup>.

Several pharmacogenetic studies have shown a correlation between the presence of the *UGT1A1*\*28 allele and the appearance of severe irinotecan-induced adverse events<sup>6-12</sup>. Drawing on this evidence, in 2005 the FDA reported the clinical usefulness of genotyping the *UGT1A1* gene in patients who are candidates to receive irinotecan. However, the drug's summary of product characteristics (SmPC) does not recommend specific doses of irinotecan for different antineoplastic regimens according to the patients' genetic profiles<sup>13</sup>. Moreover, no mention is made of the possibility of using higher than normal doses of irinotecan (180 mg/m<sup>2</sup>) as part of the FOLFIRI regimen (5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan) in patients with the *UGT1A1*\*1/\*1 and \*1/\*28 genotypes<sup>14-17</sup>.

The purpose of the present systematic review is to analyze the data published on the effectiveness and safety of irinotecan at doses above the 180 mg/m<sup>2</sup> recommended in the drug's SmPC in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with the FOLFIRI regimen according to the *UGT1A1* genotype.

## Methods

### Literature search

A systematic literature search was conducted for articles published until December 2020 discussing the efficacy and safety of high irinotecan doses in wild-type patients or heterozygous for the *UGT1A1*\*28 allele. The databases reviewed were Medline and Embase.

evaluando tanto eficacia como seguridad y ó (46,2%) únicamente seguridad. En relación con los estudios que evaluaron eficacia y seguridad, ó (85,7%) se mostraron favorables al aumento de dosis en términos de tasa de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión e, incluso, en 2 de ellos en supervivencia global. Los estudios que evaluaron seguridad apuntan a que dosis de irinotecán superiores a 180 mg/m<sup>2</sup> son toleradas por la mayor parte de los pacientes *UGT1A1*\*1/\*1 y \*1/\*28.

**Conclusiones:** La presente revisión sistemática muestra la conveniencia de valorar el ajuste de dosis de irinotecán dentro del esquema FOLFIRI en función de los polimorfismos del gen *UGT1A1*, con un potencial aumento de las probabilidades de una adecuada respuesta clínica.

The MeSH and Emtree terms used are summarized in table 1. The methods used for the study were based on the recommendations of the PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>18</sup>, applying both the checklist and the flow diagram.

### Inclusion criteria

The inclusion criteria were defined in advance with consideration of the two secondary goals of this review, specifically:

1. To analyze the magnitude of the differences between the clinical response to high doses of irinotecan and the response to the doses recommended in the product's SmPC for the FOLFIRI regimen in patients with mCRC with the *UGT1A1*\*1/\*1 or \*1/\*28 genotype.
2. To study the magnitude of the differences between the adverse events resulting from high doses of irinotecan and those arising from the doses recommended in the product's SmPC in patients with mCRC with the *UGT1A1*\*1/\*1 or \*1/\*28 genotype.

Studies inclusion was decided based on whether: (a) they were observational cohort studies or clinical trials; (b) patients with mCRC received higher doses of irinotecan than those currently recommended in the drug's SmPC; (c) patients were genotyped to identify the presence of the *UGT1A1*\*28 allele and patients with the *UGT1A1* \*1/\*1 genotype (wild-type) were included; and (d.1) the association between the *UGT1A1* \*1/\*1 genotype, high doses of irinotecan and the objective response rate (ORR) was mentioned (patients were deemed to be responsive when a full or partial response was obtained), or (d.2) the association between the *UGT1A1* \*1/\*1 genotype, high doses of irinotecan and safety was assessed. Studies not published in English or Spanish were excluded. The inclusion and exclusion criteria are detailed in table 2.

### Article selection

The four authors evaluated independently the article abstracts to determine their eligibility in accordance with the inclusion/exclusion criteria outlined in table 2. All original peer-reviewed articles published in English that evaluated the efficacy and/or toxicity of high doses of irinotecan (> 180 mg/m<sup>2</sup>) according to the *UGT1A1* genotype in adult patients with mCRC were considered for inclusion. Once the eligible abstracts were selected, the full-text versions of all potentially eligible texts were retrieved, and each of the four authors once again independently applied the inclusion/exclusion criteria. Finally, the references included in the study were accurately analyzed to find potentially relevant articles not identified in the initial systematic search. Articles were deemed to be worthy of inclusion when at least three of the four authors agreed with the pre-established criteria. The inter-class correlation (ICC) coefficient was calculated to determine the degree of concordance between the authors regarding article selection.

### Data extraction

The reviewers created, tested and improved a data extraction template. The data extracted included: first author and year of publication; type of study and level of evidence; participants and type of cancer; irinotecan regimen and dosage; genotype and prevalence; clinical variables assessed [ORR, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS)]; results and discussion (Tables 3 and 4).

**Table 1.** Search strategy on Pubmed

Database	Search terms	Limits	Results
Mesh terms Pubmed	(Dose-Response Relationship, Drug[MeSH Terms]) OR (response-dos*[Title/Abstract]) OR (dose-response[Title/Abstract]) OR (treatment-dos*[Title/Abstract]) OR (Maximum Tolerated Dose[MeSH Terms]) OR (tolerated-dos*[Title/Abstract]) OR (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[MeSH Terms]) AND ((Irinotecan[MeSH Terms]) OR (irinotecan[Title/Abstract]) OR (Topoisomerase I Inhibitors [Pharmacological Action]) AND (Genetic Variation[MeSH Terms]) OR (genotype-driven[Title/Abstract]) OR (Genotype[MeSH Terms]) OR (genotype*[Title/Abstract]) OR (Phenotype[MeSH Terms]) OR (Phenotype*[Title/Abstract]) OR (Polymorphism, Genetic[MeSH Terms]) OR (genetic-polymorphism[Title/Abstract]) OR (Pharmacogenetics[MeSH Terms]) OR (pharmacogenomics[Title/Abstract]) OR (pharmacogenetics[Title/Abstract]) AND ((Colorectal Neoplasms[MeSH Terms]) OR (colorectal-neoplasm*[Title/Abstract]) OR (colorectal-cancer*[Title/Abstract]) AND (UGT1A1 enzyme [Supplementary Concept]) OR (ugt1a1 [Title/Abstract]) OR ("glucuronosyltransferase 1A1"[Title/Abstract]) OR (Glucuronosyltransferase[MeSH Terms]) OR (bilirubin glucuronoside glucuronosyltransferase [Supplementary Concept])	Adult: 19+ years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, Young Adult: 19-24 years.	82
Emtree terms Embase	('dose response'/exp OR 'maximum tolerated dose'/exp OR 'antineoplastic agent'/mj OR 'treatment dos*':ab,kw,ti OR 'dose response':ab,kw,ti OR 'tolerated dos*':ab,kw,ti) AND [embase]/lim AND ( 'irinotecan'/exp OR 'dna topoisomerase inhibitor'/mj OR irinotecan:ab,kw,ti) AND [embase]/lim AND ( 'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal neoplasm':ab,kw,ti OR 'colorectal cancer':ab,kw,ti) AND [embase]/lim AND ( 'ugt1a1 enzyme'/exp OR 'glucuronosyltransferase'/exp OR 'bilirubin glucuronoside glucuronosyltransferase'/exp OR ugt1a1:ab,kw,ti OR 'glucuronosyltransferase 1a1':ab,kw,ti) AND [embase]/lim	([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)	16

The severity of adverse events was established in accordance with the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute (now called the Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE), when they were present (Table 4)<sup>25</sup>.

### Level of evidence

The methodological quality of eligible studies was evaluated based on discussions and consensus-building among all the authors of the study, with special focus on the use of objective evaluation criteria and a representative sample. The quality of the observational studies included was evaluated in accordance with the recommendations of the Newcastle-Ottawa (NOS) scale<sup>26,27</sup>. Eight items were selected for inclusion in the study, including patient selection, comparability between groups, and exposure factors. Studies with NOS scores from 0 to 3, 4 to 6 and 6 to 9 were considered of low, medium and high quality, respectively.

The methodological clinical trials quality was evaluated with Jadad's scale, also known as Jadad's score or Oxford quality scoring system, a

procedure used to independently evaluate the methodological quality of a clinical trial. The scale assigns a score which rates study as low quality if the score < 3 points, and as rigorous in the case of randomized clinical trials (RCTs), if the score is ≥ 5 points<sup>28</sup>.

### Results

#### Study selection

The search strategy yielded a total of 595 references, of which 13 were selected for the analysis of the effectiveness and safety of high doses of irinotecan (>180 mg/m<sup>2</sup>) when used as part of the FOLFIRI regimen. Specifically, 11 clinical trials and two observational studies were included. ICC was 0.90 (95% CI 0.84-0.94), for the total number of studies included; 1 (95% CI 1-1) for studies dealing with effectiveness; and 0.83 (95% CI 0.71-0.92) for studies dealing with safety.

Figure 1 shows the flow diagram (adapted from PRISMA) showing the process followed to include the 13 studies, 6 of them evaluating toxicity and

**Table 2.** Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Observational cohort studies or clinical trials	Review studies, presentations at congresses, case reports, letters to the editor
Articles in English or Spanish	Articles in other languages
Adults ≥ 18 years Patients with metastatic colorectal cancer Patients treated with the FOLFIRI regimen	Patients < 18 years Patients with other tumors Patients treated with other regimens
Patients where the allele *28 has been genotyped	Patients with other genotypes
Association between allele UGT1A1 *1/*1, high doses of irinotecan and objective response rate or safety	Studies where this association is not reported

**Table 3.** Characteristics of the studies included with respect to the efficacy of high doses irinotecan

First author and year of publication	Type of study	Participants and type of cancer	Regimen, dose and frequency of irinotecan administration	Genotypes and prevalence	Clinical variables analyzed	Results	Discussion
<b>Efficacy and tolerance</b>							
Páez <i>et al.</i> 2019 <sup>16</sup>	Phase II interventional clinical trial	<b>First line</b> Colon 82 patients	FOLFIRI Control group: standard dose Experimental group: *1/*1: 300 mg/m <sup>2</sup> and *1/*28: 260 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 37 (46.8%) (13, 32.5% experimental group, 24, 61.5% control group) *1/*28: 42 (53.2%) (27, 67.5% experimental group, 15, 38.5% control group)	Primary endpoints: – ORR – AE Secondary endpoints: – PFS and OS	ORR: 67.5% vs 43.6% (p = 0.001) Severe toxicity: 22.5% vs 20.5% PFS: 8.6 vs 8.2 (p = 0.46) OS: 26.0 vs 17.6 (p = 0.74)	Patients with *1/*1 and *1/*28 genotypes may receive irinotecan doses of > 180 mg/m <sup>2</sup> as part of a FOLFIRI regimen and obtain better ORRs without significantly increases of toxicity. No significant differences were observed in PFS or OS, probably due to the small size of the sample.
Lu <i>et al.</i> 2014 <sup>19</sup>	Observational retrospective cohort study	<b>First line</b> Colon 107 patients	FOLFIRI + bevacizumab Two groups of patients: Genotyping and dose escalation vs no genotyping or dose escalation Initial dose *1/*1 and *1/*28: 180 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 120 mg/m <sup>2</sup> Dose escalation every three cycles 30 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 61 (77.2%) *1/*28: 13 (16.5%) *28/*28: 5 (6.3%)	Primary endpoints: – Clinical response rates – PFS and OS Secondary endpoints: – PFS and OS according to complete response – AEs	Primary endpoints: Clinical response 69.4% vs 46.4% p = 0.028 Secondary endpoints: PFS: 12.1 vs 9.4 months (p = 0.025), OS p < 0.001	Escalating the irinotecan dose allows better response rates and an increase in PFS. Patients with better response rates showed an increase in both PFS and OS.
Tsai <i>et al.</i> 2020 <sup>17</sup>	Phase III interventional clinical trial	<b>First line</b> Colon 259 patients	FOLFIRI + bevacizumab Control group: standard dose Experimental group: increasing dose based on genotype: *1/*1: 260 mg/m <sup>2</sup> and *1/*28: 240 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 1 97 (76.6%) *1/*28: 57 (21.5%) *28/*28: 5 (1.9%)	Primary endpoints: – PFS Secondary endpoints: – ORR – DCR – OS – AE – Metastasectomy ratio	PFS: 14 vs 10 (HR 0.539) (0.39-0.73), p < 0.001 ORR: p < 0.001 DCR: p = 0.007 OS: 30 vs 22 (HR 0.693) (0.503-0.955), p < 0.025 AEs (grade 3/4): p = 0.520	Regardless of the status of the <i>KRAS</i> gene, <i>UGT1A1</i> gene genotyping allows patients to tolerate higher doses of irinotecan and potentially achieve a more favorable clinical results without significantly higher toxicity levels.
Phelip <i>et al.</i> 2016 <sup>20</sup>	Phase II interventional clinical trial	<b>First line</b> Colon 23 patients	High dose (HD)- FOLFIRI + cetuximab *1/*1 and *1/*28: 260 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 220 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 8 (34.6%) *1/*28: 13 (53.9%) *28/*28: 2 (11.5%)	Primary endpoints: – Resectability rate Secondary endpoints: – AEs	21 out of 26 patients The results obtained showed high tumor response rates (82.6%) in patients receiving the six cycles of treatment, as well as a high rate of liver metastasis resection (80.7%)	Genotype-guided dose escalation resulted in better response rates, with ensuing higher resectability rates in the HD patients group, without a noticeable effect on toxicity.
Boisdron-Celle <i>et al.</i> 2017 <sup>21</sup>	Phase II interventional clinical trial	<b>Second line</b> 85 patients with advanced colorectal cancer	FOLFIRI + cetuximab *1/*1: 210 mg/m <sup>2</sup> , increasing 20% at every cycle up to 293 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 180 mg/m <sup>2</sup> , increasing 20% at every cycle up to 274 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 126 mg/m <sup>2</sup> , increasing 10% at every cycle up to 153 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 44 (51.8%) *1/*28: 34 (40.0%) *28/*28: 7 (8.2%)	Primary endpoints: – ORR Secondary endpoints: – PFS – AEs	Mean tolerated dose: *1/*1: 224 SD 37 mg/m <sup>2</sup> (range, 150-299 mg/m <sup>2</sup> ) *1/*28: 196 SD 36 mg/m <sup>2</sup> (range, 137-274 mg/m <sup>2</sup> ) The observed ORR was 25.8%. Thirty-seven patients (43.5%) were able to undergo secondary resection of their metastasis. ORR in patients with the *28/*28 (*28/*28) genotype was the same as that in the other two groups of patients who received considerably higher doses (p = 0.739) Median PFS in the general population was 181 days [94;201]. No statistically significant mean PFS differences were observed between the three subgroups (200, 132 and 121 days for patients with genotypes *1/*1, *1/*28 and *28/*28, respectively) (p = 0.500) No statistically significant differences were observed in terms of neutropenia and diarrhea when comparing the results of the subgroups according to the presence of the <i>UGT1A1</i> polymorphism	No statistically significant differences were observed regarding efficacy and tolerance in any of the three patient groups. The incidence of AE was 33.3%, which is in line with that reported by other authors.

**Tabla 3 (cont.).** Characteristics of the studies included with respect to the efficacy of high doses irinotecan

First author and year of publication	Type of study	Participants and type of cancer	Regimen, dose and frequency of irinotecan administration	Genotypes and prevalence	Clinical variables analyzed	Results	Discussion
<b>Efficacy and tolerance</b>							
Lu et al. 2015 <sup>22</sup>	Observational retrospective cohort study	<b>First line</b> Colon 70 patients	FOLFIRI + bevacizumab Two groups of patients: *1/*1; *1/*28 and *28/*28 Genotyping and dose escalation vs. no genotyping or escalation Initial dose *1/*1 and *1/*28: 180 mg/m <sup>2</sup> 28/*28: 120 mg/m <sup>2</sup> Dose escalation every three cycles 30 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1 and *1/*28: 64 (92.86%) *28/*28: 6 (7.14%)	Primary endpoints: – Response rates and ratio DCR Secondary endpoints: – PFS – AEs	*1/*1 and *1/*28 groups vs *28/*28 group Response rate: 76.9% vs 20.0% p < 0.001 DCR: 93.8% vs 40.0% p < 0.001 Escalated doses of irinotecan were: *1/*1: 260 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 240 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 180 mg/m <sup>2</sup>	Irinotecan dose escalation in unmutated genotypes makes it possible to administer higher doses and achieve better response rates and more effective control of the disease. It also leads to a significantly higher PFS, without increasing AE.
Hebbar et al. (2013) <sup>23</sup>	Phase II interventional clinical trial	<b>First line</b> Unresectable metastatic colorectal cancer 18 patients	FOLFIRI Irinotecan dose: 260 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 2 (11.1%) *1/*28: 16 (88.9%) *28/*28: 0.0%	Primary endpoints: – Complete metastasis removal Secondary endpoints: – Radiofrequency rate, surgical resection rate, ORR, PFS, OS and safety	Complete metastasis removal was achieved in 33.3% of the patients. ORR was 44%. PFS: 15.3 months OS: 33.7 months Safety: no instances of grade 4 toxicity or death were recorded	The HD-FOLFIRI regimen was well tolerated, with only 5 patients developing grade 3 toxicity. Use of these higher doses allows a more effective removal of metastases and an increase in OS.
Manfredi et al. 2015 <sup>24</sup>	Phase II interventional clinical trial	<b>First line</b> Colon 54 patients	FOLFIRI + bevacizumab Irinotecan dose: 260 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 40 (46.5%) *1/*28: 46 (53.4)	Primary endpoints: – ORR – AEs	ORR in the *1/*1 group: 18 (45.0%) ORR in the *1/*28 group: 126 (56.5%) AEs in the *1/*1 group: 11 (27.5%) AEs in the *1/*28 group: 8 (17.4%)	The ORR of the patients (around 53-59%) did not appear to be higher than that observed for the FOLFIRI regimen by other authors (47-49%). As regards toxicity, the study had to be discontinued as one of the discontinuation criteria (≥ 3 severe toxicity events) was fulfilled. Despite these events, which occurred at the outset, toxicity was successfully address by reducing the dose administered. After this, most patients kept receiving their treatment with acceptable tolerability levels.
<b>Tolerance</b>							
Kim et al. 2015 <sup>12</sup>	Phase I interventional clinical trial	<b>First line</b> Patients with CRC 43 patients	FOLFIRI, with increasing doses of irinotecan	*1/*1: 31 (73.07%) *1/*28: 9 (23.07%) *28/*28: 1 (3.84%)	Primary endpoints: – MTD	For unmutated *28 and *6 alleles: 330 mg/m <sup>2</sup> For heterozygotes: up to 300 mg/m <sup>2</sup> For mutated homozygotes: 150 mg/m <sup>2</sup>	Irinotecan dose escalation as part of the FOLFIRI regimen was well tolerated by patients who were not mutated homozygotes or double heterozygotes for *28 and *6.
Kim et al. 2013 <sup>15</sup>	Phase I interventional clinical trial	<b>First line</b> Patients with CRC 50 patients	Irinotecan with capecitabine. Dose escalation	*1/*1: 37 (74.19%) *1/*28: 12 (22.58%) *28/*28: 1 (3.22%)	Primary endpoints: – MTD	For unmutated *28 and *6 alleles: 380 mg/m <sup>2</sup> For heterozygotes: up to 380 mg/m <sup>2</sup> For mutated homozygotes: 240 mg/m <sup>2</sup>	The results of the study indicate that dose escalation is safe in patients who are not mutated homozygotes or double heterozygotes for *28 and *6.



**Tabla 3 (cont.).** Characteristics of the studies included with respect to the efficacy of high doses irinotecan

First author and year of publication	Type of study	Participants and type of cancer	Regimen, dose and frequency of irinotecan administration	Genotypes and prevalence	Clinical variables analyzed	Results	Discussion
<b>Tolerance</b>							
Toffoli G <i>et al.</i> 2017 <sup>14</sup>	Phase I interventional clinical trial	<b>First line</b> Colon 48 patients	FOLFIRI + bevacizumab Only patients *1/*1 or *1/*28	*1/*1: 25 (52.0%) *1/*28: 23 (47.9%)	Threshold for dose escalation with grade 3/4 AEs	The escalated irinotecan doses were: *1/*1: 310 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 260 mg/m <sup>2</sup>	The MTD of irinotecan, used as part of FOLFIRI + bevacizumab, was de 310 mg/m <sup>2</sup> for <i>UGT1A1</i> *1/*1 patients and 260 mg/m <sup>2</sup> for *1/*28 patients.
Toffoli G <i>et al.</i> 2010 <sup>11</sup>	Phase I interventional clinical trial	<b>First line</b> Colon 59 patients	FOLFIRI Only patients *1/*1 or *1/*28 Initial dose of irinotecan 215 mg/m <sup>2</sup>	*1/*1: 32 (55.5%) *1/*28: 22 (38.0%) *28/*28: 5 (6.5%)	Threshold for dose escalation with grade 3/4 AEs	The escalated irinotecan doses were: *1/*1: 370 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 310 mg/m <sup>2</sup>	The recommended irinotecan dose of 180 mg/m <sup>2</sup> as part of the FOLFIRI regimen is substantially lower than the dose that can be tolerated when patients with the <i>UGT1A1</i> *28/*28 genotype are excluded. Prospective genotype-based studies should test the efficacy of higher irinotecan doses as part of a FOLFIRI regimen.
Marcuello <i>et al.</i> 2011 <sup>10</sup>	Phase IV interventional clinical trial	<b>First line</b> Colon 94 patients	FOLFIRI Dose escalation of irinotecan	*1/*1: 42 (45%) *1/*28: 38 (40%) *28/*28: 4 (15%)	Primary endpoints: – MTD	Maximum tolerated dose: *1/*1: 390 mg/m <sup>2</sup> *1/*28: 340 mg/m <sup>2</sup> *28/*28: 130 mg/m <sup>2</sup>	The recommended irinotecan dose of 180 mg/m <sup>2</sup> in the FOLFIRI regimen is considerably lower than the tolerable doses when patients with the <i>UGT1A1</i> *28/*28 genotype are excluded.

AE: adverse event; CRC: colorectal cancer; DCR: disease control ratio; HD: high dose; HR: hazard ratio; MTD: maximum tolerated dose; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

7 evaluating both effectiveness and toxicity, in patients treated for mCRC with high doses of irinotecan.

Table 3 shows the descriptive characteristics of the reviewed studies, including the type of study, participants, regimen, dose and rate of irinotecan administration, genotypes and prevalence, clinical variables evaluated, results and discussion.

## Participants

A total of 992 patients treated with irinotecan with a FOLFIRI regimen for mCRC were included. In all cases, irinotecan was administered as first-line treatment (12, 92.3%) except for one study where it was administered as second-line treatment (1, 7.7%).

## Level of evidence of the studies

The assessment of the quality of the observational studies was carried out using the NOS scale, with all observational studies exhibiting a high-

quality level (Table 5). The evaluation of the quality of clinical trials, conducted using Jadad's scale, revealed that the phase I-III and IV clinical trials included in the present review, which analyzed the effectiveness and/or safety of high doses of irinotecan, were of low quality as all 11 (100%) clinical trials obtained a score ≤ 3 points, which means that none was assigned a score ≥ 5 points (Table 6).

## Results of the studies evaluating the efficacy and safety of irinotecan at doses above 180 mg/m<sup>2</sup>

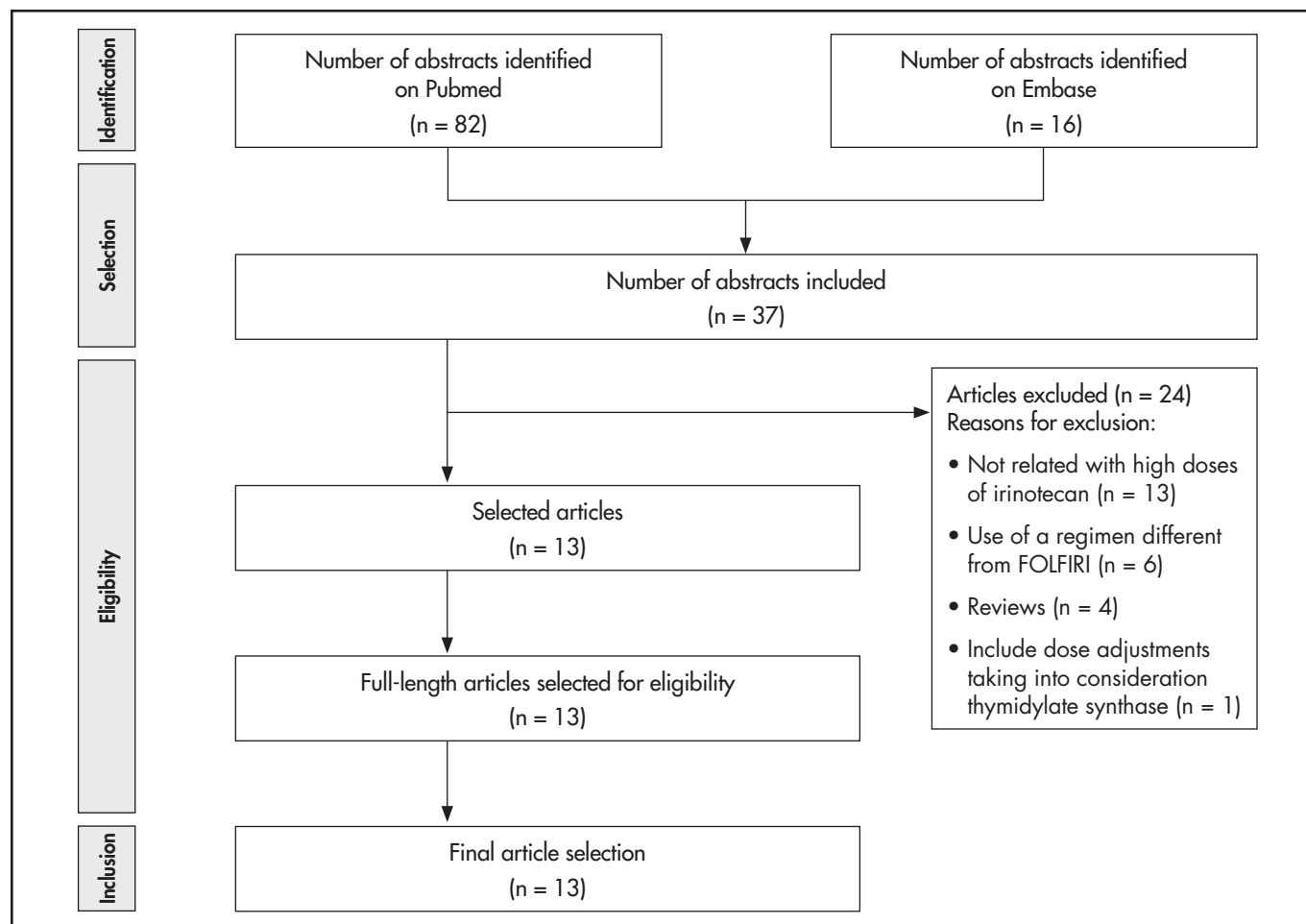
As for the studies evaluating the effectiveness and safety outcomes resulting from the use of high doses of irinotecan in patients not carrying the *UGT1A1*\*28 allele, six out of the seven studies were in favor of a dose increase (Table 3). Páez D *et al.*<sup>16</sup>, who were among those in favor, randomized patients into a group receiving a high dose FOLFIRI regimen

**Tabla 4.** National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse events<sup>25</sup>

Toxicity grade	Criteria
1	Grade 1. Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
2	Grade 2. Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental activities of daily living.
3	Grade 3. Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care activities of daily living.
4	Grade 4. Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
5	Grade 5. Death related to AE.

AE: adverse event.

Figure 1. Flow diagram of the articles included and excluded at each stage.



(HD-FOLFIRI) (experimental arm) and a group receiving FOLFIRI at the standard dose (control group). The patients in the experimental arm received 300 mg/m<sup>2</sup> if they were wild-type and 260 mg/m<sup>2</sup> if they harbored the *UGT1A1* \*1/\*28 genotype, as compared with 180 mg/m<sup>2</sup> in the control group. The patients' response was measured in terms of ORR according to RECIST 1.1, PFS and OS criteria. Higher ORRs were obtained in patients on higher doses of irinotecan (67.5% vs 43.6%; p = 0.001), without a significant increase in associated toxicity (severe toxicity: 22.5% vs 20.5%), and without higher levels of PFS or OS.

A study by Lu *et al.*<sup>19</sup>, was mainly aimed at evaluating clinical response rate (CRR), PFS and OS, with statistically significant differences being found across all variables (Table 3). Patients were classified into two groups: one with and the other without dose escalation. In the first group, patients with *UGT1A1*\*1/\*1 or \*1/\*28 genotypes received an initial dose of 180 mg/m<sup>2</sup> of irinotecan and patients with an homozygous genotype for the allele \*28 received an initial dose of 120 mg/m<sup>2</sup>. In the dose escalation group, the irinotecan dose was increased by 30 mg/m<sup>2</sup>

every three cycles. The authors found that the clinical response was higher in patients with dose escalation (69.4 vs 46.4%; p = 0.028), without any statistically significant difference with respect to grade 3/4 adverse events between the two groups (p = 0.189).

These results are in line with those reported by Tsai *et al.*<sup>17</sup>, who studied toxicity as well as effectiveness (in terms of ORR) of different irinotecan doses in patients treated with a FOLFIRI-bevacizumab regimen as first-line therapy. An experimental and a control group were established. The experimental group was treated with increasing doses of irinotecan depending on the nature of their genotype (wild types received 260 mg/m<sup>2</sup> while heterozygotes received 240 mg/m<sup>2</sup>). The primary endpoint was evaluation of the PFS, while the secondary endpoints were measurement of the ORR, the disease control ratio (DCR) and OS. The results obtained were as follows: PFS: 14 vs 10 months (HR 0.539 [0.39-0.730], p < 0.001); ORR p < 0.001, DCR: p = 0.007, and OS: 30 vs 22 months (HR 0.693 [0.503-0.955], p < 0.025). The authors concluded that, in patients with mCRC, regardless of their KRAS status, *UGT1A1* genotyping may increase the tolerability of

Table 5. Evaluation of the methodological quality of observational studies using the Newcastle-Ottawa (NOS) scale<sup>26,27</sup>

Study	Selection (S) 1	S2	S3	S4	Compatibility (C)1	Main variable (O)1	O2
Lu <i>et al.</i> 2015	-	-	*	*	-	**	-
Lu <i>et al.</i> 2014	*	*	*	*	-	**	-

**Table 6.** Evaluation of the methodological quality of clinical trials using Jadad's scale<sup>28</sup>

Study	Question (P1)	P2	P3	P4	P5	P6	P7	Total
Tsai <i>et al.</i> 2020	1	1	0	0	0	NA	1	3
Paez <i>et al.</i> 2019	1	1	0	0	0	NA	1	3
Manfredi <i>et al.</i> 2015	0	0	NA	0	0	NA	1	1
Kim <i>et al.</i> 2015	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Kim <i>et al.</i> 2013	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Toffoli G <i>et al.</i> 2015	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Toffoli G <i>et al.</i> 2009	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Marcuello <i>et al.</i> 2011	0	0	NA	0	0	NA	0	0
Hebbar <i>et al.</i> 2013	0	0	NA	0	0	NA	1	1
Phelip <i>et al.</i> 2016	0	0	NA	0	0	NA	1	1
Boisdron-Celle <i>et al.</i> 2017	0	0	NA	0	0	NA	0	0

NA: does not apply.

higher doses of irinotecan, allowing favorable clinical results without significant increases in toxicity.

Another study to conduct a joint evaluation of increasing the irinotecan dose according to the patients' *UGT1A1* genotype and the safety profile was conducted by Phelip *et al.*<sup>20</sup>. This study included patients without previous treatment who presented with potentially resectable liver metastases, treated with six cycles of HD-FOLFIRI+cetuximab. Heterozygous patients (*\*1/\*28*) and those with a wild-type genotype (*\*1/\*1*) received a dose of irinotecan of 260 mg/m<sup>2</sup>, while patients with a mutated homozygous genotype (*\*28/\*28*) received 220 mg/m<sup>2</sup>. The primary endpoints were the resectability rate and the safety of the regimen administered. The results showed that high rates of tumor response (82.6% in patients receiving the six cycles) and of liver metastasis resection (80.7%) could be achieved, without intolerable levels of toxicity.

Boisdron-Celle *et al.*<sup>21</sup> performed an evaluation of the efficacy and safety of the FOLFIRI-cetuximab regimen with high doses of irinotecan (*\*1/\*1*: 210 mg/m<sup>2</sup>, with a 20% increase at each cycle up to a maximum of 293 mg/m<sup>2</sup>; *\*1/\*28*: 180 mg/m<sup>2</sup>, with a 20% increase at each cycle up to 274 mg/m<sup>2</sup>; and *\*28/\*28*: 126 mg/m<sup>2</sup>, with a 10% increase at each cycle up to a maximum of 153 mg/m<sup>2</sup>), without a control group. The primary endpoint of this study was ORR, with 25.8% of patients exhibiting a response, which allowed 43.5% of them to undergo a secondary resection of the metastasis. This dose escalation pattern did not result in significant ORR or PFS differences in the three groups analyzed, despite using a widely different irinotecan dose. Nor were there any differences observed with respect to safety.

The study carried out by Lu *et al.*<sup>22</sup>, which included patients with mCRC on first-line treatment with the FOLFIRI-bevacizumab regimen, stratified patients into two groups (group 1: *\*1/\*1*, *\*1/\*28*; and group 2: *\*28/\*28*). In the first group, patients with a wild-type or heterozygous genotype were started on a 180 mg/m<sup>2</sup> dose of irinotecan, with dose escalation implemented every three cycles (with increases of 30 mg/m<sup>2</sup> up to a maximum of 260 mg/m<sup>2</sup> for wild-type genotypes and 240 mg/m<sup>2</sup> for heterozygous genotypes). In group 2, patients were started on 120 mg/m<sup>2</sup> of irinotecan (maximum dose following a 210 mg/m<sup>2</sup> escalation). The primary endpoint was ORR and the DCR, as well as PFS, with a comparison being made between the wild-type/heterozygous genotype group (group 1) and the mutated homozygous genotype group (group 2). The following results were observed: ORR: 76.9% vs 20.0%, *p* < 0.001; DCR: 93.8% vs 40.0%, *p* < 0.001. No increase in adverse events was observed.

Hebbar *et al.*<sup>23</sup> analyzed whether a combining chemotherapy strategy with FOLFIRI at high doses in *UGT1A1* *\*1/\*1* or *\*1/\*28* genotype patients, together with radiofrequency ablation and surgery, could increase the clearance of liver metastases and survival rates in patients with mCRC. Based on their observation of complete clearance of metastasis in 33.3% of patients without any cases of grade 4 toxicity or death, as well as of an increase in OS, the authors concluded that FOLFIRI at high doses may represent an alternative for patients not amenable to targeted therapy, although the study had to be discontinued because of the small size of the sample.

Finally, and in contrast with other reports, Manfredi *et al.*<sup>24</sup> used high doses of irinotecan (260 mg/m<sup>2</sup>) in heterozygous patients with a wild-type genotype (*\*1/\*1* and *\*1/\*28*), and observed an ORR of 45.0% in the *\*1/\*1* group and of 56.5% in the *\*1/\*28* group, which was similar to the ORR observed in other studies without dose escalation. With regard to toxicity, the authors established the following criteria to discontinue the study: 1) ≥ 7 patients with an objective response (OR); and 2) ≥ 3 patients with severe toxicity. As during the preliminary studies, 26 patients in group 1 (*UGT1A1* *\*1*) developed grade 4 neutropenia, 6 patients (4 in the *\*1/\*1* group and 2 in the *\*1/\*28* group) presented with grade 4 diarrhea, and 2 patients in the *\*1/\*1* group exhibited febrile neutropenia, a decision was made to discontinue the study, even that a reduction of the dose resulted in an acceptable safety profile.

## Results of studies evaluating the safety of irinotecan at doses above 180 mg/m<sup>2</sup>

Several studies evaluated the maximum tolerated dose (MTD) of irinotecan when administered as part of the FOLFIRI regimen as a function of the patients' *UGT1A1* genotype. One of the first studies was carried out in 2010 by Toffoli *et al.*<sup>11</sup> who reported that *\*1/\*1* patients were able to tolerate a MTD of 370 mg/m<sup>2</sup> and *\*1/\*28* patients could tolerate 310 mg/m<sup>2</sup>. These results were subsequently corroborated by Marcuello *et al.*<sup>10</sup>, who found a MTD of 390 mg/m<sup>2</sup> and 340 mg/m<sup>2</sup>, respectively. A more recent study, by Kim *et al.*<sup>12</sup>, published in 2015, reported MTDs of 330 mg/m<sup>2</sup> and 300 mg/m<sup>2</sup>, respectively. In a study published in 2017, Toffoli *et al.*<sup>14</sup> established the MTD for irinotecan in patients with mCRC treated with first-line FOLFIRI-bevacizumab. MTD was 310 mg/m<sup>2</sup> and 260 mg/m<sup>2</sup> for patients with the *UGT1A1* *\*1/\*1* and *\*1/\*28* genotypes, respectively. Another study, authored by Kim *et al.*<sup>15</sup>, evaluated the MTD in patients treated with the XELIRI (copecitabine-irinotecan) regimen and found a MTD of 380 mg/m<sup>2</sup> in

patients with a wild-type or heterozygous genotype, and of 240 mg/m<sup>2</sup> for those with mutated homozygous genotypes. Finally, Kim *et al.*<sup>12</sup> observed that the MTD of irinotecan when used as part of the FOLFIRI regimen in patients with an unmutated genotype was 330 mg/m<sup>2</sup>, for those with heterozygous genotypes of up to 300 mg/m<sup>2</sup>, and for those with homozygous genotypes of 150 mg/m<sup>2</sup>.

## Discussion

The antineoplastic activity of irinotecan, as well as its toxicity, depend on the activity of its metabolite SN-38 and, specifically, on its plasma concentration. SN-38 concentrations depend not only on the irinotecan dose administered, but also on its metabolism and clearance rate<sup>29</sup>. Thus, variants that reduce the transcription of the *UGT1A1* gene, such as the allele *\*28*, result in a slower clearance of SN-38 and, therefore, in higher toxicity levels. This means that depending on the genotype of the *UGT1A1* gene, patients can be divided into two groups: those with adequate clearance of irinotecan (*\*1/\*1* and *\*1/\*28*) and those with reduced irinotecan clearance (*\*28/\*28*). Nevertheless, this differentiation was not taken into consideration by the clinical trials evaluating the effectiveness of the FOLFIRI regimen in patients with mCRC<sup>1</sup>. Selecting patients as a function of the genotype they presented is likely to have allowed the use of higher doses in unmutated patients, with a potentially better clinical response.

Contrary to what occurs with mutations of the *DPYD* gene, which suppress the activity of the gene's protein and whose allele frequency is low, the allele frequency of *\*28* is approximately 30%<sup>4</sup>, which means that around 10% of the general population carries the mutation in an homozygous form (patients with Gilbert's syndrome). This is one of the reasons why the first clinical trials (phase 1 trials) that analyzed the safety profile of irinotecan were not able to document doses above 180 mg/m<sup>2</sup>. However, several post-authorization studies have analyzed the effectiveness and safety of high doses of irinotecan (> 180 mg/m<sup>2</sup>) administered as part of the FOLFIRI regimen in patients with mCRC as a function of the patients' *UGT1A1* genotype. Results indicate that doses above 180 mg/m<sup>2</sup> are tolerated by non-homozygous patients (*\*28/\*28*) mutated for the *UGT1A1* gene, and that these patients are not only able to tolerate higher doses but also attain higher efficacy levels when administered these higher doses, in terms of ORR<sup>6,19,21</sup>, PFS<sup>7,19,23</sup> and, in some cases, OS<sup>9,23</sup>. Only one of the studies included in the present review did not show differences when higher doses of irinotecan were used in patients without a mutation in the *UGT1A1* gene<sup>24</sup>.

Despite their heterogeneous design, the analyzed studies make it possible to establish that, in general terms, increasing the irinotecan dose to a maximum of 260 mg/m<sup>2</sup> (in patients with a wild-type or heterozygous genotype of the *UGT1A1* gene) results in a higher ORR<sup>6,19,21</sup>, more effective control of the disease<sup>17,22</sup>, resectability of liver metastases<sup>20,23</sup>, and an increase of PFS<sup>7,19,23</sup> and even OS<sup>9,23</sup>.

In addition, this increased efficacy is not overshadowed by higher toxicity levels. The MTD of irinotecan administered as part of the FOLFIRI regimen depends on the *UGT1A1* genotype present. Patients

with the *\*1/\*1* and *\*1/\*28* alleles are able to tolerate doses of up to 310-390 mg/m<sup>2</sup><sup>10-12,14,15,24</sup>.

Everything seems to indicate that patients without a homozygous mutation, i.e., 90% of the sample, could be receiving lower doses than required with the FOLFIRI regimen. With respect to the patients with the *\*28/\*28* genotype, several studies have shown that this subgroup is the one exhibiting a higher risk of developing severe toxicity<sup>6,7,9,17,28</sup>. This is also stated in the Food and Drug Administration's (FDA) SmPC<sup>19</sup>. Moreover, studies by Marcuello and Kim have suggested that these patients present a MTD < 180 mg/m<sup>2</sup>.

This systematic review has some limitations. Firstly, only 11 RCTs and two observational studies were included because of the dearth of published data. Secondly, the evidence reviewed was highly heterogeneous as it includes different drug adjustment strategies based on genotype, chemotherapy agent combinations, and study variables. Thirdly, a statistical analysis to compare the data was not possible because of the heterogeneity of the sample, resulting most probably again from the dearth of evidence available. In the fourth place, most clinical trials were assigned as score ≤ 3 on Jadad's scale, which corroborates the lack of well-designed studies to provide more conclusive results and points out the need of conducting further research in this area. In the fifth place, our results must be interpreted with caution due to the publication bias associated with the possible underreporting of negative results. Finally, the fact that there was no comparator group, in which patients did not receive high doses of irinotecan, in some of the studies, and that one study could not be completed as it met one of the two discontinuation criteria defined before the start of the study is also an important limitation. However, the authors themselves declared that such overly strict criteria were not adapted to clinical practice.

Taking into consideration the limitations above-mentioned, the conclusions drawn in this study should be confirmed by randomized studies aimed basically at analyzing the efficacy of higher irinotecan doses than those recommended in the drug's SmPC in patients with mCRC treated with the FOLFIRI regimen as a function of their *UGT1A1* genotype.

To conclude, the present systematic review confirmed the desirability of establishing high irinotecan dose FOLFIRI regimens according to the polymorphisms of the *UGT1A1* gene carried by the patients, boosting the likelihood of obtaining a successful clinical response.

## Funding

No funding.

## Acknowledgments

We thank Miriam Basagaña (documentalist in Vall d'Hebron Hospital) for helping with the search strategy.

## Conflict of interest

None of the authors declare any conflict of interest.

## Bibliography

- Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):807-14.
- Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res*. 1994;54(14):3723-5.
- Wasserman E, Myara A, Lokiec F, Goldwasser F, Trivin F, Mahjoubi M, *et al*. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol*. 1997;8(10):1049-51.
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Ganita S, De Boer A, Oostra BA, *et al*. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(18):1171-5.
- Fernández Salazar JM, Remacha Sevilla A, Del Río Conde E, Baiget Bastús M. Distribution of the A(TA)<sub>n</sub>TAA genotype associated with Gilbert syndrome in the Spanish population. *Med Clin*. 2000;115(14):540-1.
- Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Río E, Gómez-Pardo M, Baiget M. *UGT1A1* gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(4):678-82.
- Rouits E, Boisdrón-Celle M, Dumont A, Guérin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different *UGT1A1* polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res*. 2004;10(15):5151-9.
- Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, *et al*. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res*. 2000;60(24):6921-6.
- Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, *et al*. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1382-8.
- Marcuello E, Pérez D, Paré L, Salazar J, Sebío A, Del Río E, *et al*. A genotype-directed phase I/II dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil/leucovorin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011;105(1):53-7.

- Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G, D'Andrea M, Azzarello G, Basso U, *et al.* Genotype-Driven Phase I Study of Irinotecan Administered in Combination With Fluorouracil/Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):866-71.
- Kim KP, Hong YS, Lee JI, Bae KS, Kim HS, Shin JG, *et al.* A phase I study of UGT1A1 \*28/\*6 genotype-directed dosing of irinotecan (CPT-11) in Korean patients with metastatic colorectal cancer receiving FOLFIRI. *Oncol.* 2015;88(3):164-72.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Irinotecán Hospira® 20 mg/ml [Internet]; [accessed 04/01/2021]. Available at: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT\\_65899.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT_65899.html)
- Toffoli G, Sharma MR, Marangon E, Posocco B, Gray E, Mai Q, *et al.* Genotype-Guided Dosing Study of FOLFIRI plus Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(4):918-24.
- Kim KP, Kim HS, Sym SJ, Bae KS, Hong YS, Chang HM, *et al.* A UGT1A1\*28 and \*6 genotype-directed phase I dose-escalation trial of irinotecan with fixed-dose capecitabine in Korean patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(6):1609-17.
- Páez D, Tobeña M, Fernández-Plana J, Sebío A, Virgili AC, Cirera L, *et al.* Pharmacogenetic clinical randomised phase II trial to evaluate the efficacy and safety of FOLFIRI with high-dose irinotecan (HD-FOLFIRI) in metastatic colorectal cancer patients according to their UGT1A1 genotype. *Br J Cancer.* 2019;120(2):190-5.
- Tsai HL, Huang CW, Lin YW, Wang JH, Wu CC, Sung YC, *et al.* Determination of the UGT1A1 polymorphism as guidance for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer treated with first-line bevacizumab and FOLFIRI (PURE FIST). *Eur J Cancer.* 2020;138:19-29.
- Moher D, Liberati A, Tezclaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
- Lu CY, Huang CW, Hu HM, Tsai HL, Huang CM, Yu FJ, *et al.* Prognostic advantage of irinotecan dose escalation according to uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) genotyping in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab combined with 5-fluorouracil/leucovorin with irinotecan in a first-line setting. *Transl Res.* 2014;164(2):169-76.
- Phelip JM, Mineur L, De la Fouchardière C, Chatelut E, Quesada JL, Roblin X, *et al.* High Resectability Rate of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases After UGT1A1-Adapted High-Dose Irinotecan Combined with LV5FU2 and Cetuximab: A Multicenter Phase II Study (ERBIFORT). *Ann Surg Oncol.* 2016;23(7):2161-6.
- Boisdron-Celle M, Meiges JP, Capitain O, Adenis A, Raoul JL, Lecomte T, *et al.* A multicenter phase II study of personalized FOLFIRI-cetuximab for safe dose intensification. *Semin Oncol.* 2017;44(1):24-33.
- Lu CY, Huang CW, Wu IC, Tsai HL, Ma CJ, Yeh YS, *et al.* Clinical Implication of UGT1A1 Promoter Polymorphism for Irinotecan Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Bevacizumab Combined with FOLFIRI in the First-Line Setting. *Transl Oncol.* 2015;8(6):474-9.
- Hebbar M, Truant S, Desauw C, Sergent-Baudson G, Cattani S, Piessen G, *et al.* High-dose FOLFIRI, surgery, and radiofrequency ablation for patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2013;33(4):1603-7.
- Manfredi S, Bouché O, Rougier P, Dahan L, Llorca MA, Aparicio T, *et al.* High-Dose FOLFIRI plus Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Patients with Two Different UGT1A1 Genotypes: *Mol Cancer Ther.* 2015;14(12):2782-8.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ.* 2008;336:924-6.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [Internet]. 2014 [accessed 03/19/2021]. Available at: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm)
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603-5.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Innocenti F, Schilsky RL, Ramirez J, Janisch L, Undevia S, House LK, *et al.* Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2328-34.





## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

# Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria

## Pharmacist-led medication reconciliation in emergency hospital services in Brazil: A scoping review

Mayara Milanez-Azevedo<sup>1</sup>, Thalita Zago-Oliveira<sup>2</sup>, Débora Alves-Reis<sup>1</sup>, Leonardo Régis Leira-Pereira<sup>2</sup>, Fabiana Rossi-Varallo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidade de Emergência, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brasil. <sup>2</sup>Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

### Autor para correspondencia

Mayara Milanez Azevedo  
Rua Jean Nassif Mokarzel, 204, apt 07  
Campinas, SP - 13084-070. Brasil.

Correo electrónico:  
maymilanez@gmail.com

Recibido el 16 de septiembre de 2021;  
aceptado el 9 de marzo de 2022.  
Early Access date (06/01/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11838

### Cómo citar este trabajo

Milanez-Azevedo M, Zago-Oliveira T, Alves-Reis D, Leira-Pereira LR, Rossi-Varallo F. Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria. *Farm Hosp.* 2022;46(4):234-43.

## Resumen

**Objetivo:** Documentar la evidencia de la conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de emergencia hospitalarios en Brasil.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática exploratoria de bases de datos electrónicas LILACS, Pubmed, Embase, CINAHL, Scopus, Web of Science, Clinical Trials, REBEC y Cochrane para identificar estudios publicados hasta el 20 de octubre de 2021. Los estudios incluidos abordaban la conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de emergencia hospitalarios en Brasil, independientemente de las condiciones clínicas y los resultados evaluados.

**Resultados:** Se recuperaron un total de 168 estudios, tres de los cuales cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría de los estudios realizaban la conciliación de la medicación dirigida por el farmacéutico en las admisiones al servicio de urgencias, pero ésta no era la principal atribución farmacéutica en ese contexto. Los errores de medicación fueron identificados durante el proceso de conciliación de medicamentos, siendo la omisión de medicamentos el error más reportado. Los estudios no hacían

## Abstract

**Objective:** This scoping review aimed to map the evidence of pharmacist-led medication reconciliation in hospital emergency services in Brazil.

**Method:** We performed a scoping review by searching electronic databases LILACS, Pubmed, Embase, CINAHL, Scopus, Web of Science, Clinical trials, REBEC e Cochrane and conducting a manual search to identify studies published up to 20 October 2021. Studies that addressed pharmacist-led medication reconciliation in hospital emergency services in Brazil, regardless of clinical conditions, and outcomes evaluated, were included.

**Results:** A total of 168 studies were retrieved, with three matching the inclusion criteria. Most studies performed pharmacist-led medication reconciliation at emergency department admissions, but it was not the primary pharmaceutical attribution in this setting. Medication errors were identified during the medication reconciliation process, being drug omission the most reported. Studies did not describe the concerns in collecting the best medication history from patients and the humanistic, economic, and clinical outcomes of pharmacist-led medication reconciliation.

## PALABRAS CLAVE

Conciliación de medicamentos; Servicio de urgencias; Hospital; Relaciones profesional-paciente; Farmacéuticos.

## KEYWORDS

Medication reconciliation; Emergency service; Hospital; Professional-patient relations; Pharmacists.



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

referencia a la importancia de recabar un historial farmacológico lo más completo posible ni a los resultados humanísticos, económicos y clínicos de la conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos.

**Conclusiones:** Esta revisión sistemática exploratoria reveló la falta de evidencia sobre el proceso de conciliación de medicamentos dirigido por farmacéuticos en los servicios de urgencias de Brasil. Los hallazgos sugieren la necesidad de seguir investigando sobre este asunto.

## Introducción

La conciliación de medicamentos (CM) es una estrategia recomendada por la iniciativa "Medicación sin Daño", que forma parte del Reto Mundial por la Seguridad del Paciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El objetivo de la iniciativa es mitigar y prevenir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con los medicamentos mediante un registro preciso y detallado de la farmacoterapia administrada al paciente<sup>1</sup>. Los efectos adversos relacionados con medicamentos son la principal causa de daño y muerte en los sistemas sanitarios, y los fallos de comunicación entre profesionales sanitarios y entre profesionales sanitarios y los pacientes y sus cuidadores es un factor que condiciona en gran medida su aparición<sup>2</sup>.

La CM es "el proceso formal por el cual los profesionales sanitarios interactúan con los pacientes para garantizar una transmisión de información precisa y exhaustiva durante la consulta". Para ello es preciso: 1) recabar la información más completa posible sobre la medicación que ha recibido el paciente, entrevistando a pacientes y cuidadores y comprobando los formularios de derivación u otras fuentes de información; 2) verificar la exactitud de lo referido por el paciente y/o sus cuidadores contrastándolo con una o más fuentes alternativas; 3) conciliar información obtenida con los registros de medicamentos prescritos y resolver las discrepancias con el prescriptor, documentando cualquier falta de coincidencia; 4) orientar a los pacientes y sus cuidadores en todo lo relativo a las modificaciones, incluir una lista de la medicación aplicada en el momento en que se produce la derivación<sup>2</sup>. Se recomienda que este proceso se lleve a cabo dentro de las 24 horas, o antes si se estima necesario desde el punto de vista clínico en la unidad de agudos tras el ingreso y/o cuando el paciente es trasladado de una unidad a otra. Asimismo, cabe destacar que el término medicamento hace referencia a fármacos de venta libre y a aquellos que no lo son<sup>3</sup>. El proceso de CM debe investigar el uso dado a estos productos<sup>3</sup>.

La asistencia sanitaria comienza con el primer contacto con el equipo asistencial, que es un momento crítico en el que se debe recoger el historial farmacoterapéutico del paciente para identificar los medicamentos utilizados antes del ingreso, colaborar en el diagnóstico y optimizar la seguridad del tratamiento<sup>1</sup>. Se ha demostrado que la recogida del historial farmacoterapéutico anterior al ingreso en urgencias es más precisa cuando la realizan farmacéuticos que cuando lo hacen otros miembros del equipo asistencial, y que cuando es el farmacéutico quien se encarga de recabar y validar el historial farmacoterapéutico del paciente se consigue evitar un mayor número de discrepancias y errores potencialmente perjudiciales para el paciente<sup>2,4,6</sup>. La participación del farmacéutico en la CM hace que el proceso sea más eficiente y lo convierte en una atractiva estrategia económica para promover la seguridad del paciente<sup>1</sup>.

Los errores y discrepancias relativos a la medicación son más frecuentes en los ingresos en urgencias que los procesos de CM dirigidos por farmacéuticos en la clínica habitual, siendo las omisiones de medicamentos la causa principal de las discrepancias<sup>4,7</sup>. Por otro lado, la CM dirigida por farmacéuticos durante las transiciones asistenciales se asocia con un menor número de reingresos en urgencias<sup>7</sup>. El coste global asociado con los errores relativos a la medicación se ha estimado en 42.000 millones de dólares estadounidenses al año<sup>1</sup>. En este sentido, es esencial introducir medidas para prevenir dichos errores y promover la seguridad del paciente, y la CM en las transiciones asistenciales constituye un paso esencial para garantizar la seguridad de la medicación<sup>1,8</sup>.

Los estudios que cuantifican los errores y discrepancias relativos a la medicación cometidos durante procesos de CM dirigidos por farmacéuticos, y a los daños que éstos pueden causar en los pacientes, proceden de

**Conclusions:** This scoping review revealed the lack of evidence about the pharmacist-led medication reconciliation process in the emergency setting in Brazil. The findings suggest the need for future studies in this context.

países desarrollados<sup>4-7,9</sup>. Puesto que la OMS ha sugerido que estos eventos se producen con la misma frecuencia en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>, resulta necesario llevar a cabo estudios sobre el proceso de CM en dichos países, que sirvan como base para desarrollar estrategias para promover la seguridad de los pacientes en las transiciones asistenciales.

Dada la importancia del papel del farmacéutico en los servicios de urgencias hospitalarias y de su implicación en el proceso de CM para salvaguardar la salud y seguridad de los pacientes, esta revisión se propone identificar datos en relación con los procesos de CM dirigidos por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias en Brasil.

## Métodos

### Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática exploratoria siguiendo las recomendaciones del Instituto Joanna Briggs y de la declaración PRISMA-ScR (Preferred Reporting Item for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for scoping reviews)<sup>10,11</sup>.

Los objetivos, criterios de inclusión y métodos de esta revisión sistemática exploratoria fueron detallados y documentados previamente en un protocolo disponible previa solicitud al autor encargado de la correspondencia.

### Estrategia de búsqueda y criterios de inclusión

La búsqueda incluyó estudios en portugués, inglés y español. Se realizó una búsqueda sistemática preliminar en la base de datos PubMed el 22 de agosto de 2020. La estrategia de búsqueda, que se adaptó a las características de las bases de datos utilizadas, se diseñó en base a los términos incluidos en los títulos y resúmenes de los artículos de interés. La última búsqueda se realizó en las bases de datos Cochrane, LILACS, PubMed, Embase, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Scopus, Web of Science, Clinical Trials and REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) el 20 de octubre de 2021 (Anexo 1). Se exploraron las listas de referencias de los artículos incluidos para identificar artículos de interés no recogidos en las búsquedas electrónicas.

Esta revisión incluyó revisiones sistemáticas, estudios observacionales, estudios de intervención y tesis doctorales sin limitaciones en relación con su fecha de publicación. Los estudios seleccionados centraban su análisis en pacientes ingresados en un servicio de urgencias hospitalarias en Brasil, sometidos a un proceso de CM dirigido por un farmacéutico en cualquier fase de la transición asistencial entre un hospital público y otro privado, independientemente del parámetro evaluado. Los criterios de exclusión fueron: 1. Estudios no relacionados con servicios de urgencias hospitalarias brasileños. 2. CM dirigidas por profesionales sanitarios no farmacéuticos o por un equipo multidisciplinar. 3. Resúmenes de conferencias, casos clínicos, capítulos de libros y cartas al director. 4. Estudios cuyo texto completo no era accesible.

### Elegibilidad, extracción y presentación de los datos

Se utilizó la herramienta *online* para revisiones sistemáticas Rayyan QCRI para seleccionar los estudios<sup>12</sup>. En primer lugar, se eliminaron todas las duplicidades y, a continuación, dos revisores independientes examinaron los títulos y los resúmenes para identificar estudios que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. A continuación, ambos revisores leyeron el texto completo de los estudios elegibles para realizar la selec-

ción definitiva. Las discrepancias entre ambos revisores se resolvían por consenso.

El siguiente paso fue extraer los datos cuantitativos de los estudios incluidos e introducirlos en una hoja de cálculo Excel para su análisis descriptivo. Los resultados se presentaron en forma de narración, con figuras y tablas. Las variables estudiadas se relacionaron con el proceso de CM, así como las características de los estudios incluidos (año, país de origen, número de pacientes e intervenciones, diseño del estudio, objetivo, servicios farmacéuticos descritos, momento de realización de la CM, limitaciones, conclusiones y hallazgos relacionados con la revisión).

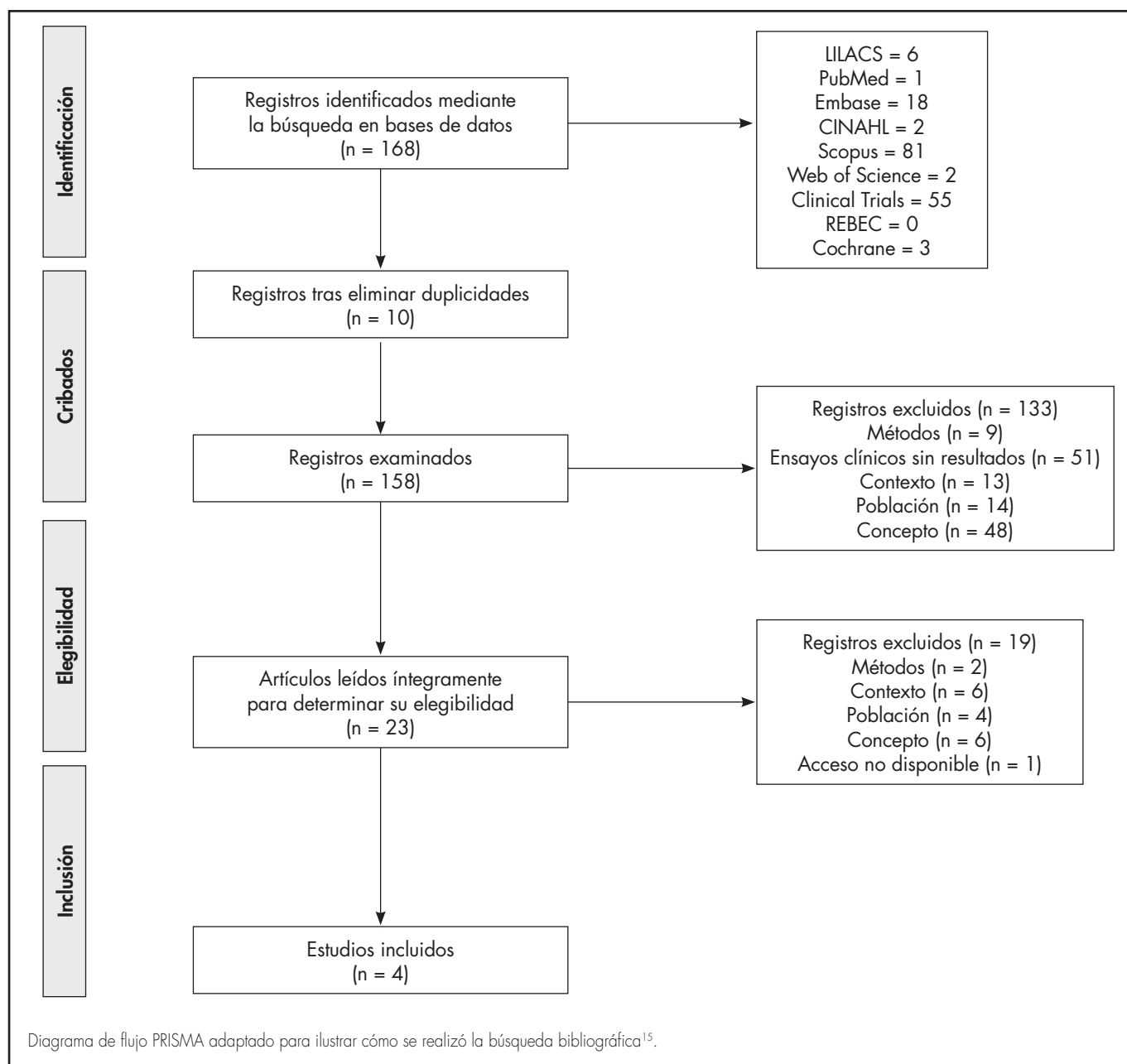
El objetivo de las revisiones sistemáticas exploratorias es el de documentar toda la evidencia publicada sobre un tema determinado, sin excluir estudios por razón de su calidad metodológica<sup>10</sup>. De este modo, siguiendo las recomendaciones del Instituto Joanna Briggs, la revisión no incluyó el análisis de la calidad metodológica de los artículos incluidos.

## Resultados

La estrategia de búsqueda permitió identificar 168 artículos. Tras el cribado y la lectura del texto completo de los mismos, se seleccionaron tres artículos de los que extraer datos (Figura 1). Las referencias de los estudios excluidos e incluidos se presentan en los Anexos 2 y 3, respectivamente. La tabla 1 resume las principales características y resultados de los estudios incluidos.

Los artículos incluidos se publicaron entre 2012 y 2016 y fueron llevados a cabo en Brasil por los servicios de farmacia de hospitales universitarios dentro del Sistema de Salud Unificado<sup>13,14</sup> y de un hospital privado<sup>15</sup>. La mayoría de los estudios eran observacionales<sup>13,15</sup>, y uno de ellos era de intervención<sup>14</sup>. Casi todos los estudios eran sobre pacientes ingresados en urgencias, aunque uno de ellos también incluía pacientes ingresados para someterse a procedimientos programados, aunque sin describir las tasas de ingresos en las distintas unidades<sup>14</sup>.

Figura 1. Selección de las fuentes del estudio.



**Tabla 1.** Principales características de los estudios incluidos

Año de publicación	Origen	Objetivo	Métodos	Servicios farmacéuticos	Población [n (n de mujeres)]	CM (n)	Momento realización CM	Período
Miranda TMM, <i>et al.</i> , 2012	Sao Paulo	Demostrar la importancia del PC en el SU mediante la identificación, clasificación y revisión del número de intervenciones farmacéuticas	Estudio retrospectivo	Revisión farmacoterapéutica y CM	Adultos [SI] y niños [SI]	CM (2)	Dentro de las 1. <sup>as</sup> 48 horas tras ingreso	12 meses
Spalla LR, Castilho SR, 2016	Río de Janeiro	Evaluar la CM dirigida por farmacéuticos durante el ingreso hospitalario como herramienta para prevenir EM	Estudio prospectivo de intervención	CM	Adultos [60 (32)]	CM (60)	Dentro de las 1. <sup>as</sup> 48 horas tras ingreso	6 meses
Moraes GG, <i>et al.</i> , 2016	Río Grande do Sul	Cuantificar la aparición de IM, incompatibilidades farmacológicas e intervenciones farmacéuticas en el SU	Estudio prospectivo, descriptivo y cuantitativo	Revisión farmacoterapéutica y CM	Adultos [107 (52)]	CM (4,52%)	Sin especificar	4 meses

CM: conciliación de medicamentos; EM: errores relativos a la medicación; IM: interacciones medicamentosas; PC: fármaco clínico; SI: sin informar; SU: Servicio de urgencias.

Fuente: Elaboración propia.

Spalla y Castilho (2016) llevaron a cabo CM para todos sus pacientes (n = 60). Moraes *et al.* (2016) incluyeron 107 pacientes y observaron que, de todas las prescripciones analizadas (n = 265), sólo se había realizado CM en un 4,5% (n = 12) de los casos. Miranda *et al.* (2012) no informan del número de pacientes incluidos, pero indican que analizan 3.542 prescripciones, con un total de 1.238 intervenciones farmacéuticas, de las que en el 0,16% (n = 2) se realizó CM. Factores como la falta de información sobre el historial farmacoterapéutico o la historia clínica del paciente<sup>14</sup> y la permanencia del fármaco en el servicio de urgencias durante menos de 24 horas son las principales limitaciones a las que se enfrentan el proceso de CM y el desempeño del farmacéutico en los servicios de urgencias<sup>13,15</sup>.

En un estudio, la CM (n = 60) dio lugar a errores (n = 26) relacionados con la omisión de administración (61,50%), seguidos de errores de dosificación (11,54%) y de prescripción (3,85%)<sup>14</sup>. Los otros dos estudios incluidos no describían los resultados de los procesos de CM llevados a cabo por el farmacéutico<sup>13,15</sup>.

La mayoría de los estudios indican que el proceso de CM se lleva a cabo en el momento del ingreso hospitalario<sup>14,15</sup>. En Miranda *et al.* (2012), la CM fue la intervención farmacéutica menos notificada. Para explicarlo, los autores señalan que en algunos hospitales la CM puede realizarse dentro de las 48 horas tras el ingreso hospitalario, lo que indica que, en esos centros, el proceso de CM no es prioritario. Otras intervenciones farmacéuticas descritas como frecuentes en los estudios son las relativas a interacciones medicamentosas<sup>13</sup> y ajustes de dosis<sup>15</sup>, aunque ninguna aparece relacionada con el proceso de CM.

Un estudio describe el proceso de CM a través de una entrevista para comparar el historial farmacoterapéutico del paciente con las prescripciones realizadas en el hospital tras el ingreso de los pacientes<sup>14</sup>. Ninguno de los estudios se centra en la importancia de recabar la mayor información posible sobre el historial farmacoterapéutico de los pacientes para asegurar una correcta CM, ni de sus consecuencias clínicas y humanísticas.

## Discusión

Por lo que sabemos, esta es la primera revisión sistemática exploratoria en documentar los estudios relacionados con procesos de CM dirigidos por farmacéuticos en los servicios de urgencia en Brasil. Sólo tres estudios cum-

plieron con los criterios de inclusión, lo que sugiere una escasez de datos empíricos sobre el tema. Los resultados obtenidos confirman los datos presentados por la OMS en lo relativo a la ausencia de evidencia en materia de seguridad farmacológica en las transiciones asistenciales en países de renta media<sup>1</sup>. La historia de la asistencia farmacéutica en Brasil es relativamente reciente en comparación con la de los países de rentas altas<sup>6</sup>. Los primeros estudios sobre las actividades clínicas del farmacéutico en Brasil se publicaron en 2004<sup>17</sup>, siendo sus atribuciones reguladas por primera vez en 2013<sup>18</sup>. Esto demuestra que la farmacia clínica está aún en fase de desarrollo en Brasil, no existiendo aún una definición clara sobre las actividades del farmacéutico en los servicios de urgencias, lo que podría explicar la falta de publicaciones al respecto. Además, las barreras a las que se enfrenta la CM dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias no son pocas, especialmente teniendo en cuenta la carga laboral que deben soportar en dichos servicios y la escasez de recursos humanos a la que se enfrentan<sup>14,15,19</sup>.

Los estudios incluidos en esta revisión señalan los cortos períodos de hospitalización y la falta de conocimientos e información en relación con el historial farmacoterapéutico del paciente como las principales barreras a que se enfrentan los procesos de CM en los servicios de urgencias<sup>14,15</sup>. A pesar de la escasez de tiempo, es posible arbitrar estrategias para optimizar este proceso en los servicios de emergencias. Dichas estrategias podrían incluir el desarrollo de protocolos, la formación de otros miembros del equipo multidisciplinar para realizar CM, el uso de recursos digitales y sistemas unificados para promover el intercambio de información clínica durante las transiciones asistenciales, la recogida de la mayor cantidad de datos posibles sobre el historial farmacoterapéutico del paciente y la reducción de errores<sup>1,3,5,19</sup>.

El principal objetivo de la CM es prevenir errores relativos a la medicación, y los daños consiguientes<sup>19</sup>. La omisión de administración y los errores de dosificación fueron los errores más frecuentemente identificados tras la CM<sup>14</sup>. Estudios de distintos países que comparan los procesos habituales de CM realizados por facultativos o personal de enfermería y por farmacéuticos también demuestran que la omisión de administración es uno de los principales errores detectados, junto a otros como la toma de dosis incorrectas, la toma de dosis con mayor o menor frecuencia de la prescrita, o la administración de terapias innecesarias<sup>4,6,19,21</sup>. Además, la evidencia sugiere que la CM reduce el número de discrepancias y errores relativos a

medicación potencialmente dañinos para el paciente, ya que el farmacéutico dispone de los conocimientos necesarios en cuanto a los medicamentos y sus características<sup>4,5,20,21</sup>. No obstante, el impacto de la CM sobre la prevención de posibles reacciones adversas a los medicamentos es incierto debido a la calidad de la evidencia disponible<sup>22</sup>.

Los estudios incluidos en esta revisión señalan los cortos períodos de hospitalización y la falta de conocimientos o información en relación con el historial farmacoterapéutico del paciente como las principales barreras a las que se enfrenta la CM en los servicios de urgencias<sup>14,15</sup>. A pesar de la escasez de tiempo, es posible poner en marcha estrategias dirigidas a promover la realización de estos procesos en los servicios de urgencias. Tales estrategias podrían consistir en el desarrollo de protocolos, la formación de otros miembros del equipo multidisciplinar para realizar procesos de CM, el uso de recursos digitales y sistemas unificados para promover el intercambio de información clínica durante las transiciones asistenciales, la recogida de la mayor cantidad de datos posible sobre el historial farmacoterapéutico del paciente y la reducción de errores<sup>1,3,5,19</sup>.

Dos de los estudios analizados describen otras intervenciones clínicas llevadas a cabo por farmacéuticos con mayor frecuencia que la CM<sup>3,15</sup>. Estos profesionales deben hacer frente a un gran número de responsabilidades en los servicios de urgencias, trabajando mano a mano con médicos y enfermeras en la optimización de la farmacoterapia, la mejora del uso seguro y racional de los medicamentos, y la educación del paciente, que es esencial para aumentar la eficacia y la eficiencia en costes de cualquier sistema sanitario<sup>23</sup>.

Aunque la Joint Commission de los Estados Unidos define la CM como uno de los objetivos para mejorar la seguridad del paciente, también reconoce los retos a los que se enfrenta el proceso, empezando por la obtención de la lista de medicamentos que toma el paciente<sup>24</sup>. No todos los estudios analizados hacían referencia a la sistematización y normalización del proceso de recogida de datos sobre el historial farmacoterapéutico del paciente. La obtención de dichos datos en tiempo y forma en los servicios de urgencias es esencial para determinar el diagnóstico y una importante estrategia para reducir los errores relativos a la medicación y el riesgo de dañar al paciente<sup>4,5,19</sup>.

Ninguno de los estudios examinados analizó los resultados de los procesos de CM dirigidos por farmacéuticos. Las revisiones sistemáticas han demostrado que la participación del farmacéutico en este proceso dentro de los servicios de urgencias tiene sentido desde el punto de vista económico y conduce a mejores resultados en lo relativo a la educación del paciente con relación a su enfermedad y la medicación que toma, la adherencia terapéutica y el número de visitas a urgencias tras el alta hospitalaria<sup>1,25,27</sup>.

Este estudio no está exento de limitaciones. Debe tomarse en consideración que pudieron haberse pasado por alto artículos relativos a los servicios de urgencias debido a la falta de normalización de la terminología y de los descriptores utilizados, lo que dificulta la búsqueda de estudios sobre este asunto. Asimismo, existen escasas publicaciones sobre la materia a nivel nacional. Por otra parte, la mayoría de los estudios identificados no tenían como objetivo principal evaluar la CM. Además, la metodología aplicada no permitió realizar un análisis cuantitativo de los estudios.

Esta revisión sistemática exploratoria revela la falta de evidencia sobre el proceso de CM dirigido por farmacéuticos en los servicios de urgencias brasileños. Los resultados obtenidos podrían ayudar a mejorar la labor de los farmacéuticos clínicos en los servicios de urgencias hospitalarias con el fin de mejorar la seguridad del paciente, sin olvidar la importancia de la presencia de estos profesionales en instituciones nacionales e internacionales.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

Se trata del primer análisis de la conciliación en urgencias liderada por farmacéuticos en Brasil. Puede servir como base para mejorar esta práctica y realizar un estudio definitivo en este país.

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda

**22 de agosto de 2020**

### PubMed

#1 (((('medication reconciliation') OR ('Medication Reconciliations') OR ('Reconciliation, Medication')) OR ('Reconciliations, Medication')) = 2.307

#2 ('Emergency Service, Hospital') OR ('Hospital Emergency Services') OR ('Services, Hospital Emergency') OR ('Emergency Hospital Service') OR ('Emergency Hospital Services') OR ('Hospital Service, Emergency') OR ('Hospital Services, Emergency') OR ('Service, Emergency Hospital') OR ('Services, Emergency Hospital') OR ('Hospital Service Emergency') OR ('Emergencies, Hospital Service') OR ('Emergency, Hospital Service') OR ('Hospital Service Emergencies') OR ('Service Emergencies, Hospital') OR ('Service Emergency, Hospital') OR ('Hospital Emergency Service') OR ('Emergency Units') OR ('Emergency Unit') OR ('Unit, Emergency') OR ('Units, Emergency') OR ('Service, Hospital Emergency') OR ('Accident and Emergency Department') OR ('Emergency Ward') OR ('Emergency Wards') OR ('Ward, Emergency') OR ('Wards, Emergency') OR ('Emergency Departments') OR ('Department, Emergency') OR ('Departments, Emergency') OR ('Emergency Department') OR ('Emergency Room') OR ('Emergency Rooms') OR ('Room, Emergency') OR ('Rooms, Emergency') = 326.649

#3 (Pharmacist) OR ('Clinical Pharmacists') OR ('Clinical Pharmacist') OR ('Pharmacist, Clinical') OR ('Pharmacists, Clinical') OR ('Community Pharmacists') OR ('Community Pharmacist') OR ('Pharmacist, Community') OR ('Pharmacists, Community') = 41.006

#4 (Brazil) = 399.568

#1 + #2 + #3 + #4 = 323



## Anexo 1 (cont.). Estrategia de búsqueda

(((((('medication reconciliation') OR ('Medication Reconciliations') OR ('Reconciliation, Medication')) OR ('Reconciliations, Medication')) AND (('Emergency Service, Hospital') OR ('Hospital Emergency Services') OR ('Services, Hospital Emergency') OR ('Emergency Hospital Service') OR ('Emergency Hospital Services') OR ('Hospital Service, Emergency') OR ('Hospital Services, Emergency') OR ('Service, Emergency Hospital') OR ('Services, Emergency Hospital') OR ('Hospital Service Emergency') OR ('Emergencies, Hospital Service') OR ('Emergency, Hospital Service') OR ('Hospital Service Emergencies') OR ('Service Emergencies, Hospital') OR ('Service Emergency, Hospital') OR ('Hospital Emergency Service') OR ('Emergency Units') OR ('Emergency Unit') OR ('Unit, Emergency') OR ('Units, Emergency') OR ('Service, Hospital Emergency') OR ('Accident and Emergency Department') OR ('Emergency Ward') OR ('Emergency Wards') OR ('Ward, Emergency') OR ('Wards, Emergency') OR ('Emergency Departments') OR ('Department, Emergency') OR ('Departments, Emergency')) OR ('Emergency Department') OR ('Emergency Room') OR ('Emergency Rooms') OR ('Room, Emergency') OR ('Rooms, Emergency')) AND (('Pharmacist') OR ('Clinical Pharmacists') OR ('Clinical Pharmacist') OR ('Pharmacist, Clinical') OR ('Pharmacists, Clinical')) OR ('Community Pharmacists') OR ('Community Pharmacist') OR ('Pharmacist, Community') OR ('Pharmacists, Community')) AND (Brazil)))

### 20 de octubre de 2021

#### LILACS

<https://lilacs.bvsalud.org/>

#1 ((Medication\* AND Reconciliation\*) OR (Conciliación\* AND Medicamento\*) OR (Reconciliaç\* AND Medicamento\*) OR (Conciliaç\* AND Medicamento\*)) = 48

#2 (Emergenc\* OR Urgenc\* OR Urgência\* OR Emergência\*) = 30.683

#3 ((pharmacist\* OR farmacêutico\* OR Pharmac\* OR Farmacia) OR (Clinical AND Pharmac\*) OR (Farmac\* AND Clínico\*)) = 88.435

#4 (Brasil\* OR Brazil\*) = 144.397

#1 + #2 + #3 + #4 = 6

((((medication\* AND reconciliation\*) OR (conciliación\* AND medicamento\*) OR (reconciliaç\* AND medicamento\*) OR (conciliaç\* AND medicamento\*)) AND ((emergenc\* OR urgenc\* OR urgência\* OR emergência\*)) AND (((pharmacist\* OR farmacêutico\* OR pharmac\* OR farmacia) OR (clinical AND pharmac\*) OR (farmac\* AND clínico\*)))

#### PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

#1 (Medication\* AND Reconciliation\*) = 2.529

#2 ((Pharmacist\* OR Pharmac\*) OR (Clinical AND Pharmac\*)) = 4.969.884

#3 (Emergenc\*) = 598.085

#4 (Brazil\*) = 430.564

#1 + #2 + #3 + #4 = 1

(Medication\* AND Reconciliation\*) AND ((Pharmacist\* OR Pharmac\*) OR (Clinical AND Pharmac\*)) AND (Emergenc\*) AND (Brazil\*)

#### Embase

<https://www.embase.ez67.periodicos.capes.gov.br/?phase=continueToApp#search>

#1 (pharmacist\*) = 133.563

#2 (emergenc\*) = 916.453

### Anexo 1 (cont.). Estrategia de búsqueda

#3 ('medication' OR 'medication'/exp OR medication) AND reconciliation OR (('drug' OR 'drug'/exp OR drug) AND ('therapy' OR 'therapy'/exp OR therapy) AND ('management' OR 'management'/exp OR management)) OR (('medication' OR 'medication'/exp OR medication) AND ('therapy' OR 'therapy'/exp OR therapy) AND ('management' OR 'management'/exp OR management)) = 1.041.486

#4 (Brazil\*) = 705.535

#1 + #2 + #3 + #4 = 18

pharmacist\* AND emergenc\* AND (('medication' OR 'medication'/exp OR medication) AND reconciliation OR (('drug' OR 'drug'/exp OR drug) AND ('therapy' OR 'therapy'/exp OR therapy) AND ('management' OR 'management'/exp OR management)) OR (('medication' OR 'medication'/exp OR medication) AND ('therapy' OR 'therapy'/exp OR therapy) AND ('management' OR 'management'/exp OR management))) AND ('brazil' OR 'brazil'/exp OR brazil)

#### CINAHL

<https://web-p-ebshost.ez67.periodicos.capes.gov.br/ehost/search/basic?vid=0&sid=f8f20b25-5276-423b-9b7e-75b1d6a79683%40redis>

#1 (Medication\* AND Reconciliation\*) = 2.568

#2 (emergenc\*) = 229.172

#3 (Pharmacist\* OR Pharmac\* OR Pharmaceutic\*) = 347.471

#4 (Brazil\*) = 58.407

#1 + #2 + #3 + #4 = 2

(Medication\* AND Reconciliation\*) AND (Emergenc\*) AND (Pharmacist\* OR Pharmac\* OR Pharmaceutic) AND (Brazil\*)

#### Scopus

<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic>

#1 (Medication\* AND Reconciliation\*) = 7.231

#2 (emergenc\*) = 2.889.177

#3 (Pharmacist\*) = 172.284

\_#4 (Brazil\*) = 2.508.093

#1 + #2 + #3 + #4 = 81

(medication\* AND reconciliation\*) AND (emergenc\*) AND (pharmacist\*) AND (brazil\*)

#### Web Of Science

<https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>

#1 ((Medication\* AND Reconciliation\*) OR (Reconciliaç\* AND Medicamentos\*)) = 2.368

#2 ((emergenc\*) OR (emergênc\*) OR (Urgenc\*) OR (Urgênc\*)) = 863.432

#3 ((Pharmacist\* OR Pharmac\* OR Farmaceutic\*)) = 3.368.835

#4 (Brazil\* OR Brasil\*) = 1.360.012

#1 + #2 + #3 + #4 = 2

((Medication\* AND Reconciliation\*) OR (Reconciliaç\* AND Medicamentos\*) AND (emergenc\*) OR (emergênc\*) OR (Urgenc\*) OR (Urgênc\*) AND (Pharmacist\* OR Pharmac\* OR Farmaceutic\*) AND (Brazil\* OR Brasil\*))

### Anexo 1 (cont.). Estrategia de búsqueda

#### Clinical Trials

<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>

#1 (Medication reconciliation) = 55

#### Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)

<https://ensaiosclinicos.gov.br/search/query/simple>

#1 (Reconciliação medicamentosa) = 0

#### Cochrane

<https://www.cochranelibrary.com/>

#1 (Medication\* AND Reconciliation\*) = 23

#2 ((Pharmacist\* OR Pharmac\*) OR (Clinical AND Pharmac\*)) = 5.045

#3 (Emergenc\*) = 2.053

#4 (Brazil) = 1.085

#1 + #2 + #3 + #4 = 3

(Medication\* AND Reconciliation\*) AND ((Pharmacist\* OR Pharmac\*) OR (Clinical AND Pharmac\*)) AND (Emergenc\*) AND (Brazil)

### Anexo 2. Fuentes excluidas tras la revisión del texto completo de los artículos seleccionados

Año	Autor(es)	Título	Criterios de exclusión (justificación)
2012	Carvalho IV, <i>et al.</i>	Drug- related problems cause many admissions to a Brazilian hospital paediatric emergency unit: A prospective and observational study	Métodos (resumen ponencia)
2014	Marques LFG, Romano-Lieber NS	Patient safety strategies for safe use of medications after hospital discharge	Métodos (búsqueda bibliográfica)
2014	Frizon F, <i>et al.</i>	Reconciliação de medicamentos em hospital universitário	Población (no realizado en un servicio de urgencias)
2014	Costa JM, <i>et al.</i>	Análise de um programa para otimização da transição do cuidado de pacientes em terapia antimicrobiana	Concepto (sin realización de CM)
2015	Selcuk A, <i>et al.</i>	The potential role of clinical pharmacists in elderly patients during admission	Contexto (no realizado en Brasil)
2015	Kuhmmer R, <i>et al.</i>	Effectiveness of pharmaceutical care at discharge in the emergency department: study protocol of a randomized controlled trial	Concepto (sin realización de CM)
2016	Figueiredo TP de, <i>et al.</i>	Análise das intervenções realizadas na alta hospitalar de idosos acompanhados em serviço de orientação e referenciamento farmacoterapêutico	Concepto (sin realización de CM)
2016	Mendes AE, <i>et al.</i>	Medication reconciliation at patient admission: A randomized controlled trial	Población (no realizado en un servicio de urgencias)
2016	González FJ, Rousseau M	Conciliación farmacoterapéutica en las áreas de transición en la atención del paciente en un hospital pediátrico de alta complejidad	Contexto (no realizado en Brasil)
2018	Bonetti AF, <i>et al.</i>	Pharmacist-led discharge medication counselling: A scoping review	Población (los estudios brasileños incluidos no se realizaron en servicios de urgencias)
2020	Fernandes BD, <i>et al.</i>	Pharmacist-led medication reconciliation at patient discharge: A scoping review	Contexto (no incluía estudios realizados en Brasil)
2020	Bonetti AF, <i>et al.</i>	Impact of pharmacist-led discharge counseling on hospital readmission and emergency department visits: A systematic review and meta-analysis	Población (los estudios brasileños incluidos no se realizaron en servicios de urgencias)
2020	Linden LV der, <i>et al.</i>	Clinical pharmacy services in older inpatients: An evidence-based review	Contexto (no incluía estudios realizados en Brasil)
2021	Carvalho IV, <i>et al.</i>	Adverse drug event-related admissions to a pediatric emergency unit	Concepto (sin realización de CM)

**Anexo 2 (cont.). Fuentes excluidas tras la revisión del texto completo de los artículos seleccionados**

Año	Autor(es)	Título	Criterios de exclusión (justificación)
2021	Gheno J, Weis AH	Care transition in hospital discharge for adult patients: integrative literature review	Concepto (no se estudió la CM)
2021	Soares S, Trevisol DJ, Schuelter-Trevisol F.	Medication discrepancies in a hospital Southern Brazil: the importance of medication reconciliation for patient safety	Población (no realizado en un servicio de urgencias)
2021	Alcântara T dos S, et al.	Prevalence of medication discrepancies on pediatric patients transferred between hospital wards	Concepto (sin realización de CM)
2021	Kelly WN, et al.	Association of pharmacist counseling with adherence, 30-day readmission, and mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials	Concepto (sin realización de CM)
2021	Ramos JR, et al.	The impact of pharmaceutical care in multidisciplinary teams on health outcomes: Systematic review and meta-analysis	Contexto (no incluía estudios realizados en Brasil)

CM: conciliación de medicamentos.

Fuente: elaborada por los autores.

**Anexo 3. Instrumento de extracción de datos**

Características de la revisión sistemática exploratoria			
<b>Título</b>	Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria		
<b>Objetivos</b>	Documentar la evidencia disponible relativa a procesos de CM dirigidos por farmacéuticos en servicios de urgencias hospitalarias de Brasil en los que se llevaran a cabo procesos de CM en la fase de transición asistencial		
<b>Pregunta</b>	¿Qué datos existen sobre los procesos de CM dirigidos por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil?		
Criterios de inclusión			
<b>Población</b>	Pacientes ingresados en servicios de urgencias hospitalarias de Brasil, independientemente del sexo, edad, comorbilidades y/o motivo de ingreso		
<b>Concepto</b>	Procesos de CM dirigidos por farmacéuticos llevados a cabo durante cualquier transición asistencial (ingreso, traslado o alta) en cualquier servicio de urgencias hospitalarias		
<b>Contexto</b>	Estudios llevados a cabo en Brasil, en hospitales públicos o privados		
<b>Origen de la evidencia</b>	Estudios observacionales y de intervención		
Detalles y características del origen de la evidencia			
<b>Detalle de la cita</b>	Miranda TMM, et al. Interventions performed by the clinical pharmacist in the emergency department. <b>Einstein (São Paulo)</b> , [S.L.], v. 10, n. 1, p. 74-78, mar. 2012	Moraes GG, et al. Atuação do farmacêutico residente em uma unidade de pronto atendimento: contribuindo para a promoção da saúde. <b>Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção</b> , [S.L.], v. 6, n. 4, p. 1-4, 4 out. 2016	Spalla LR, Castilho SR de. Medication reconciliation as a strategy for preventing medication errors. <b>Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences</b> , [S.L.], v. 52, n. 1, p. 143-150, mar. 2016.
<b>País</b>	Brasil	Brasil	Brasil
<b>Contexto</b>	Servicio de urgencias de un hospital docente	Servicio de urgencias de un hospital docente	Servicios de urgencias, dermatología, endocrinología, nefrología, neumología, gastroenterología, neurología y cardiología de un hospital docente
<b>Participantes</b>	Adultos y niños	Adultos	Adultos
<b>Resultados extraídos</b>	Intervención farmacéutica en el SU	Intervención farmacéutica en el SU	CM dirigida por farmacéuticos realizada en el momento del ingreso hospitalario
	Evaluación farmacéutica de prescripciones médicas	Evaluación farmacéutica de prescripciones médicas	CM realizada en el SU
	CM dirigida por farmacéuticos dentro de las 1. <sup>as</sup> 48 horas tras el ingreso	CM como una de las intervenciones farmacéuticas	Diferencia media del número de medicamentos prescrito a los pacientes antes y después del ingreso EM identificados mediante el proceso de CM y su clasificación Grado de aceptación de las intervenciones farmacéuticas por el médico prescriptor Descubrimiento de antecedentes de alergia al fármaco durante el proceso de CM

CM: conciliación de medicamentos; EM: errores relativos a la medicación; SU: servicio de urgencia.

Fuente: elaborada por los autores.

## Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Medication safety in transitions of care. June 2019. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019-9>
2. World Health Organization. Standard Operating Protocol Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care. High5s Proj – Stand Oper Protoc Medicat Reconcil [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/h5s-sop.pdf>
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes NICE guideline [NG5]; Published: 04March 2015. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng5](http://www.nice.org.uk/guidance/ng5)<https://www.nice.org.uk/guidance/ng5/chapter/1-recommendations>
4. De Andrés-Lázaro AM, Sevilla-Sánchez D, Ortega-Romero MM, Codina-Jané C, Calderón-Hernanz B, Sánchez-Sánchez M. Accuracy in the medication history and reconciliation errors in the emergency department. *Med Clinica*. 2015;145:288-93. DOI: 10.1080/08998280.2018.1499005
5. Pevnick JM, Nguyen C, Jackevicius CA, Palmer KA, Shane R, Cook-Wiens G, et al. Improving admission medication reconciliation with pharmacists or pharmacy technicians in the emergency department: A randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf*. 2018;27(7):512-20. DOI: 10.1136/bmjqs-2017-006761
6. Mogaka B, Clary D, Hong CLB, Farris C, Perez S. Medication reconciliation in the emergency department performed by pharmacists. *Baylor Univ Med Cent Proc*. 2018;31(4):436-8. DOI: 10.1080/08998280.2018.14990057
7. Cadman B, Wright D, Bale A, Barton G, Desborough J, Hammad EA, et al. Pharmacist provided medicines reconciliation within 24 hours of admission and on discharge: A randomised controlled pilot study. *BMJ Open*. 2017;7(3):1-9. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013647
8. World Health Organization (WHO). Patient safety. 2017.
9. Armor BL, Wight AJ, Carter SM. Evaluation of Adverse Drug Events and Medication Discrepancies in Transitions of Care between Hospital Discharge and Primary Care Follow-Up. *J Pharm Pract*. 2016;29(2):132-7. DOI: 10.1177/0897190014549836
10. Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Disponible en: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
11. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. DOI: 10.7326/M18-0850
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):1-10. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4
13. Moraes GG, Da Rosa K, Frantz MR, Sulzbacher Batista M, Helfer Schneider AP. Atuação do farmacêutico residente em uma unidade de pronto atendimento: contribuindo para a promoção da saúde. *Rev Epidemiol e Control Infecção*. 2016;6(4):4-7.
14. Spalla LR, De Castilho SR. Medication reconciliation as a strategy for preventing medication errors. *Brazilian J Pharm Sci*. 2016;52(1):143-50. DOI: [doi.org/10.1590/S1984-82502016000100016](https://doi.org/10.1590/S1984-82502016000100016)
15. Miranda TMM, Petriccione S, Ferracini FT, Borges Filho WM. Interventions performed by the clinical pharmacist in the emergency department. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(1):74-8. DOI: 10.1590/s1679-45082012000100015
16. Carter BL. Evolution of Clinical Pharmacy in the US and Future Directions for Patient Care. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139-48.
17. Campos Vieira N, Bicas Rocha K, Calleja Hernández MÁ, Faus Dáder MJ. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infanta Margarita. *Farm Hosp*. 2004;28(4):251-7.
18. Resolução n.º 585, de 29 de agosto de 2013a. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências [Internet]. *Diário Oficial da União*. 2013. p. 186. Disponible en: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>
19. Choi YJ, Kim H. Effect of pharmacy-led medication reconciliation in emergency departments: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(6):932-45. DOI: 10.1111/jcpt.13019
20. De Winter S, Spriet I, Indevuyt C, Vanbrabant P, Desruelles D, Sabbe M, et al. Pharmacist-versus physician-acquired medication history: A prospective study at the emergency department. *Qual Saf Heal Care*. 2010;19(5):371-5. DOI: 10.1136/qshc.2009.035014
21. Mills PR, McGuffie AC. Formal medicine reconciliation within the emergency department reduces the medication error rates for emergency admissions. *Emerg Med J*. 2010;27(12):911-5. DOI: 10.1136/emj.2009.082255
22. Redmond P, Grimes TC, McDonnell R, Boland F, Hughes C, Fahey T. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(8). DOI: 10.1002/14651858.CD010791.pub2
23. Morgan SR, Acquisto NM, Coralic Z, Basalyga V, Campbell M, Kelly JJ, et al. Clinical pharmacy services in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2018;36(10):1727-32. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.01.056
24. The Joint Commission. National Patient Safety Goals Effective January 2021 for the Hospital Program [Internet]. 2020. p. 14. Disponible en: [https://www.jointcommission.org/-/media/jtc/documents/standards/national-patient-safety-goals/2020/npsg\\_chapter\\_cah\\_jul2020.pdf](https://www.jointcommission.org/-/media/jtc/documents/standards/national-patient-safety-goals/2020/npsg_chapter_cah_jul2020.pdf)
25. Ruiz-Ramos J, Hernández MH, Juanes-Borrego AM, Milà R, Manges-Bafalluy MA, Mestres C. The Impact of Pharmaceutical Care in Multidisciplinary Teams on Health Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(12):2518-26. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.05.038
26. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JAE. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2). DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010003
27. Okere AN, Renier CM, Tomsche JJ. Evaluation of the influence of a pharmacist-led patient-centered medication therapy management and reconciliation service in collaboration with emergency department physicians. *J Manag Care Pharm*. 2015;21(4):298-306. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.4.298





REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

**Pharmacist-led medication reconciliation  
in emergency hospital services in Brazil:  
A scoping review**

Conciliación de medicamentos dirigida  
por farmacéuticos en los servicios de urgencias  
hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática  
exploratoria

Mayara Milanez-Azevedo<sup>1</sup>, Thalita Zago-Oliveira<sup>2</sup>, Débora Alves-Reis<sup>1</sup>,  
Leonardo Régis Leira-Pereira<sup>2</sup>, Fabiana Rossi-Varallo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidade de Emergência, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brazil. <sup>2</sup>Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Author of correspondence**

Mayara Milanez Azevedo  
Rua Jean Nassif Mokarzel, 204, apt 07  
Campinas, SP - 13084-070. Brazil.

Email  
maymilanez@gmail.com

Received 16 September 2021;  
Accepted 9 March 2022.  
Early Access date (06/01/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11838

**How to cite this paper**

Milanez-Azevedo M, Zago-Oliveira T, Alves-Reis D, Leira-Pereira LR, Rossi-Varallo F. Pharmacist-led medication reconciliation in emergency hospital services in Brazil: A scoping review. *Farm Hosp.* 2022;46(4):234-43.

**Abstract**

**Objective:** This scoping review aimed to map the evidence of pharmacist-led medication reconciliation in hospital emergency services in Brazil.

**Method:** We performed a scoping review by searching electronic databases LILACS, Pubmed, Embase, CINAHL, Scopus, Web of Science, Clinical trials, REBEC e Cochrane and conducting a manual search to identify studies published up to 20 October 2021. Studies that addressed pharmacist-led medication reconciliation in hospital emergency services in Brazil, regardless of clinical conditions, and outcomes evaluated, were included.

**Results:** A total of 168 studies were retrieved, with three matching the inclusion criteria. Most studies performed pharmacist-led medication reconciliation at emergency department admissions, but it was not the primary pharmaceutical attribution in this setting. Medication errors were identified during the medication reconciliation process, being drug omission the most reported. Studies did not describe the concerns in collecting the best medication history from patients and the humanistic, economic, and clinical outcomes of pharmacist-led medication reconciliation.

**Resumen**

**Objetivo:** Documentar la evidencia de la conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de emergencia hospitalarios en Brasil.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática exploratoria de bases de datos electrónicas LILACS, Pubmed, Embase, CINAHL, Scopus, Web of Science, Clinical Trials, REBEC y Cochrane para identificar estudios publicados hasta el 20 de octubre de 2021. Los estudios incluidos abordaban la conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de emergencia hospitalarios en Brasil, independientemente de las condiciones clínicas y los resultados evaluados.

**Resultados:** Se recuperaron un total de 168 estudios, tres de los cuales cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría de los estudios realizaban la conciliación de la medicación dirigida por el farmacéutico en las admisiones al servicio de urgencias, pero ésta no era la principal atribución farmacéutica en ese contexto. Los errores de medicación fueron identificados durante el proceso de conciliación de medicamentos, siendo la omisión de medicamentos el error más reportado. Los estudios no hacían

**KEYWORDS**

Medication reconciliation; Emergency service; Hospital;  
Professional-patient relations; Pharmacists.

**PALABRAS CLAVE**

Conciliación de medicamentos; Servicio de urgencias;  
Hospital; Relaciones profesional-paciente; Farmacéuticos.



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

**Conclusions:** This scoping review revealed the lack of evidence about the pharmacist-led medication reconciliation process in the emergency setting in Brazil. The findings suggest the need for future studies in this context.

## Introduction

Medication reconciliation (MR) is encouraged in the third World Health Organization (WHO) Global Patient Safety Challenge: "Medication Without Harm" as a strategy capable of mitigating and preventing drug-related morbidity and mortality by obtaining an accurate and detailed history of pharmacotherapy<sup>1</sup>. Adverse drug events are the first cause of harm and death related to health care systems, and poor communication between health professionals and between health professionals and patients and carers is a significant factor in their occurrence<sup>2</sup>.

MR is "the formal process in which healthcare professionals partner with patients to ensure accurate and complete medication information transfer at interfaces of care" and consists of four steps: 1) obtain the best possible medication history (BPMH) by interviewing patients and carers, checking referral letters and other information sources; 2) verify the accuracy of the history with one or more sources; 3) reconcile the BPMH with prescribed medicines and resolve discrepancies with prescriber and document changes; 4) guide patients and carers about the modifications, include a list of current medicines when care is transferred<sup>2</sup>. This process is recommended to be carried out within 24 hours or sooner if clinically necessary, in acute setting after admission or/ and when the patient moves from one care setting to another, and it is essential to note that the term medicine also refers to over-the-counter medicines and those related to medicine<sup>3</sup>. MR should investigate these products' use<sup>3</sup>.

Patient care starts at the first contact with the health team, which is a critical moment to collect the patients' medication history to identify medicines used before admission, collaborate with the diagnosis, and optimize treatment safety<sup>1</sup>. Emergency department (ED) admission medication history obtained by pharmacists are more accurate than other health care team members, and studies suggest that when this professional is involved in gathering and validating the patient's BPMH, there is an impact on preventing medication discrepancies and medications errors (ME) with the potential to cause harm<sup>2,4,5</sup>. Pharmacists' involvement in MR is related to a more efficient process, making this an attractive economic strategy to promote patient safety<sup>1</sup>.

ME and discrepancies are more frequent in ED admissions when comparing MR performed by usual care with pharmacist-led MR, and drug omissions are usually the leading cause of discrepancies<sup>4,7</sup>. Moreover, pharmacist-led MR in care transitions is associated with a lower rate of ED readmissions<sup>7</sup>. The global costs associated with ME are estimated at \$42 billion per year<sup>1</sup>. In this context, measures to prevent ME are essential for promoting patient safety, and MR in care transitions can be considered an essential step for ensuring medication safety<sup>1,8</sup>.

Most evidence quantifies ME, discrepancies, and the potential for patient harm identified with pharmacist-led MR process are from studies in developed countries<sup>4,7,9</sup>. WHO suggests that these events occur with the same frequency in developing countries<sup>1</sup>. Such information makes the need for studies about the MR process scenario in these countries, enabling strategies to promote patient safety in care transitions.

Given the importance of the pharmacist's presence in emergency hospital services and their involvement in the MR process, such as the impact on patients' health and safety, this review sought to identify the evidence related to pharmacist-led MR in emergency hospital services in Brazil.

referencia a la importancia de recabar un historial farmacológico lo más completo posible ni a los resultados humanísticos, económicos y clínicos de la conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos.

**Conclusiones:** Esta revisión sistemática exploratoria reveló la falta de evidencia sobre el proceso de conciliación de medicamentos dirigido por farmacéuticos en los servicios de urgencias de Brasil. Los hallazgos sugieren la necesidad de seguir investigando sobre este asunto.

## Methods

### Study design

We conducted a systematic scoping review following the recommendations by the Joanna Briggs Institute (JBI) and the PRISMA-ScR (Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-analyses for scoping review) statement<sup>10,11</sup>.

This scoping review's objectives, inclusion criteria, and methods have been specified previously and documented in a protocol available upon request to the corresponding author.

### Search strategy and inclusion criteria

We included Portuguese, English, and Spanish studies published up to October 20, 2021. A preliminary systematic search was performed on the PubMed database on August 22, 2020. The words contained in the titles and abstracts of relevant articles and their respective terms were used to develop the search strategy and adapted, subsequently, for each database used. The last search was on Cochrane, LILACS, PubMed, Embase, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Scopus, Web of Science, Clinical Trials and REBEC (Registro brasileiro de ensaios clínicos) databases on October 20, 2021 (Appendix 1). We explored the reference lists of the included articles to identify relevant articles not retrieved in the electronic searches.

This review included systematic reviews, observational, interventional studies, thesis, and dissertations, with no limit of the publication date, related to patients admitted to emergency hospital services in Brazil submitted to MR by a pharmacist at any stage of care transition, from public or private hospitals, regardless of the outcome assessed. The exclusion criteria were: 1. studies unrelated to Brazilian hospital emergency services; 2. MR performed by other health professionals (not a pharmacist) or by a multidisciplinary team; 3. conferences abstracts, case reports, book chapters and letters to the editor; 4. studies without full-text access.

### Eligibility, extraction and presentation of data

We used the online tool for systematic reviews to select studies, Rayyan QCRI<sup>12</sup>. We first removed duplicates, and then two independent reviewers examined titles and abstracts to identify studies that met the study's inclusion criteria. After that, both reviewers read the full text of the eligible studies for the final selection. The two reviewers resolved discrepancies by consensus.

The quantitative data from the studies included were extracted and entered into a Microsoft Excel spreadsheet to be analyzed descriptively. The results were presented in a narrative form, with figures and tables. The variables studied were related to the MR process, as well as the characteristics of the included studies, which are: year, location, number of patients and interventions, the study design, objective, the pharmaceutical services described, the time of MR, limitations, conclusions, and findings related to this review.

Systematic scoping reviews aim to map all published evidence of a given subject without excluding studies by analyzing methodological quality<sup>10</sup>. Thus, following the JBI recommendations, this review did not seek to analyze the methodological quality of the articles included.

## Results

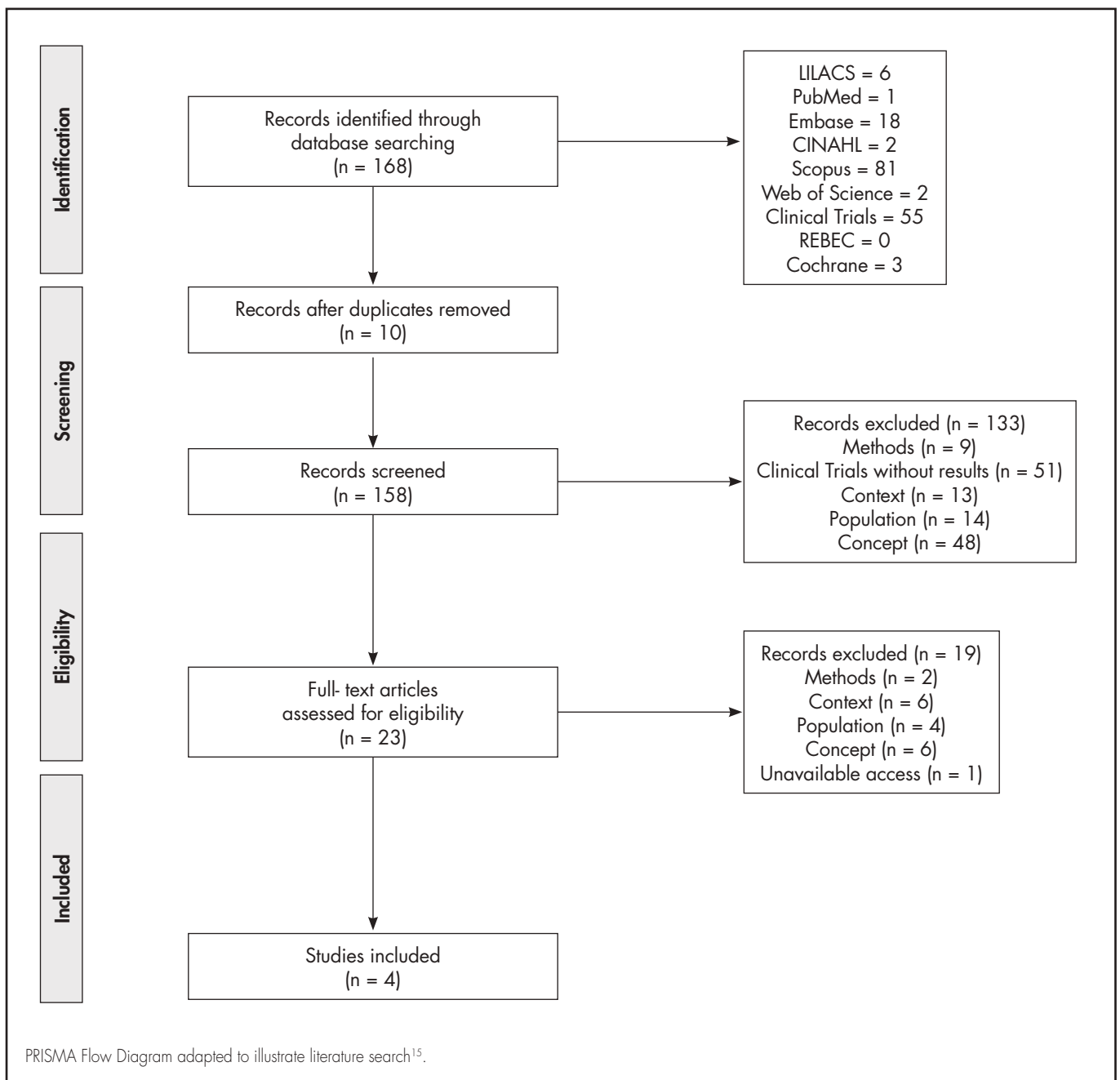
The search strategy retrieved 168 articles. After the screening and full-text reading, three articles were eligible for data extraction (Figure 1). The excluded and included studies' references are available in Appendix 2 and 3, respectively. Table 1 summarizes the main characteristics and results of the included studies.

The included articles were published between 2012 and 2016, performed in Brazil by pharmaceutical services from university hospitals that assist patients from the Unified Health System (SUS)<sup>13,14</sup> and from a private hospital<sup>15</sup>. The majority of studies were observational<sup>13,15</sup>, and one study was interventional<sup>14</sup>, with patients admitted to the ED. One study also included patients admitted for elective procedures but did not describe the admissions rate into the different wards<sup>14</sup>.

The Spalla and Castilho (2016) study conducted MR for all included patients (n = 60). Moraes *et al.* (2016) included 107 patients, and of all drug prescriptions analyzed (n = 265), MR was performed in only 4.5% (n = 12) of them. Miranda *et al.* (2012) did not report the number of patients included but the number of prescriptions analyzed (n = 3,542), leading to 1,238 pharmaceutical interventions, of which 0.16% (n = 2) were MR. Factors such as the lack of information on patients' drug history, medical records<sup>14</sup> and the pharmacist in emergency units for less than 24 hours were limitations for MR process and the pharmacists' performance in the ED<sup>13-15</sup>.

In one study, the MR (n = 60) led to the detection of ME (n = 26) related to drug omission (61.50%), followed by dose errors (11.54%) and prescription of the wrong drug (3.85%)<sup>14</sup>. The other two studies included did not describe results from the pharmacist-led MR<sup>13,15</sup>.

Figure 1. Flow diagram of the selection of sources.



**Table 1.** Main characteristics of included studies.

Year of publication	Location	Objective	Methods	Pharmaceutical services	Population [n (n of woman)]	MR (n)	MR timing	Period
Miranda TMM, <i>et al.</i> , 2012	São Paulo	To demonstrate the importance of the CP in the ED through the identification, classification and the survey of the number of pharmaceutical interventions	Retrospective study	Pharmacotherapeutic review and MR	Adults [NR] and children [NR]	MR (2)	Within 48-hour after admission	12 months
Spalla LR, Castilho SR, 2016	Rio de Janeiro	To evaluate the pharmaceutical-led MR in hospital admission, as a tool to prevent ME	Interventional and prospective study	MR	Adults [60 (32)]	MR (60)	Within 48-hour after admission	6 months
Moraes GG, <i>et al.</i> , 2016	Rio Grande do Sul	To quantify the occurrence of potential DDI, medication incompatibilities and pharmaceutical interventions in the ED	Prospective, descriptive, quantitative study	Pharmacotherapeutic review and MR	Adults [107 (52)]	MR (4.52%)	Not specified	4 months

CP: clinical pharmacist; DDI: drug to drug interactions; ED: emergency department; ME: medication errors; MR: medication reconciliation; NR: not reported.  
Source: The authors.

Most studies reported that the MR process was conducted at hospital admission<sup>14,15</sup>. For Miranda *et al.* (2012), MR was the least reported pharmaceutical intervention. The authors justified that the hospital's policy determines that MR may be performed within 48 hours after hospital admission, making this process not a priority in the ED. Other pharmaceutical interventions described as more frequently in the studies were drug-to-drug interactions<sup>3</sup> and dose adjustment<sup>15</sup> but none was described as related to the MR process.

One study described the MR process through an interview to compare the patients' previous medication history list with the hospital prescriptions after admission<sup>14</sup>. None of the studies described the concern with obtaining the BPMH for the MR process, nor its clinical or humanistic outcomes.

## Discussion

According to our knowledge, this is the first scoping review that maps studies related to pharmacist-led MR in the emergency setting in Brazil. Only three studies met the inclusion criteria, suggesting a scarcity of evidence about this topic. These results reinforce the data presented by the WHO on the absence of evidence on drug safety in care transitions in middle-income countries<sup>1</sup>. Pharmaceutical care history in Brazil is relatively recent compared to high-income countries<sup>16</sup>. Publications about the clinical pharmacist activities in Brazil are dated from 2004<sup>17</sup>, and their attributions were first regulated in 2013<sup>18</sup>. Therefore, clinical pharmacy is under development in Brazil, and their activities in the emergency setting are not fully established, which may justify the period of studies publications. Moreover, some barriers described to pharmacist-led MR in the ER are the substantial number of assignments designated to this professional in this setting and the lack of human resources<sup>14,15,19</sup>.

The studies included in this review pointed to the short period of hospitalization and the lack of knowledge or absence of information regarding the patient's medication history as barriers to performing MR in the ED<sup>4,15</sup>. Despite the short time, it is possible to implement strategies to promote the performance of this process in emergency units, such as developing protocols, training other members of the multidisciplinary team to conduct MR, using digital resources, and unified systems aiming to promote the exchange of patient's information during care transitions, to collect the BPMH and reduce errors<sup>1,3,5,19</sup>.

The primary purpose of MR is to prevent ME and medication-related harm<sup>19</sup>. Omission and dose errors were the leading ME identified after MR<sup>14</sup>. Studies from different countries comparing usual care MR, including physicians and nurses, versus pharmacist-led MR also demonstrate omission as one of the primary ME detected and others as wrong dose, frequency, and unnecessary therapy<sup>4,6,19,21</sup>. Furthermore, evidence suggests that this process reduces the number of drug discrepancies and ME with the potential to cause patient harm as the pharmacists have the knowledge regarding medications and their characteristics<sup>4,5,20,21</sup>. However, the impact of MR on preventing possible ADR is uncertain due to the quality of the available evidence<sup>22</sup>.

The studies included in this review pointed to the short period of hospitalization and the lack of knowledge or absence of information regarding the patient's medication history as barriers to performing MR in the ED<sup>4,15</sup>. Despite the short time, it is possible to implement strategies to promote the performance of this process in emergency units, such as developing protocols, training other members of the multidisciplinary team to conduct MR, using digital resources, and unified systems aiming to promote the exchange of patient's information during care transitions, to collect the BPMH and reduce errors<sup>1,3,5,19</sup>.

Two studies of this review described other clinical pharmacists' interventions more frequently than MR<sup>13,15</sup>. These professionals have a range of responsibilities in the emergency setting, working alongside physicians and nurses aiming to optimize pharmacotherapy, improve the safe and rational use of medications, and patient education, which is essential to increase efficiency and cost-effectiveness of care<sup>23</sup>.

MR is one of the defined patient safety goals of The Joint Commission organization, but the challenges involving this process are recognized, starting from obtaining the patients' medication list<sup>24</sup>. The systematic and standardized process for obtaining the BPMH was not reported in all the studies analyzed. Obtaining the BPMH in the emergency setting at the appropriate time and manner is essential to determine the diagnosis and an important strategy to reduce ME and risk for patient harm<sup>4,5,19</sup>.

None of the evidence retrieved studied the outcomes related to the pharmacist-MR process. Systematic reviews have demonstrated that the pharmacist involvement in this process in the ED is economically worthwhile and is related to better outcomes as patient education to their diseases and medications, drug adherence and a reduced number of ED visits after hospital discharge<sup>1,25,27</sup>.

This study has limitations. It should be considered that there is a risk of losing existing articles in emergency hospitals due to the non-standardization of terminologies and descriptors, which makes the search for studies related to the theme difficult. Also, it is possible to evaluate that there are few national publications on the subject. Besides, in most identified studies, MR was not the primary objective. In addition, the methodology applied does not allow qualitative analysis of the studies.

This scoping review reveals the lack of evidence about the pharmacist-led MR process in the emergency setting in Brazil. The results obtained could help improve the acting of clinical pharmacists in hospital emergencies services as a strategy for patient safety, considering the importance of the presence of these professionals by national and international institutions.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to the scientific literature

This is the first scoping review on pharmacist-led medication reconciliation in emergency hospital services in Brazil. It may be an useful tool to improve pharmaceutical practice and to guide a more comprehensive study in this country.

## Appendix 1. Search strategy

**22 August 2020**

### PubMed

#1 (('medication reconciliation') OR ('Medication Reconciliations') OR ('Reconciliation, Medication')) OR ('Reconciliations, Medication')) = 2.307

#2 ('Emergency Service, Hospital') OR ('Hospital Emergency Services') OR ('Services, Hospital Emergency') OR ('Emergency Hospital Service') OR ('Emergency Hospital Services') OR ('Hospital Service, Emergency') OR ('Hospital Services, Emergency') OR ('Service, Emergency Hospital') OR ('Services, Emergency Hospital') OR ('Hospital Service Emergency') OR ('Emergencies, Hospital Service') OR ('Emergency, Hospital Service') OR ('Hospital Service Emergencies') OR ('Service Emergencies, Hospital') OR ('Service Emergency, Hospital') OR ('Hospital Emergency Service') OR ('Emergency Units') OR ('Emergency Unit') OR ('Unit, Emergency') OR ('Units, Emergency') OR ('Service, Hospital Emergency') OR ('Accident and Emergency Department') OR ('Emergency Ward') OR ('Emergency Wards') OR ('Ward, Emergency') OR ('Wards, Emergency') OR ('Emergency Departments') OR ('Department, Emergency') OR ('Departments, Emergency')) OR ('Emergency Department') OR ('Emergency Room') OR ('Emergency Rooms') OR ('Room, Emergency') OR ('Rooms, Emergency') = 326.649

#3 (Pharmacist) OR ('Clinical Pharmacists') OR ('Clinical Pharmacist') OR ('Pharmacist, Clinical') OR ('Pharmacists, Clinical')) OR ('Community Pharmacists') OR ('Community Pharmacist') OR ('Pharmacist, Community') OR ('Pharmacists, Community') = 41.006

#4 (Brazil) = 399.568

#1 + #2 + #3 + #4 = 323

(((((('medication reconciliation') OR ('Medication Reconciliations') OR ('Reconciliation, Medication')) OR ('Reconciliations, Medication')))) AND (('Emergency Service, Hospital') OR ('Hospital Emergency Services') OR ('Services, Hospital Emergency') OR ('Emergency Hospital Service') OR ('Emergency Hospital Services') OR ('Hospital Service, Emergency') OR ('Hospital Services, Emergency') OR ('Service, Emergency Hospital') OR ('Services, Emergency Hospital') OR ('Hospital Service Emergency') OR ('Emergencies, Hospital Service') OR ('Emergency, Hospital Service') OR ('Hospital Service Emergencies') OR ('Service Emergencies, Hospital') OR ('Service Emergency, Hospital') OR ('Hospital Emergency Service') OR ('Emergency Units') OR ('Emergency Unit') OR ('Unit, Emergency') OR ('Units, Emergency') OR ('Service, Hospital Emergency') OR ('Accident and Emergency Department') OR ('Emergency Ward') OR ('Emergency Wards') OR ('Ward, Emergency') OR ('Wards, Emergency') OR ('Emergency Departments') OR ('Department, Emergency') OR ('Departments, Emergency')) OR ('Emergency Department') OR ('Emergency Room') OR ('Emergency Rooms') OR ('Room, Emergency') OR ('Rooms, Emergency')) AND ((Pharmacist) OR ('Clinical Pharmacists') OR ('Clinical Pharmacist') OR ('Pharmacist, Clinical') OR ('Pharmacists, Clinical')) OR ('Community Pharmacists') OR ('Community Pharmacist') OR ('Pharmacist, Community') OR ('Pharmacists, Community')) AND (Brazil)



**Appendix 1 (cont.). Search strategy****20 October 2021****LILACS**<https://lilacs.bvsalud.org/>

#1 ((Medication\* AND Reconciliation\*) OR (Conciliación\* AND Medicamento\*) OR (Reconciliaç\* AND Medicamento\*) OR (Conciliaç\* AND Medicamento\*)) = 48

#2 (Emergenc\* OR Urgenc\* OR Urgência\* OR Emergência\*) = 30.683

#3 ((pharmacist\* OR farmacêutico\* OR Pharmac\* OR Farmacia) OR (Clinical AND Pharmac\*) OR (Farmac\* AND Clínico\*)) = 88.435

#4 (Brasil\* OR Brazil\*) = 144.397

#1 + #2 + #3 + #4 = 6

(((medication\* AND reconciliation\*) OR (conciliación\* AND medicamento\*) OR (reconciliaç\* AND medicamento\*) OR (conciliaç\* AND medicamento\*)) AND ((emergenc\* OR urgenc\* OR urgência\* OR emergência\*)) AND (((pharmacist\* OR farmacêutico\* OR pharmac\* OR farmacia) OR (clinical AND pharmac\*) OR (farmac\* AND clínico\*)))

**PubMed**<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

#1 (Medication\* AND Reconciliation\*) = 2.529

#2 ((Pharmacist\* OR Pharmac\*) OR (Clinical AND Pharmac\*)) = 4.969.884

#3 (Emergenc\*) = 598.085

#4 (Brazil\*) = 430.564

#1 + #2 + #3 + #4 = 1

(Medication\* AND Reconciliation\*) AND ((Pharmacist\* OR Pharmac\*) OR (Clinical AND Pharmac\*)) AND (Emergenc\*) AND (Brazil\*)

**Embase**<https://www.embase.ez67.periodicos.capes.gov.br/?phase=continueToApp#search>

#1 (pharmacist\*) = 133.563

#2 (emergenc\*) = 916.453

#3 ('medication' OR 'medication'/exp OR medication) AND reconciliation OR (('drug' OR 'drug'/exp OR drug) AND ('therapy' OR 'therapy'/exp OR therapy) AND ('management' OR 'management'/exp OR management)) OR (('medication' OR 'medication'/exp OR medication) AND ('therapy' OR 'therapy'/exp OR therapy) AND ('management' OR 'management'/exp OR management)) = 1.041.486

#4 (Brazil\*) = 705.535

#1 + #2 + #3 + #4 = 18

pharmacist\* AND emergenc\* AND (('medication' OR 'medication'/exp OR medication) AND reconciliation OR (('drug' OR 'drug'/exp OR drug) AND ('therapy' OR 'therapy'/exp OR therapy) AND ('management' OR 'management'/exp OR management)) OR (('medication' OR 'medication'/exp OR medication) AND ('therapy' OR 'therapy'/exp OR therapy) AND ('management' OR 'management'/exp OR management)) AND ('brazil' OR 'brazil'/exp OR brazil)

### Appendix 1 (cont.). Search strategy

#### CINAHL

<https://web-p-ebcohost.ez67.periodicos.capes.gov.br/ehost/search/basic?vid=0&sid=f8f20b25-5276-423b-9b7e-75b1d6a79683%40redis>

#1 (Medication\* AND Reconciliation\*) = 2.568

#2 (emergenc\*) = 229.172

#3 (Pharmacist\* OR Pharmac\* OR Pharmaceutic\*) = 347.471

#4 (Brazil\*) = 58.407

#1 + #2 + #3 + #4 = 2

(Medication\* AND Reconciliation\*) AND (Emergenc\*) AND (Pharmacist\* OR Pharmac\* OR Pharmaceutic) AND (Brazil\*)

#### Scopus

<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic>

#1 (Medication\* AND Reconciliation\*) = 7.231

#2 (emergenc\*) = 2.889.177

#3 (Pharmacist\*) = 172.284

\_#4 (Brazil\*) = 2.508.093

#1 + #2 + #3 + #4 = 81

(medication\* AND reconciliation\*) AND (emergenc\*) AND (pharmacist\*) AND (brazil\*)

#### Web of Science

<https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>

#1 ((Medication\* AND Reconciliation\*) OR (Reconciliaç\* AND Medicamentos\*)) = 2.368

#2 ((emergenc\*) OR (emergênc\*) OR (Urgenc\*) OR (Urgênc\*)) = 863.432

#3 ((Pharmacist\* OR Pharmac\* OR Farmaceutic\*)) = 3.368.835

#4 (Brazil\* OR Brasil\*) = 1.360.012

#1 + #2 + #3 + #4 = 2

((Medication\* AND Reconciliation\*) OR (Reconciliaç\* AND Medicamentos\*) AND (emergenc\*) OR (emergênc\*) OR (Urgenc\*) OR (Urgênc\*) AND (Pharmacist\* OR Pharmac\* OR Farmaceutic\*) AND (Brazil\* OR Brasil\*))

#### Clinical Trials

<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>

#1 (Medication reconciliation) = 55

#### Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)

<https://ensaiosclinicos.gov.br/search/query/simple>

#1 (Reconciliação medicamentosa) = 0

#### Cochrane

<https://www.cochranelibrary.com/>

#1 (Medication\* AND Reconciliation\*) = 23

#2 ((Pharmacist\* OR Pharmac\*) OR (Clinical AND Pharmac\*)) = 5.045

## Appendix 1 (cont.). Search strategy

#3 (Emergenc\*) = 2.053

#4 (Brazil) = 1.085

#1 + #2 + #3 + #4 = 3

(Medication\* AND Reconciliation\*) AND ((Pharmacist\* OR Pharmac\*) OR (Clinical AND Pharmac\*)) AND (Emergenc\*) AND (Brazil)

## Appendix 2. Sources excluded following full-text review

Year	Author(s)	Title	Exclusion criteria (justification)
2012	Carvalho IV, <i>et al.</i>	Drug-related problems cause many admissions to a Brazilian hospital paediatric emergency unit: A prospective and observational study	Methods (congress abstract)
2014	Marques LFG, Romano-Lieber NS	Patient safety strategies for safe use of medications after hospital discharge	Methods (bibliographical research)
2014	Frizon F, <i>et al.</i>	Reconciliação de medicamentos em hospital universitário	Population (not conducted in the emergency setting)
2014	Costa JM, <i>et al.</i>	Análise de um programa para otimização da transição do cuidado de pacientes em terapia antimicrobiana	Concept (RM was not performed)
2015	Selcuk A, <i>et al.</i>	The potential role of clinical pharmacists in elderly patients during admission	Context (not conducted in Brazil)
2015	Kuhmmer R, <i>et al.</i>	Effectiveness of pharmaceutical care at discharge in the emergency department: study protocol of a randomized controlled trial	Concept (RM was not performed)
2016	Figueiredo TP de, <i>et al.</i>	Análise das intervenções realizadas na alta hospitalar de idosos acompanhados em serviço de orientação e referenciamento farmacoterapêutico	Concept (RM was not performed)
2016	Mendes AE, <i>et al.</i>	Medication reconciliation at patient admission: A randomized controlled trial	Population (not conducted in the emergency setting)
2016	González FJ, Rousseau M	Conciliación farmacoterapéutica en las áreas de transición en la atención del paciente en un hospital pediátrico de alta complejidad	Context (not conducted in Brazil)
2018	Bonetti AF, <i>et al.</i>	Pharmacist-led discharge medication counselling: A scoping review	Population (Brazilian studies included were not in the emergency setting)
2020	Fernandes BD, <i>et al.</i>	Pharmacist-led medication reconciliation at patient discharge: A scoping review	Context (did not include Brazilian studies)
2020	Bonetti AF, <i>et al.</i>	Impact of pharmacist-led discharge counseling on hospital readmission and emergency department visits: A systematic review and meta-analysis	Population (Brazilian studies included were not in the emergency setting)
2020	Linden LV der, <i>et al.</i>	Clinical pharmacy services in older inpatients: An evidence-based review	Context (did not include Brazilian studies)
2021	Carvalho IV, <i>et al.</i>	Adverse drug event-related admissions to a pediatric emergency unit	Concept (RM was not performed)
2021	Gheno J, Weis AH	Care transition in hospital discharge for adult patients: integrative literature review	Concept (RM was not studied)
2021	Soares S, Trevisol DJ, Schuelter-Trevisol F.	Medication discrepancies in a hospital Southern Brazil: the importance of medication reconciliation for patient safety	Population (not conducted in the emergency setting)
2021	Alcântara T dos S, <i>et al.</i>	Prevalence of medication discrepancies on pediatric patients transferred between hospital wards	Concept (RM was not performed)
2021	Kelly WN, <i>et al.</i>	Association of pharmacist counseling with adherence, 30-day readmission, and mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials	Concept (RM was not performed)
2021	Ramos JR, <i>et al.</i>	The impact of pharmaceutical care in multidisciplinary teams on health outcomes: Systematic review and meta-analysis	Context (did not include Brazilian studies)

MR: medication reconciliation.

Source: The authors.

**Appendix 3. Data extraction instrument**

Scoping review details			
<b>Title</b>	Pharmacist-led medication reconciliation in emergency hospital services in Brazil: a scoping review		
<b>Objectives</b>	To map the available research evidence related to pharmacist-led MR in emergency hospital services in Brazil, in which step of care transfer MR was conducted and its outcomes		
<b>Question</b>	What is the available research evidence of pharmacist-led MR in emergency hospital services in Brazil?		
Inclusion criteria			
<b>Population</b>	Patients admitted to Brazilian's emergency hospitals services, independently of their gender, age, comorbidities o/and reason for admission		
<b>Concept</b>	Pharmacist-led MR conducted on any step of care transition (admission, transfer or discharge) in an emergency hospital service		
<b>Context</b>	Studies conducted in Brazilian's services, in private or public settings		
<b>Types of evidence source</b>	Observational and interventional studies		
Evidence source details and characteristics			
<b>Citation details</b>	Miranda TMM, <i>et al.</i> Interventions performed by the clinical pharmacist in the emergency department. <b>Einstein (São Paulo)</b> , [S.L.], v. 10, n. 1, p. 74-78, mar. 2012	Moraes GG, <i>et al.</i> Atuação do farmacêutico residente em uma unidade de pronto atendimento: contribuindo para a promoção da saúde. <b>Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção</b> , [S.L.], v. 6, n. 4, p. 1-4, 4 out. 2016	Spalla LR, Castilho SR de. Medication reconciliation as a strategy for preventing medication errors. <b>Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences</b> , [S.L.], v. 52, n. 1, p. 143-150, mar. 2016.
<b>Country</b>	Brazil	Brazil	Brazil
<b>Context</b>	ED of and Teaching Hospital	ED of and Teaching Hospital	ED and dermatology, endocrinology, nephrology, pneumology, gastroenterology, neurology, cardiology wards of a Teaching Hospital
<b>Participants</b>	Adults and children	Adults	Adults
<b>Results extracted</b>	Pharmaceutical intervention at the ED	Pharmaceutical intervention at the ED	Pharmacist-led MR conducted at hospital admission
	Pharmaceutical evaluation of medical prescriptions	Pharmaceutical evaluation of medical prescriptions	MR conducted at the ED
	Pharmacist-led MR within 48-hour admission	MR as one of the pharmaceutical interventions	Mean difference of the number of medications prescribed for patients before and after admission
			ME identified by the MR process and its classification
			Frequency of acceptance of pharmaceutical interventions by prescribing physicians
			Report of drug allergy history during MR process

ED: emergency department; MR: medication reconciliation.  
Source: The authors.

## Bibliography

1. World Health Organization (WHO). Medication safety in transitions of care. June 2019. [Internet]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019-9>
2. World Health Organization. Standard Operating Protocol Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care. High5s Proj – Stand Oper Protoc Medicat Reconcil [Internet]. 2014. Available at: <https://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/h5s-sop.pdf>
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes NICE guideline [NG5]; Published: 04March 2015. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng5](http://www.nice.org.uk/guidance/ng5)<https://www.nice.org.uk/guidance/ng5/chapter/1-recommendations>
4. De Andrés-Lázaro AM, Sevilla-Sánchez D, Ortega-Romero MM, Codina-Jané C, Calderón-Hernanz B, Sánchez-Sánchez M. Accuracy in the medication history and reconciliation errors in the emergency department. *Med Clínica*. 2015;145:288-93. DOI: 10.1080/08998280.2018.1499005
5. Pevnick JM, Nguyen C, Jackevicius CA, Palmer KA, Shane R, CookWiens G, *et al*. Improving admission medication reconciliation with pharmacists or pharmacy technicians in the emergency department: A randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf*. 2018;27(7):512-20. DOI: 10.1136/bmjqs-2017-006761
6. Mogaka B, Clary D, Hong CLB, Farris C, Perez S. Medication reconciliation in the emergency department performed by pharmacists. *Baylor Univ Med Cent Proc*. 2018;31(4):436-8. DOI: 10.1080/08998280.2018.14990057
7. Cadman B, Wright D, Bale A, Barton G, Desborough J, Hammad EA, *et al*. Pharmacist provided medicines reconciliation within 24 hours of admission and on discharge: A randomised controlled pilot study. *BMJ Open*. 2017;7(3):1-9. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013647
8. World Health Organization (WHO). Patient safety. 2017.
9. Armor BL, Wight AJ, Carter SM. Evaluation of Adverse Drug Events and Medication Discrepancies in Transitions of Care between Hospital Discharge and Primary Care Follow-Up. *J Pharm Pract*. 2016;29(2):132-7. DOI: 10.1177/0897190014549836
10. Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available at: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
11. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al*. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. DOI: 10.7326/M18-0850
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):1-10. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4
13. Moraes GG, Da Rosa K, Frantz MR, Sulzbacher Batista M, Helfer Schneider AP. Atuação do farmacêutico residente em uma unidade de pronto atendimento: contribuindo para a promoção da saúde. *Rev Epidemiol e Control Infecção*. 2016;6(4):4-7.
14. Spalla LR, De Castilho SR. Medication reconciliation as a strategy for preventing medication errors. *Brazilian J Pharm Sci*. 2016;52(1):143-50. DOI: [doi.org/10.1590/S1984-82502016000100016](https://doi.org/10.1590/S1984-82502016000100016)
15. Miranda TMM, Petriccione S, Ferracini FT, Borges Filho WM. Interventions performed by the clinical pharmacist in the emergency department. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(1):74-8. DOI: 10.1590/s1679-45082012000100015
16. Carter BL. Evolution of Clinical Pharmacy in the US and Future Directions for Patient Care. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139-48.
17. Campos Vieira N, Bicas Rocha K, Calleja Hernández MÁ, Faus Dáder MJ. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infanta Margarita. *Farm Hosp*. 2004;28(4):251-7.
18. Resolução n.º 585, de 29 de agosto de 2013a. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências [Internet]. *Diário Oficial da União*. 2013. p. 186. Available at: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>
19. Choi YJ, Kim H. Effect of pharmacy-led medication reconciliation in emergency departments: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(6):932-45. DOI: 10.1111/jcpt.13019
20. De Winter S, Spriet I, Indevuyt C, Vanbrabant P, Desruelles D, Sabbe M, *et al*. Pharmacist-versus physician-acquired medication history: A prospective study at the emergency department. *Qual Saf Heal Care*. 2010;19(5):371-5. DOI: 10.1136/qshc.2009.035014
21. Mills PR, McGuffie AC. Formal medicine reconciliation within the emergency department reduces the medication error rates for emergency admissions. *Emerg Med J*. 2010;27(12):911-5. DOI: 10.1136/emj.2009.082255
22. Redmond P, Grimes TC, McDonnell R, Boland F, Hughes C, Fahey T. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(8). DOI: 10.1002/14651858.CD010791.pub2
23. Morgan SR, Acquisto NM, Coralic Z, Basalyga V, Campbell M, Kelly JJ, *et al*. Clinical pharmacy services in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2018;36(10):1727-32. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.01.056
24. The Joint Commission. National Patient Safety Goals Effective January 2021 for the Hospital Program [Internet]. 2020. p. 14. Available at: [https://www.jointcommission.org/-/media/jc/documents/standards/national-patient-safety-goals/2020/npsg\\_chapter\\_cah\\_jul2020.pdf](https://www.jointcommission.org/-/media/jc/documents/standards/national-patient-safety-goals/2020/npsg_chapter_cah_jul2020.pdf)
25. Ruiz-Ramos J, Hernández MH, Juanes-Borrego AM, Milà R, Mangues-Bafalluy MA, Mestres C. The Impact of Pharmaceutical Care in Multidisciplinary Teams on Health Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(12):2518-26. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.05.038
26. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JAE. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2). DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010003
27. Okere AN, Renier CM, Tomsche JJ. Evaluation of the influence of a pharmacist-led patient-centered medication therapy management and reconciliation service in collaboration with emergency department physicians. *J Manag Care Pharm*. 2015;21(4):298-306. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.4.298





## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

# Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países

## New scenario in the field of medical devices in the European Union: Switzerland and the United Kingdom become third countries

Miriam Fraga-García<sup>1</sup>, Raquel Taléns-Visconti<sup>2</sup>, Amparo Nácher-Alonso<sup>2,3</sup>, Octavio Díez-Sales<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Área Funcional de Sanidad, Subdelegación del Gobierno de Valencia, Ministerio de Política Territorial y Función Pública, Valencia, España. <sup>2</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Valencia, España. <sup>3</sup>Instituto interuniversitario de investigación de reconocimiento molecular y desarrollo tecnológico (IDM), Universitat Politècnica de València, Universitat de València, Valencia, España.

## Autor para correspondencia

Miriam Fraga García  
Calle Muelle de la Aduana, s/n  
46024 Valencia, España.

Correo electrónico:  
f.garcia.miriam@gmail.com

Recibido el 10 de diciembre de 2021;  
aceptado el 20 de marzo de 2022.  
Early Access date (06/25/2022).  
DOI: 10.7399/fh.13178

### Cómo citar este trabajo

Fraga-García M, Taléns-Visconti R, Nácher-Alonso A, Díez-Sales O. Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países. *Farm Hosp.* 2022;46(4):244-50.

## Resumen

**Objetivo:** Comparar las medidas que se han tomado por parte de la Unión Europea, Suiza y Reino Unido para mantener la continuidad de mercado cumpliendo con los requisitos regulatorios del Reglamento 745/2017 de Productos Sanitarios.

**Método:** Para realizar este trabajo se han revisado las webs oficiales de la Comisión Europea, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, la Swiss Agency for Therapeutic Products y la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency del Reino Unido y se han realizado búsquedas bibliográficas en Pub/Med y en internet (Google) con términos como "withdrawal Mutual Recognition Agreement of certificates of conformity European Union Switzerland medical devices, new regulation medical devices UK" y similares para un periodo comprendido entre enero de 2020 y diciembre de 2021.

**Resultados:** Como resultado del cese del marco legal que sostenía el libre comercio entre Suiza y Reino Unido de la Unión Europea, la distribución de productos sanitarios se ha convertido en una importación, teniendo que cumplir con los requisitos legales pertinentes. Los distribuidores han pasado a ser importadores, y las declaraciones de conformidad y certificados de Conformidad Europea han perdido su validez. Además, los Organismos Notificados ya no son reconocidos por la Comisión Euro-

## Abstract

**Objective:** To compare the measures taken by the European Union, Switzerland and the United Kingdom to ensure the continuity of the medical devices market, complying with the requirements of Regulation 2017/745.

**Method:** To carry out this work, a review was made of the official websites of the European Commission, the Spanish Agency for Medicines and Health Products, the Swiss Agency for Therapeutic Products and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency of the United Kingdom. Bibliographic searches were also conducted on Pubmed and the internet (Google), using terms such as "withdrawal of the Mutual Recognition Agreement of Swiss European Union medical device conformity certificates, new UK medical device regulation", for a period extending from January 2020 to December 2021.

**Results:** As a result of the disappearance of the legal framework that supported free trade between Switzerland, the United Kingdom and the European Union, products that used to be unrestrictedly distributed in Europe have become imports having to comply with the relevant legal requirements. Distributors for their part have become importers, and declarations of conformity and CE certificates have lost their validity. Furthermore, notified bodies from Switzerland and the United Kingdom are no longer recognized by the European Commission. Switzerland, the United

## PALABRAS CLAVE

Producto sanitario; Acuerdo de Reconocimiento Mutuo; Suiza; Reino Unido; Irlanda del Norte; Reglamento.

## KEYWORDS

Medical device; Mutual Recognition Agreement; Switzerland; The United Kingdom; Northern Ireland; Regulation.



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

pea. En consecuencia, Suiza, Reino Unido y la Unión Europea han tenido que conceder periodos de gracia para permitir a las agencias reguladoras y operadores económicos adaptarse a las nuevas condiciones.

**Conclusiones:** El periodo de transición para la adaptación al nuevo escenario económico todavía no ha concluido. Además, el Reglamento acaba de entrar plenamente en vigor, por lo que se creará normativa de desarrollo que deberá implementarse también en estos países. Por tanto, será necesaria una nueva reglamentación que permita abordar estos aspectos.

## Introducción

Desde 2017 la normativa europea sobre productos sanitarios (PS) es el Reglamento 2017/745 sobre PS<sup>1</sup>, en adelante "Reglamento". La legislación suiza en productos sanitarios (PS) venía siendo equivalente a la europea desde 2002 a través de la Ordenanza de PS (Medical Device Ordinance, MedDO)<sup>2</sup> junto con el Acto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>3</sup>. Esta equivalencia era posible gracias al Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (ARM) de certificados de conformidad Unión Europea-Suiza<sup>4</sup>. Este ARM tiene como base legal las Directivas de PS<sup>5,7</sup>. Esta equivalencia se perdió al entrar en vigor el 26 de mayo de 2021 el Reglamento 745/2017 sobre PS<sup>1</sup>, en adelante "Reglamento, deroga la anterior Directiva 93/42 de PS<sup>6</sup> y la Directiva 90/385 de Productos Sanitarios Implantables Activos (ARM)<sup>7</sup>.

En consecuencia, y como medida de contingencia, el 19 de mayo el Consejo Federal Suizo aprobó una revisión completa del MedDO, así como provisiones suplementarias junto con una nueva normativa de ensayos clínicos con PS<sup>8</sup>.

Ambas partes, Suiza y la Unión Europea (UE), han elaborado un nuevo ARM para PS que está finalizado y listo para firmarse, pero la UE vincula su firma al avance en la negociación del Acuerdo Marco Institucional<sup>9</sup>.

En lo que respecta a los Productos Sanitarios de Diagnóstico *in Vitro* (PSDIV), durante la vigencia de la Directiva europea<sup>5</sup> no será necesaria legislación adicional en Suiza hasta que el nuevo Reglamento de PSDIV entre en vigor (RE 746/2017 sobre PSDIV)<sup>10</sup> el próximo 26 de mayo de 2022.

Por otro lado, está la situación con el Reino Unido (RU). El RU está formado por Gran Bretaña (Escocia, Inglaterra y Gales) e Irlanda del Norte (IN). A diferencia de Suiza, el RU sí que tenía condición de Estado miembro, ya que formaba parte de la UE desde el 1 de enero de 1973<sup>11</sup>.

A raíz del referéndum celebrado el 23 de junio de 2016 en el que se decidió el abandono de la UE, el gobierno invocó el artículo 50 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea notificando a la Comisión Europea (CE) su intención de abandonar la misma el 29 de marzo de 2017, iniciándose así el proceso conocido como Brexit (*Britain exit*). El 24 de diciembre de 2020 la UE y RU firmarían un Acuerdo de Comercio y Cooperación que definiría las futuras relaciones. Este acuerdo entró en vigor el 1 de mayo de 2021<sup>12</sup>. Hasta ese momento, el RU se había regido por la normativa europea en PS, no llegándose a implementar los nuevos Reglamentos al entrar en vigor tras el periodo de transición.

Un punto clave del Acuerdo de Retirada de RU de la UE fue el Protocolo de Irlanda del Norte<sup>13</sup>. Este protocolo se implementó para evitar la creación de una frontera física que separara IN del resto de Irlanda y se preservara la integridad del Mercado Único de mercancías de la UE<sup>14</sup>. Además, por medio de este protocolo ciertos productos, incluyendo los PS, deben cumplir con la legislación de la UE y el RU más allá del periodo transitorio<sup>15</sup>.

El objetivo de este artículo es comparar las medidas que se han tomado por parte de la UE, Suiza y RU para mantener la continuidad de mercado cumpliendo con los requisitos regulatorios del Reglamento.

## Métodos

Para realizar este trabajo se han revisado las webs oficiales de la CE, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), la Regulatory Agency for Medicines and Health Products (Swissmedic) y la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Además, se ha realizado una búsqueda en PubMed sobre los ARM en PS en Suiza y RU países que no ha reportado resultados. También se han realizado búsquedas en internet (Google), tanto en inglés como en castellano, utilizando palabras clave como "Mutual Recognition Agreement medical devices Switzerland", "Mutual Recognition Agreement medical devices UK",

Kingdom and the European Union have had to grant grace periods to allow regulatory agencies and economic operators to adapt to the new situation.

**Conclusions:** The transition period toward the new economic scenario has not yet ended. Both Switzerland and the United Kingdom have had to take stronger measures than the EU to adapt to the changes. Both Switzerland and the United Kingdom are expected to finally incorporate the requirements of the new Regulation in their internal legal systems.

"Northern Ireland Protocol medical devices" para el intervalo temporal desde enero de 2021 hasta diciembre de 2021. Se ha considerado la información procedente de páginas web de Organismos de Evaluación de la Conformidad (ON) y agencias reguladoras.

## Resultados

La información obtenida se ha presentado en función de los países y en epígrafes para facilitar su comparación.

### Unión Europea-Suiza

La UE considera a Suiza como tercer país en sus relaciones comerciales con PS al cesar la vigencia del ARM<sup>4</sup> el 26 de mayo de 2021. El marco normativo de Suiza actualmente se basa en la MedDO revisada y las medidas suplementarias aprobadas el 19 de mayo de 2021 por el Consejo Federal Suizo junto con una nueva normativa sobre ensayos clínicos con PS (CTO MedD)<sup>8</sup>. Ambas modificaciones entraron en vigor el 26 de mayo de 2021<sup>2</sup>. Por otro lado, en virtud del art. 82.3 del Acto Federal de Medicamentos y PS, el Consejo Federal suizo puede implementar medidas de la CE con respecto al Reglamento<sup>1</sup> aplicables en Suiza siempre que sean directamente aplicables los actos delegados y de ejecución de la CE<sup>16</sup>.

#### Requisitos para los fabricantes y representantes autorizados

Desde el 26 de mayo de 2021, los fabricantes europeos que deseen poner en el mercado o poner en servicio un PS en Suiza deben hacerlo a través de un importador, además de nombrar a un representante autorizado suizo (CH-REP). El CH-REP se requiere para todos los PS, incluyendo los PS a medida, los kits y sistemas, así como los que no tienen un propósito médico según el anexo 1 del MedDO.

Los operadores económicos (fabricantes, importadores y CH-REP) deben registrarse en los 3 meses siguientes a introducir un producto en el mercado en Swissmedic. Tras el registro se les asignará un número de identificación único (*swiss single registration number*, CHRN)<sup>17</sup>, el equivalente del SRN europeo (*European single registration number*). Existen los siguientes periodos de gracia para que el fabricante designe un CH-REP<sup>9</sup>:

- Para dispositivos de clase III, dispositivos implantables de clase IIb y dispositivos implantables activos: hasta el 31 de diciembre de 2021.
- Para los dispositivos no implantables de clase IIb y los PS clase IIa: hasta el 31 de marzo de 2022.
- Para los dispositivos de clase I: hasta el 31 de julio de 2022.
- Para los kits y sistemas: hasta el 31 de julio de 2022.

Estos plazos ampliados se aplican también a Islandia y Noruega, pero no a Liechtenstein debido al tratado aduanero entre Suiza y este país<sup>18</sup>. Estos plazos tampoco se aplican a los importadores<sup>9</sup>.

La tabla 1 resume las principales diferencias entre los diversos tipos de certificación.

De forma equivalente, los fabricantes suizos o los fabricantes de terceros países con un CH-REP tienen que designar a un representante autorizado en la UE (EC-REP)<sup>9</sup>. Esta nueva información se tiene que actualizar en la declaración UE de conformidad<sup>20</sup>. Además, desde el 26 de mayo de 2021 los distribuidores necesitan licencia de importación para ejecutar estas transacciones comerciales.

#### Registro de PS

En Suiza es necesario hacer una comunicación a Swissmedic desde julio de 2020 por parte de los fabricantes de los PS a medida, PS rea-

**Tabla 1.** Características de los diferentes procedimientos de evaluación de productos sanitarios

Tipo de mercado	Documentación necesaria	Procedimiento de evaluación de la conformidad
PS clase I	DC	Autocertificación por el fabricante
PS clase IIa		1. Sistema Completo de Garantía de Calidad 2. DC + Verificación CE 3. DC + GC (Producción) 4. DC + SGC (Producto)
PS clase IIb	DC + Certificado CE según procedimiento de evaluación	1. Sistema Completo de Garantía de Calidad 2. Examen CE tipo + Verificación CE 3. Examen CE tipo + SGC (Producción) Examen CE tipo + SGC (Producto)
PS clase III		1. Sistema Completo de Garantía de Calidad + Examen CE de diseño 2. Examen CE tipo + Verificación CE 3. Examen CE tipo + SGC (Producción)
PSDIV no lista A o B	DC	Autocertificación por el fabricante
PSDIV lista A	DC + Certificado CE según procedimiento de evaluación	1. Sistema Completo de Garantía de Calidad + Examen CE de diseño y Verificación de lotes 2. Examen CE tipo + SGC (Producción) y Verificación de lotes
PSDIV lista B	DC + Certificado CE según procedimiento de evaluación	1. Sistema Completo de Garantía de Calidad 2. Examen CE tipo + Verificación CE 3. Examen CE tipo + SGC (Producción)

DC: declaración de conformidad; PS: producto sanitario; PSDIV: Productos Sanitarios de Diagnóstico in Vitro; SGC: sistema garantía de calidad.

condicionados o reetiquetados, PS de clase I y aquellos de clase I que cambian de clasificación con el Reglamento<sup>21</sup>.

En la UE, el registro de los PS se ha venido haciendo a nivel nacional en las respectivas bases de datos de cada Estado miembro. El registro en la base de datos europea European Database on Medical Devices (EUDAMED3)<sup>22</sup> todavía no se ha completado. EUDAMED es la futura base de datos europea para PS. Con ella se mejorará la transparencia y la coordinación de la información sobre PS. Está formada por seis módulos (registro de los agentes económicos, registro UDI/PS, Organismos Notificados y Certificados, Investigaciones Clínicas y estudios de funcionamiento, Vigilancia y Vigilancia Post-Autorización, Vigilancia de Mercado). Esta base de datos almacena la información necesaria para el control de mercado y tener un sistema de vigilancia eficiente a nivel europeo. Actualmente, en España la notificación debe realizarse a Comunicaciones de Comercialización de Productos Sanitarios (CCPS).

#### Etiquetado y marcado de conformidad

En Suiza, el etiquetado y las instrucciones de uso deben estar escritas en las tres lenguas oficiales (alemán, francés e italiano)<sup>17</sup>. Debe aparecer la marca de conformidad suiza ("MD") en el etiquetado, aunque también se permite el marcado CE<sup>17,23</sup>.

El CH-REP debe figurar en el cartón exterior junto con el símbolo "CH-REP", pero no es obligatorio que aparezca en el producto, en las instrucciones de uso o en los documentos que acompañan al producto, de acuerdo con una nota informativa de Swissmedic<sup>24</sup>.

En la UE, la nota emitida por la CE dirigida a las partes interesadas el 26 de mayo de 2021<sup>19</sup> recordaba la obligatoriedad del registro y normas de etiquetado vigentes para los PS suizos.

En el caso de España, la AEMPS estableció el 30 de septiembre de 2021 como fecha límite para actualizar el etiquetado e instrucciones de uso con el nuevo EC-REP u ON mediante una nota informativa (Nota PS 20/21)<sup>20</sup>. Esta fecha se ha retrasado al 30 de septiembre de 2022 (Nota PS 29/21)<sup>25</sup>.

#### Organismos de evaluación de la conformidad y certificados

Los certificados emitidos antes del 25 de mayo de 2017 serán válidos hasta su caducidad, no más allá del 26 de mayo de 2022; y los certificados emitidos bajo la anterior legislación desde el 25 de mayo de 2017 se mantendrán válidos hasta su caducidad, no más allá del 26 de mayo de 2024<sup>17</sup>.

Los certificados CE de ON suizos perdieron su validez el 26 de mayo de 2021<sup>19</sup>, ya que la UE no los reconoce. En las declaraciones de conformidad deben actualizarse los datos del EC-REP y número de certificado.

#### Productos Sanitarios "legacy"

Los PS conocidos como *legacy devices* son aquellos PS puestos en el mercado legalmente cumpliendo con las disposiciones de las Directivas<sup>6,7</sup> antes de la entrada en vigor del Reglamento y que se les permite seguir comercializándose. Esta situación particular está incluida en el artículo 120 del Reglamento<sup>6,7</sup>. Éstos son:

- Dispositivos de clase I con una declaración de conformidad emitida antes del 26 de mayo de 2021 que necesitan un certificado según la nueva normativa (por ejemplo, instrumental reutilizable, o PS que pasan a tener una clase mayor con el Reglamento).
- Dispositivos con un certificado CE válido bajo la anterior normativa.

Estos productos pueden permanecer en el mercado suizo tras el 26 de mayo de 2021 hasta que el certificado expire, pero no más tarde del 26 de mayo de 2024. Aunque pueden permanecer en la cadena de distribución hasta el 26 de mayo de 2025. Deben cumplir con los requisitos de la directiva de PS o ARM, siempre que no hayan sufrido cambios en su diseño ni propósito<sup>26</sup>.

En el caso europeo, se entenderá por productos sanitarios *legacy devices* los PS cuyo fabricante o representante autorizado es suizo, o que tienen un certificado de conformidad emitido por un ON suizo. Con la publicación de la Nota a las partes interesadas de la Comisión el pasado 26 de mayo de 2021<sup>19</sup>, esta clase de dispositivos no pueden continuar en el mercado europeo

#### Unión Europea-Reino Unido

El RU está formado por Gran Bretaña e IN. Se analiza la situación de cada región por separado.

##### Situación en Gran Bretaña

Actualmente las disposiciones reguladoras inglesas se basan en las tres antiguas directivas de PS<sup>5,7</sup> traspuesta en la regulación inglesa de PS de 2002 (UK MDR 2002, por sus siglas en inglés)<sup>27</sup>.

- Requisitos para los fabricantes y representantes autorizados

Los fabricantes que deseen poner en el mercado inglés un PS tienen que registrarse en la MHRA del RU y designar a una persona responsable en RU (UKRP, por sus siglas en inglés). No es necesario un UKRP para importadores y distribuidores, pero pueden actuar como tal. Cuando el importador no sea el UKRP, éste debe informar al UKRP de su intención de importar PS, y el UKRP debe notificar a la MHRA sus importadores de PS<sup>27</sup>.

En la UE, los fabricantes ingleses tienen las mismas exigencias que los suizos o con CH-REP.

– Registro de PS

Todos los PS, PSDIV y PS a medida deben registrarse en la MHRA antes de ponerse en el mercado. Si un PS ya estaba registrado en la MHRA, no hay que volver a registrarlo (fabricantes de IN<sup>27</sup>). Existen periodos de gracia para realizar el registro<sup>27</sup>:

- Los PS IA, PS clase III, PS clase IIb implantables y los PSDIV de la lista A deben registrarse a partir del 1 de mayo de 2021.
- Los PS clase IIb no implantables, los PS clase IIa, los PSDIV lista B y los de autodiagnóstico deben registrarse a partir del 1 de septiembre de 2021.
- Los dispositivos de clase I, los PSDIV generales (que actualmente no necesitan estar registrados) deben registrarse a partir del 1 de enero de 2022.
- Los fabricantes de PS clase I, PS a medida y PSDIV general que antes del 1 de enero de 2021 necesitaban registrarse deben seguir haciéndolo.

En la UE, se requiere lo mismo que a los fabricantes suizos o con CH-REP.

– Etiquetado y marcado de conformidad

Deben llevar el marcado UKCA (UK Conformity Assessed) o CE, según la legislación bajo la que estén certificados, y el número del ON u Órgano de Evaluación de la Conformidad inglés (UK Conformity Assessment Body, UKCAB) cuando aplique<sup>27</sup>.

Los PS clase I, PSDIV generales pueden autocertificarse con el marcado UKCA, que hasta el 30 de junio de 2023 es voluntario y posteriormente será obligatorio<sup>27</sup>.

Se permite que ambos mercados (UKCA y CE) estén presentes, incluso después de esa fecha, pero el nombre y dirección de la UKRP tiene que aparecer junto con el marcado UKCA (incluso los PS con marcado dual)<sup>27</sup>.

Por otro lado, el marcado UKCA no está reconocido en la UE o IN, donde se requiere el marcado CE (o UKNI-CE en IN)<sup>27</sup>. En España, la AEMPS inicialmente se concedió un plazo hasta el 30 de junio de 2020 para la adecuación del etiquetado e instrucciones de uso<sup>28</sup> que se retrasó hasta el 25 de mayo de 2021 ante la dificultad de su implementación<sup>29</sup>.

– Organismos de evaluación de la conformidad y certificados

La MHRA puede designar UKCAB para hacer evaluaciones de conformidad para Gran Bretaña en base al UK MDR 2002, pero no con relación al mercado CE, a excepción del marcado UKNI-CE para IN, que sólo es válido en esa región<sup>27</sup>. La MHRA convirtió automáticamente los antiguos ON en UKCAB<sup>27</sup>.

Además, el gobierno ha creado una nueva base de datos llamada UK Market Conformity Assessment Bodies para reemplazar al sistema de información europeo NANDO<sup>27</sup>.

En referencia a los certificados CE emitidos bajo un ON reconocido por la UE (ON incluidos en NANDO), serán válidos hasta el 30 de junio de 2023<sup>27</sup>.

En la UE no se reconocen a los ON ingleses desde el 26 de mayo de 2021.

### *Irlanda del Norte*

Por el Protocolo de IN, las exigencias para comercializar un dispositivo aquí son diferentes de las de Gran Bretaña. Debido a su situación geográfica particular es de aplicación tanto la normativa inglesa como europea.

– Requisitos para los fabricantes y representantes autorizados

Los fabricantes y representantes autorizados ubicados en la UE/Espacio Económico Europeo deben designar a un único UKRP para los dispositivos que se comercialicen en IN. No es necesario si el fabricante tiene su sede en Gran Bretaña o en IN o si tiene un representante autorizado localizado en IN (INRA, por sus siglas en inglés). Tampoco en caso de comercializar PS clase I, a medida o PSDIV generales registrados por una autoridad competente de la UE.

Del mismo modo, los fabricantes de Gran Bretaña que quieran introducir un PS en el mercado de IN deben nombrar un EC-REP o un INRA<sup>15</sup>. Es posible que una sola entidad actúe como INRA y como UKRP.

En aquellos casos donde un importador de IN no es el INRA o UKRP, el importador tiene que informar a los correspondientes INRA o UKRP de su intención de importar PS, y éstos deben informar a la MHRA de la lista de importadores<sup>15</sup>.

En lo que respecta a la normativa europea, los fabricantes ubicados en IN no requieren un EC-REP. En el caso de que el dispositivo necesite una evaluación por parte de un ON, éste debe ser europeo<sup>15</sup>. Los fabricantes de RU o de terceros países podrán nombrar un EC-REP en IN para la UE.

– Registro de PS

La mayoría de los PS, a medida y PSDIV generales que se comercializan en IN tienen que registrarse en la MHRA. Esto va a depender de la localización del fabricante y del representante autorizado y de la clase del dispositivo y están sujetos a los mismos periodos de gracia que en RU<sup>15</sup>.

Cuando se designa un representante autorizado con sede en IN, éste debe registrar todas las clases de dispositivos en la MHRA. En cambio, si su sede está en la UE, el fabricante debe registrar todas las clases de PS que no sean clase I, a medida o PSDIV generales.

En lo relativo a la UE, no hay exigencias adicionales a las del Reglamento.

– Etiquetado y marcado de conformidad

El mercado UKCA no es válido en IN. En este territorio, para aquellos dispositivos que necesiten una evaluación por una tercera parte, además del marcado CE, llevarán el UKNI si dicha evaluación la ha hecho un UKCAB<sup>27</sup>. El marcado UKNI no puede estar solo. Si la evaluación la realiza un ON reconocido por la UE, únicamente llevará el marcado CE. Por tanto, el marcado UKNI aparecerá en un dispositivo cuando éste vaya a comercializarse en IN, necesite una evaluación de conformidad y ésta la haya realizado un UKCAB<sup>27</sup>.

En lo concerniente a la UE, no se acepta el marcado UKNI, y los PS destinados al mercado de la UE llevarán solo el marcado CE<sup>27</sup>.

– Organismos de evaluación de la conformidad y certificados

Los ON del RU pueden realizar evaluaciones de conformidad únicamente para el mercado de IN pero no para la UE. Para poder poner el marcado CE válido en un dispositivo para IN y la UE éste debe haber sido evaluado por un ON reconocido en la UE.

El gobierno inglés ha garantizado la comercialización de los PS de IN en el mercado de RU. Esto significa que los PS con el símbolo de conformidad de IN se consideran válidos para comercializar en todo el RU, incluso más allá del 30 de junio de 2023.

En lo referente a la normativa europea, los ON irlandeses certifican conforme al Reglamento.

La tabla 2 resume los cambios principales en la puesta en mercado en la UE, Suiza y RU tras la entrada en vigor del nuevo Reglamento.

## **Discusión**

El cese del libre comercio de PS entre la UE, y Suiza y RU supone un perjuicio para los operadores económicos y los pacientes. Este artículo compara las medidas que se han tomado, en este momento de gran confusión, para cumplir con los nuevos requisitos exigidos, tras la entrada en vigor del Reglamento, en la puesta en el mercado de PS en UE, Suiza y RU.

Las dos principales consecuencias de convertirse Suiza y RU en terceros países son, por una parte, la posibilidad de desabastecimiento y, por otra, la obligada necesidad de creación de registros de operadores económicos y dispositivos y otras estructuras/bases de datos que permitan el control de su mercado interno en estos países.

La UE, por su tamaño, está en una posición ventajosa respecto a Suiza y RU. Ello le ha permitido cesar, de forma inmediata y unilateral, la validez de los certificados CE, emitidos por ON de estos países y, por tanto, hacer que los PS procedentes de estos países no estén legalmente en el mercado. Sin embargo, la situación inversa no ha sido posible.

La pérdida simultánea de validez de los certificados CE conlleva una carga de trabajo extra para el resto de los ON europeos y un retraso en la emisión de nuevos certificados. Las empresas que no lo hayan previsto con antelación, habrán visto paralizadas sus relaciones comerciales hasta la obtención de los correspondientes certificados y actualización de la documentación técnica.

**Tabla 2.** Resumen de los principales cambios y medidas tomadas por la Unión Europea, Suiza y reino Unido

Legislación vigente	Marca conformidad	Representante autorizado	Certificados	Etiquetado	
<b>Suiza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acto Federal de Medicamentos y PS</li> <li>– MedDO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Marcado CE se acepta más allá del 26 de mayo de 2024.</li> <li>– Han creado el marcado MD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CH-REP para fabricantes no suizos, existen periodos de gracia</li> <li>– EC-REP para fabricantes suizos</li> </ul>	<p>Certificados CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Certificados anteriores 25 mayo 2017 válidos hasta su caducidad, no más allá del 26 de mayo de 2022</li> <li>– Certificados bajo directivas desde 25 de mayo de 2017 válidos hasta su caducidad no más allá 26 mayo de 2024</li> <li>– Los certificados CE emitidos por ON suizos ya no son válidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Etiquetado e instrucciones de uso en las tres lenguas oficiales</li> <li>– Marca de conformidad MD</li> <li>Se permite el marcado CE</li> <li>– Símbolo CH-REP en cartón exterior</li> </ul>
<b>Gran Bretaña</b>	<p>Regulación de PS de 2002 (UK MDR 2002)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Marcado CE: Se acepta hasta el 30 de junio de 2023, posteriormente, se permite marcado dual (CE-UKCA)</li> <li>– Marcado UKCA: Obligatorio Gran Bretaña a partir 1 julio 2023. No se reconoce en UE, EEA o IN</li> </ul>	<p>UKRP para fabricantes fuera de Gran Bretaña. No es necesario para importadores ni distribuidores, y éstos pueden actuar como tal</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Válidos hasta 30 junio 2023.</li> <li>Los certificados CE ingleses ya no son válidos en la UE, EEA o IN.</li> <li>La UE no reconoce a los ON del Reino Unido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Marcado CE válido hasta 30 junio 2023, luego marcado UKCA, aunque se permite marcado dual</li> <li>– UKRP cuando aplique</li> <li>– Debe constar el nombre y dirección UKRP junto con el marcado UKCA en la etiqueta. UKRP no es necesario con el marcado CE</li> </ul>
<b>Irlanda del Norte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RE 745/2017 PS</li> <li>– Regulación de PS de 2002 (UK MDR 2002)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Marcado CE: Obligatorio.</li> <li>Además, marcado UKNI para PS certificados por un UKCAB</li> <li>No se reconoce UKCA</li> <li>Los PS con marcado UKNI son válidos en todo el territorio RU más allá del 30 junio 2023</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fabricantes ubicados en UE, EEA o ubicados en un tercer país pero con EC-REP deben designar un único UKRP</li> <li>– Fabricantes con sede en Gran Bretaña, deben designar un representante autorizado en la UE o IN</li> <li>– Es posible que una sola entidad actúe como representante autorizado con sede en IN y como UKRP</li> </ul>	<p>Válidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Marcado UKNI debe ir acompañado del marcado CE</li> <li>– Marcado CE para PS autocertificados</li> <li>– Marcado UKCA no es válido</li> </ul>

CH-REP: representante autorizado suizo; EC-REP: representante autorizado en la Unión Europea; EEA: Espacio Económico Europeo; IN: Irlanda del Norte; MedDO: Medical Device Ordinance; ON: Organismo de Evaluación de la Conformidad; PS: productos sanitarios; RU: Reino Unido; UE: Unión Europea; UK MDR 2002: Medical Device Regulation 2002; UKCA: Marca de Conformidad en Gran Bretaña; UKCAB: Órgano de Evaluación de la Conformidad inglés; UKRP: representante autorizado en el Reino Unido.

Por otro lado, según el Memorándum de Sidley Austin *EU/EEA Market Access for "Swiss Legacy Devices" post abandonment of Swiss EU MRA*<sup>30</sup> "la decisión unilateral de la Comisión de cesar la aplicación del ARM y la aparente retirada retrospectiva por parte de la Comisión del reconocimiento mutuo de los PS legacy expresada en la nota a las partes interesadas, son contrarias a la legislación de la UE, al ARM y al derecho de la Organización Mundial del Comercio"<sup>30</sup>. Aunque este punto de vista es válido, únicamente se podría considerar para los legacy devices con certificados CE de ON no suizos. Hasta el momento, no se ha encontrado información sobre la posición de la CE respecto a este planteamiento.

Por otro lado, está la necesidad de crear registros de los operadores económicos y de PS que les permitan realizar un control y vigilancia de mercado correcto. La creación de estas bases de datos debe ser prioritaria, así como negociar algún tipo de acceso a EUDAMED3, ya que tanto Suiza como RU están dentro del continente europeo y cualquier incidente ocurrido en él puede repercutir en estos países.

Es de esperar que tanto Suiza como RU se adaptarán a los nuevos reglamentos a través de su regulación interna, ya que cualquier otra deci-

sión sería poner trabas adicionales al comercio, lo que finalmente repercutiría en la salud de los pacientes.

Por tanto, la importancia del presente trabajo es consolidar en un único documento los principales cambios regulatorios y periodos de transición concedidos a los operadores económicos y agencias reguladoras a raíz de la escisión normativa en el campo de los PS de Suiza y RU desde el 26 de mayo de 2021.

En conclusión, a pesar de que los motivos de la separación de la UE de RU y Suiza son diferentes, ambos países se han visto obligados a adaptarse a las disposiciones del Reglamento para evitar un más que previsible desabastecimiento.

La UE ha hecho valer su posición de fuerza anulando con carácter inmediato los certificados CE emitidos por estos países y exigiendo una nueva certificación por ON europeos reconocidos, aunque se han dado periodos de gracia. Además, en el caso de Suiza, existen dudas sobre la legalidad de esta medida.

Por el contrario, tanto Suiza como RU se han visto obligadas a establecer periodos transitorios más largos para que las agencias reguladoras y



los operadores económicos pudieran adaptar los dispositivos a las nuevas legislaciones nacionales. Es decir, estos países siguen aceptando PS con marcado CE y certificados emitidos por ON europeos, en Suiza permanentemente y en RU hasta el 30 de junio de 2023.

Es de esperar que conforme se vaya avanzando en la implementación del Reglamento en la UE, estos países tomen medidas de contingencia adicionales. El presente trabajo pone de manifiesto que serán necesarios nuevos estudios para abordar las medidas finales tomadas.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

Agradecemos a Nadia Chahboune su participación en la revisión del artículo aportando sus conocimientos y experiencia profesional al mismo.

## Bibliografía

1. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los Productos Sanitarios, por el que se modifican la directiva 2001/83/CE, el reglamento (CE) n.º 178/2002 y el reglamento (CE) n.º 1223/2009 y por el que se derogan las directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del consejo. Diario Oficial de la Unión Europea, n.º 117 (5 de abril de 2017).
2. Swiss Agency for Therapeutic Products. New regulations applicable to medical devices as of 26 may 2021. [página Web]. Fecha de creación 26/05/2021 [Fecha de consulta 20/07/2021]. Disponible en: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/neue-regulierug-mep-26-05-2021.html>
3. Federal Act on Medicinal Products and Medical Devices. Oficina Federal de la Sanidad Pública. Fecha de creación 15/12/2000 [Fecha de consulta 20/10/2021]. Disponible en: <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/en>
4. Comisión Europea. Commission publishes information notice on the status of the EU-Switzerland Mutual Recognition Agreement for Medical Devices. [página Web]. Fecha de creación 26/05/2021 [Fecha de consulta 28/06/2021]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP\\_21\\_2684](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_21_2684)
5. Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de octubre de 1998 sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Diario Oficial de la Unión Europea, n.º 331 (7 de diciembre de 1998).
6. Directiva 93/42/CEE del consejo, de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios. Diario Oficial de la Unión Europea, n.º 169 (12 de julio de 1993).
7. Directiva 90/385/CEE del consejo, de 20 de junio de 1990, relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros sobre los productos sanitarios implantables activos. Diario Oficial de la Unión Europea, n.º 189 (20 de julio de 1990).
8. Swiss Agency for Therapeutic Products. New regulations for clinical trials of medical devices. [página Web]. Fecha de creación 2021 [Fecha de consulta 28/06/2021]. Disponible en: <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/medizin-und-forschung/forschung-am-menschen/regelungen-medizinprodukte.html>
9. Emergo. Placing medical devices on the swiss market after the EU MDR date of application. [página Web]. Fecha de creación 25/05/2021 [Fecha de consulta 18/07/2021]. Disponible en: <https://www.emergobyul.com/blog/2021/05/placing-medical-devices-swiss-market-after-eu-mdr-date-application>
10. Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los Productos Sanitarios para Diagnóstico In Vitro y por el que se derogan la directiva 98/79/CE y la decisión 2010/227/UE de la comisión. Diario Oficial de la Unión Europea, n.º 117 (5 de mayo de 2017).
11. Web oficial de la Unión Europea. La historia de la unión europea 1970-1979. [página Web]. Fecha de creación desconocida [Fecha de consulta 20/07/2021]. Disponible en: [https://europa.eu/european-union/about-eu/history/1970-1979/1973\\_es](https://europa.eu/european-union/about-eu/history/1970-1979/1973_es)
12. Parlamento Europeo. El Parlamento da luz verde al acuerdo UE-Reino Unido de comercio y cooperación. [página Web]. Fecha de creación 28/04/2021 [Fecha de consulta 23/07/2021]. Disponible en: <https://www.europarl.europa.eu/news/es/press-room/20210423IPRO2772/el-parlamento-da-luz-verde-al-acuerdo-ue-reino-unido-de-comercio-y-cooperacion>
13. Comisión Europea. Protocol on Ireland/Northern Ireland. [página Web]. Fecha de creación desconocida [Fecha de consulta 20/07/2021]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=ireland.main>
14. Versión consolidada del Tratado de la Unión Europea y del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea. Diario Oficial de la Unión Europea, n.º 326 (26 de diciembre de 2012).
15. Government UK. Medical devices: EU regulations for MDR and IVDR (Northern Ireland). [página Web]. Fecha de creación 29/04/2021 [Fecha de consulta 24/07/2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/medical-devices-eu-regulations-for-mdr-and-ivdr>
16. Swiss Agency for Therapeutic Products. Delegated acts of the European Commission based on the EU-MDR. [página Web]. Fecha de creación 28/07/2021 [Fecha de consulta 24/07/2021]. Disponible en: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices/regulation-of-medical-devices/anwendbare-rechtsakte-gemaess-eu-mdr.html>
17. Medical Devices Ordinance. Fedlex. Fecha de creación 26/05/2021 [Fecha de consulta 20/10/2021]. Disponible en: <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/552/en>
18. Swiss Agency for Therapeutic products. Information sheet obligations economic operators. [página Web]. Fecha de creación 13/08/2021 [Fecha de consulta 28/08/2021]. Disponible en: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices/market-access/pflichten-bevollmaechtigte.html>
19. Directorate-General for Health and Food Safety, European Commission. Notice to stakeholders: Status of the EU 'Switzerland Mutual Recognition Agreement (MRA) for Medical Devices. Fecha de creación 26/05/2021. [Fecha de consulta 28/08/2021]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-05/mdcg\\_eu-switzerland\\_mra\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-05/mdcg_eu-switzerland_mra_en_0.pdf)
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa AEMPS (PS/20/21): Información sobre productos sanitarios en base al acuerdo de reconocimiento mutuo (MRA) UE- Suiza. [página Web]. Fecha de creación 10/06/2021 [Fecha de consulta 20/07/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/productos-sanitarios/2021-productos-sanitarios/informacion-sobre-productos-sanitarios-en-base-al-acuerdo-de-reconocimiento-mutuo-mra-ue-suiza/>
21. Swiss Agency for Therapeutic Products. Notification of medical devices. [página Web]. Fecha de creación 07/06/2021 [Fecha de consulta 28/07/2021]. Disponible en: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices/market-access/meldung-medizinprodukten.html>
22. Comisión Europea. European Database on Medical Devices (Eudamed). [Base de datos en Internet]. [Fecha de actualización desconocida; 21/02/2022]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>
23. Swiss Agency for Therapeutic Products. Implementation of the new medical devices regulations. [página Web]. Fecha de creación 07/05/2020 [Fecha de consulta 17/08/2021]. Disponible en: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices/neue-eu-verordnungen-mdr-ivdr/umsetzung-mep-regulierung-update.html>
24. Swiss Agency for Therapeutic Products. Information sheet Swiss Authorized Representative. [página Web]. Fecha de creación 17/06/2021 [Fecha de consulta 17/08/2021]. Disponible en: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices/market-access/ch-rep.html>
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa AEMPS (PS 29/21). Ampliación del plazo de adecuación del etiquetado y las instrucciones de uso de productos sanitarios como consecuencia del MRA UE-Suiza. [página Web]. Fecha de creación 16/09/2021 [Fecha de consulta 20/09/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/productos-sanitarios/2021-productos-sanitarios/ampliacion-del-plazo-de-adecuacion-del-etiquetado-y-las-instrucciones-de-uso-de-productos-sanitarios-como-consecuencia-del-mra-ue-suiza/>

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay ningún conflicto de interés con otras personas o entidades.

## Aportación a la literatura científica

Este trabajo clarifica el nuevo escenario regulatorio entre la Unión Europea, Suiza y Reino Unido en el ámbito de los productos sanitarios. El cese del Acuerdo de Reconocimiento Mutuo con Suiza ha coincidido temporalmente con la entrada en vigor del nuevo Reglamento 745/2017 de productos sanitarios<sup>1</sup>. Además, desde enero de 2021 el Reino Unido ya no pertenece a la Unión Europea. Los operadores económicos tienen que adecuarse a los nuevos requisitos del Reglamento y de cada país en particular, sin que éstos estén claramente detallados en un documento oficial.

26. Helena Lacalle. Decomplix. [página Web]. Fecha de creación 18/06/2021 [Fecha de consulta 20/07/2021]. Disponible en: <https://decomplix.com/swiss-authorized-representatives-medical-device-manufacturers/>
27. Government UK. Regulating medical devices in the UK. [página Web]. Fecha de creación 31/12/2020 [Fecha de consulta 24/07/2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/regulating-medical-devices-in-the-uk>
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa AEMPS (PS/29/19); La AEMPS establece un plazo de adecuación del etiquetado y las instrucciones de uso de productos sanitarios como consecuencia de los cambios realizados por un posible Brexit. [página Web]. Fecha de creación 27/11/2019 [Fecha de consulta 20/07/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/productos-sanitarios/la-aemps-establece-un-plazo-de-adecuacion-del-etiquetado-y-las-instrucciones-de-uso-de-productos-sanitarios-como-consecuencia-de-los-cambios-realizados-por-un-posible-brexit/>
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa AEMPS (PS/20/2020); Ampliación del plazo de adecuación del etiquetado y las instrucciones de uso de productos sanitarios como consecuencia del Brexit. [página Web]. Fecha de creación 21/05/2020 [Fecha de consulta 20/07/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/productos-sanitarios/2020-productos-sanitarios/ampliacion-del-plazo-de-adecuacion-del-etiquetado-y-las-instrucciones-de-uso-de-productos-sanitarios-como-consecuencia-del-brexit/>
30. Sidley Austin. Memorandum – 2 July 2021 EU/EEA market access for “Swiss Legacy Devices” post abandonment of Swiss-EU MRA. [página Web]. Fecha de creación 2021 [Fecha de consulta 29/11/2021]. Disponible en: [https://www.swiss-medtech.ch/sites/default/files/2021-07/20210702\\_Sidley-Medtech%20Europe\\_Placing%20on%20the%20market%20of%20Swiss%20medical%20devices%20270107418\\_markedDD.pdf](https://www.swiss-medtech.ch/sites/default/files/2021-07/20210702_Sidley-Medtech%20Europe_Placing%20on%20the%20market%20of%20Swiss%20medical%20devices%20270107418_markedDD.pdf)



## REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

### New scenario in the field of medical devices in the European Union: Switzerland and the United Kingdom become third countries

#### Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países

Miriam Fraga-García<sup>1</sup>, Raquel Taléns-Visconti<sup>2</sup>, Amparo Nácher-Alonso<sup>2,3</sup>, Octavio Díez-Sales<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Healthcare Functional Area, Subdelegación del Gobierno de Valencia, Ministerio de Política Territorial y Función Pública, Valencia. Spain. <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Pharmaceutical Technology and Parasitology, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Valencia. Spain. <sup>3</sup>Instituto interuniversitario de investigación de reconocimiento molecular y desarrollo tecnológico (IDM), Universitat Politècnica de València, Universitat de València, Valencia. Spain.

#### Author of correspondence

Miriam Fraga García  
Calle Muelle de la Aduana, s/n  
46024 Valencia. Spain.

Email:  
f.garcia.miriam@gmail.com

Received 10 December 2021;  
Accepted 20 March 2022.  
Early Access date (06/25/2022).  
DOI: 10.7399/fh.13178

#### How to cite this paper

Fraga-García M, Taléns-Visconti R, Nácher-Alonso A, Díez-Sales O. New scenario in the field of medical devices in the European Union: Switzerland and the United Kingdom become third countries. *Farm Hosp.* 2022;46(4):244-50.

## Abstract

**Objective:** To compare the measures taken by the European Union, Switzerland and the United Kingdom to ensure the continuity of the medical devices market, complying with the requirements of Regulation 2017/745.

**Method:** To carry out this work, a review was made of the official websites of the European Commission, the Spanish Agency for Medicines and Health Products, the Swiss Agency for Therapeutic Products and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency of the United Kingdom. Bibliographic searches were also conducted on Pubmed and the internet (Google), using terms such as "withdrawal of the Mutual Recognition Agreement of Swiss European Union medical device conformity certificates, new UK medical device regulation", for a period extending from January 2020 to December 2021.

**Results:** As a result of the disappearance of the legal framework that supported free trade between Switzerland, the United Kingdom and the European Union, products that used to be unrestrictedly distributed in Europe have become imports having to comply with the relevant legal requirements. Distributors for their part have become importers, and declarations of conformity and CE certificates have lost their validity. Furthermore, notified bodies from Switzerland and the United Kingdom are no longer recognized by the European Commission. Switzerland, the United

## Resumen

**Objetivo:** Comparar las medidas que se han tomado por parte de la Unión Europea, Suiza y Reino Unido para mantener la continuidad de mercado cumpliendo con los requisitos regulatorios del Reglamento 745/2017 de Productos Sanitarios.

**Método:** Para realizar este trabajo se han revisado las webs oficiales de la Comisión Europea, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, la Swiss Agency for Therapeutic Products y la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency del Reino Unido y se han realizado búsquedas bibliográficas en PubMed y en internet (Google) con términos como "withdrawal Mutual Recognition Agreement of certificates of conformity European Union Switzerland medical devices, new regulation medical devices UK" y similares para un periodo comprendido entre enero de 2020 y diciembre de 2021.

**Resultados:** Como resultado del cese del marco legal que sostenía el libre comercio entre Suiza y Reino Unido de la Unión Europea, la distribución de productos sanitarios se ha convertido en una importación, teniendo que cumplir con los requisitos legales pertinentes. Los distribuidores han pasado a ser importadores, y las declaraciones de conformidad y certificados de Conformidad Europea han perdido su validez. Además, los Organismos Notificados ya no son reconocidos por la Comisión Euro-

## KEYWORDS

Medical device; Mutual Recognition Agreement; Switzerland; The United Kingdom; Northern Ireland; Regulation.

## PALABRAS CLAVE

Producto sanitario; Acuerdo de Reconocimiento Mutuo; Suiza; Reino Unido; Irlanda del Norte; Reglamento.



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

Kingdom and the European Union have had to grant grace periods to allow regulatory agencies and economic operators to adapt to the new situation.

**Conclusions:** The transition period toward the new economic scenario has not yet ended. Both Switzerland and the United Kingdom have had to take stronger measures than the EU to adapt to the changes. Both Switzerland and the United Kingdom are expected to finally incorporate the requirements of the new Regulation in their internal legal systems.

## Introduction

Since 2017, the European regulation on medical devices (MD) is Regulation 2017/745 on PS<sup>1</sup>, hereinafter "Regulation". In 2002, the Swiss legislation on medical devices (MDs) was brought into line with the European legislation with the enactment of the Medical Device Ordinance (MedDO)<sup>2</sup> and the Federal Act on Medicinal Products and Medical Devices<sup>3</sup>. The equivalence was made possible by the European Union (EU)-Switzerland Mutual Recognition Agreement (MRA) on MD<sup>4</sup>. The legal basis for this MRA is to be found in the EU directives on MDs<sup>5,7</sup>. However, the equivalence came to an end on 26 May 2021 with the entry into force of Regulation 2017/745 on MDs<sup>1</sup>, henceforth *the Regulation*, which replaced Directive 93/42 on MDs<sup>6</sup> and Directive 90/385 on Active Implantable Medical Devices (AIMDs)<sup>7</sup>.

Consequently, and as a contingency measure, on 19 May the Swiss Federal Council commissioned a thorough overhaul of the MedDO, introduced supplementary provisions, and enacted new rules for the performance of clinical trials with MDs<sup>8</sup>.

Both the EU and Switzerland have prepared a new MRA on MDs, which has been completed and stands ready to be signed. However, the EU has tied the conclusion of the new MRA to the advancement of the negotiations underway on a new institutional framework agreement<sup>9</sup>.

As far as *In Vitro* Diagnostic Medical Devices (IVDMDs) are concerned, no additional legislation is required from Switzerland while the European Directive remains in force<sup>5</sup>. This will change when the new IVDMD Regulation (2017/746) is enforced on 26 May 2022<sup>10</sup>.

The situation of the United Kingdom (UK), made up of Great Britain (Scotland, England and Wales) and Northern Ireland (NI), is different as, unlike Switzerland, it used to be a member of the EU, which it joined on 1 January 1973<sup>11</sup>.

As a result of the referendum held on 23 June 2016, where UK citizens voted to leave the EU, the British government invoked article 50 of the Lisbon Treaty, informing the European Commission (EC) of its wish to abandon the EU on 29 March 2017. This triggered the so-called Brexit (Britain - exit) process. On 24 December 2020, the EU and the UK concluded a Trade and Cooperation Agreement, aimed at defining the future relations between both parties. This agreement came into force on 1 May 2021<sup>12</sup>. Until then, the UK had followed the European regulations in the realm of MDs, but the new regulations -enacted following the UK transition period- have not been implemented in Britain.

A key point in the EU-UK Withdrawal Agreement was the Northern Ireland Protocol<sup>13</sup>, designed to avoid the creation of a physical border separating NI from the Republic of Ireland but ensuring at the same time the preservation of the EU Single Market<sup>14</sup>. By virtue of this Protocol, certain products -including MDs- must comply with the legislation of both the EU and the UK beyond the transition period<sup>15</sup>.

The purpose of this article was to compare the measures adopted by the EU, Switzerland and the UK to preserve market continuity while complying with the requirements of the Regulation.

## Methods

To carry out the present study, a review was carried out of the official websites of the EC, the Spanish Agency for Medicines and Medical Products (AEMPS), the Swiss Regulatory Agency for Medicines and Health Products (Swissmedic) and the UK's Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). A search was also performed in Pubmed for MRAs relative to MDs in Switzerland and the UK, which did not yield any results. Searches were also conducted on the internet (Google), for texts written both in English and in Spanish, using MeSH terms such as "Mutual

Recognition Agreement medical devices Switzerland", "Mutual Recognition Agreement medical devices UK", "Northern Ireland Protocol medical devices" during the period extending from January 2021 to December 2021. Texts had to come from the websites of notified bodies (NBs) and regulatory agencies.

**Conclusions:** El periodo de transición para la adaptación al nuevo escenario económico todavía no ha concluido. Además, el Reglamento acaba de entrar plenamente en vigor, por lo que se creará normativa de desarrollo que deberá implementarse también en estos países. Por tanto, será necesaria una nueva reglamentación que permita abordar estos aspectos.

Recognition Agreement medical devices Switzerland", "Mutual Recognition Agreement medical devices UK", "Northern Ireland Protocol medical devices" during the period extending from January 2021 to December 2021. Texts had to come from the websites of notified bodies (NBs) and regulatory agencies.

## Results

The information obtained was classified into country-specific sections and under various headings to facilitate comparisons.

### European Union - Switzerland

Ever since the MRA<sup>4</sup> with that country ceased to apply on 26 May 2021, the EU has regarded Switzerland as a third country in its trade relations with respect to MDs. The Swiss regulatory framework is currently based on a revised MedDO and on the supplementary measures adopted on 19 May 2021 by the Swiss Federal Council together with a new set of rules governing the performance of clinical trials with MDs (CTO MedDO)<sup>8</sup>. Both modifications came into effect on 26 May 2021<sup>2</sup>. In addition, by virtue of article 82.3 of the Federal Act on Medicinal Products and Medical Devices, the Swiss Federal Council may enforce the EC's measures with respect to the Regulation<sup>1</sup> in Switzerland provided that the CE's implementing and delegated acts are directly applicable<sup>16</sup>.

#### Requirements for manufacturers and Authorized Representatives

From 26 May 2021, EU manufacturers wishing to introduce or put into service a MD in Switzerland must avail themselves of an importer and appoint a Swiss authorized representative (CH-REP). According to Annex I of the MedDO, a CH-REP is required for all MDs, including custom-made MDs, kits and systems, as well as for those MDs without a medical purpose.

Economic operators (manufacturers, importers and CH-REPs) must register with Swissmedic within three months from introducing a product into the Swiss market. Once registered, operators are assigned a single registration number (Swiss Single Registration Number, CHRN)<sup>17</sup>, which is the equivalent to the EU's Single Registration Number (SRN). Manufacturers are allowed the following grace periods for appointing a CH-REP<sup>9</sup>:

- For class III devices, implantable class IIb devices and active implantable devices, until 31 December 2021.
- For non-implantable class IIb devices and for class IIa MDs, until 31 March 2022.
- For class I devices, until 31 July 2022.
- For kits and systems, until 31 July 2022.

These grace periods are also applicable to Iceland and Norway, but not to Liechtenstein given the existence of a customs treaty between Liechtenstein and Switzerland<sup>18</sup>. These periods are not applicable to importers<sup>9</sup>.

Table 1 summarizes the main differences between the various kinds of certification.

In turn, manufacturers from Switzerland or from third countries who have a CH-REP must appoint an authorized representative in the EU (EC-REP)<sup>19</sup>. The new data must be reflected in the EU Declaration of Conformity<sup>20</sup>. Also, from 26 May 2021 distributors will need an import license to carry out these commercial transactions.

#### Registration of MDs

In Switzerland, manufacturers of custom-made, repacked or relabeled MDs, class I MD, or formerly belonging to class I and reclassified under the

**Table 1.** Characteristics of the different medical devices evaluation procedures

MD type	Required documentation	Conformity assessment procedure
<b>Class I</b>	DC	Manufacturer self-certification
<b>Class IIa</b>		1. Full quality assurance system 2. DC + CE verification 3. DC + QA (production) 4. DC + QA (product)
<b>Class IIb</b>	DC + CE certificate in accordance with assessment procedure	1. Full quality assurance system 2. EC-type examination + CE verification 3. EC-type examination + QAS (production) EC-type examination + QAS (product)
<b>Class III</b>		1. Full quality assurance system + EC-design examination 2. EC-type examination + CE verification 3. EC-type examination + QAS (production)
<b>IVDMD (ex list A or B)</b>	DC	Manufacturer self-certification
<b>List A IVDMD</b>	DC + CE certificate in accordance with assessment procedure	1. Full quality assurance system + EC-design examination and batch verification 2. EC-type examination + QAS (product) and batch verification
<b>List B IVDMD</b>	DC + CE certificate in accordance with assessment procedure	1. Full quality assurance system 2. EC-type examination + CE verification 3. EC-type examination + QAS (production)

DC: declaration of conformity; IVDMD: in vitro diagnostic medical device; MD: medical devices; QAS: quality assurance system.

new Regulation, have since July 2020 been under the obligation to file a report with Swissmedic<sup>21</sup>.

In the EU, MDs have so far been registered in the databases of the different member states. An EU-wide database called the *European Database on Medical Devices* (EUDAMED3)<sup>22</sup> is being put together but has not been finalized. This new EU-wide database for MDs will improve the transparency and consistency of the information on MDs. It will comprise six modules covering actor registration, unique device identification (UDI) and device registration, notified bodies and certificates, clinical investigations and performance studies, post-authorization vigilance and market surveillance. The database will store the information required to ensure appropriate market control and an efficient EU-wide surveillance system. At present, all notifications in Spain must be made on the CCPS (*Comunicación de Comercialización de Productos Sanitarios*) application.

#### Labeling and conformity marking

In Switzerland, labeling and instructions of use must be printed in the country's three official languages (German, French and Italian)<sup>17</sup>. The Swiss conformity marking "MD" must appear on the label, although the CE mark is also allowed<sup>17,23</sup>.

The CH-REP's name must be printed on the outside of the product's package together with the "CH-REP" symbol. Nevertheless, in accordance with an informative note issued by Swissmedic, the CH-REP's name need not appear on the product itself, the user instructions or the other documents accompanying the product<sup>24</sup>.

In the EU, the Notice to Stakeholders issued by the EC on 26 May 2021<sup>19</sup> contained a reminder of the obligation to register MDs and of the labeling norms applicable to Swiss MDs. In Spain, the AEMPS issued an informative notice (Nota PS 20/21), where it set the 30th of September of 2021 as the deadline to update all MD labels and user instructions with the new EC-REP or NB<sup>20</sup>. The deadline has been extended to 30 September 2022 (Nota PS 29/21)<sup>25</sup>.

#### Notified Bodies and Certificates of Conformity

All certificates issued before 25 May 2017 will remain valid until their expiry or until 26 May 2022 at the latest. Certificates issued from 25 May 2017 under the previous legislation will remain valid until their expiry date or until 26 May 2024 at the latest<sup>7</sup>.

CE certificates granted to Swiss NBs ceased to be valid on 26 May 2021<sup>19</sup> as the EU does not recognize them anymore. Declarations of conformity must contain the details of the new EC-REP and certificate number.

#### Legacy Medical Devices

MDs known as "legacy devices" are those that were introduced into the market in compliance with the existing directives<sup>6,7</sup> prior to the entry into force of the Regulation and which can still be legally marketed. This peculiar situation is contemplated in article 120 of the Regulation<sup>6,7</sup>. Such MDs are:

- Class I MDs with a declaration of conformity issued before 26 May 2021 which are required to have a certificate under the new Regulation (e.g., disposable instruments or MDs that have been reclassified by the Regulation).
- MDs with a valid CE certificate under the previous regulations.

These legacy products can remain in the Swiss market after 26 May 2021 until their certificate expires, but not beyond 26 May 2024 (they may however be distributed until 26 May 2025). They must comply with the provisions of the MD and the AMID Directives and can only be marketed provided that their design or purpose have not been altered<sup>26</sup>.

As regards the EU, "legacy devices" are MDs whose manufacturer or authorized representative is Swiss or possesses a certificate of conformity issued by a Swiss NB. According to the EC's Notice to Stakeholders of 26 May 2021<sup>19</sup>, these MDs cannot remain in the European market.

#### European Union – United Kingdom

The UK is made up by Great Britain and NI. The situation of each region will be analyzed separately.

##### Situation in Great Britain

Currently, the UK regulation in this realm is based on the three old MD Directives<sup>5,7</sup>, the provisions of which were transposed into UK law as the UK MDR 2002<sup>27</sup>.

- Requirements for manufacturers and Authorized Representatives

Manufacturers wishing to sell a MD in the English market must register with the UK's MHRA and appoint a responsible person in the UK (UKRP). Importers and distributors need not appoint a UKRP as they can act in that capacity themselves. When an importer is not the UKRP, he must inform the UKRP about his wish to import MDs and the UKRP must in turn notify who their MD importers are to the MHRA<sup>27</sup>.

In the EU, UK manufacturers must meet the same requirements as Swiss manufacturers and those with a CH-REP.



– Registration of MDs

All MDs, IVDMDs and custom-made MDs must be registered with the MHRA before they can be introduced into the market. MDs already registered with the MHRA need not be registered again (NI manufacturers)<sup>27</sup>. The MHRA has established certain grace periods for the registration of MDs<sup>27</sup>:

- a) AIMDs, class III MDs, implantable class IIb MDs and IVDMDs on list A must be registered from 1 May 2021.
- b) Non-implantable class IIb MDs class IIIa MDs, IVDMDs on list B, and self-diagnosis MDs must be registered from 1 September 2021.
- c) Class I MDs and general IVDMDs (currently exempted from registration) must be registered from 1 January 2022.
- d) Manufacturers of class I MDs, custom-made MDs and general IVDMDs which had to be registered prior to 1 January 2021 must still comply with all registration formalities.

UK manufacturers must comply with the same formalities in the EU as Swiss manufacturers or those with a CH-REP.

– Labeling and conformity marking

MDs must bear the CE or the UKCA (UK Conformity Assessed) mark, depending on the legislation governing the relevant certificates, and the identifier of the NB or UK Conformity Assessment Body (UKCABs), when applicable<sup>27</sup>.

Class I MDs and general IVDMDs must be self-certified with the UKCA mark, which will be voluntary until 30 June 2023 and compulsory thereafter<sup>27</sup>.

MDs may bear both markings (UKCA and CE) even after that date, but the name and address of the UKRP must appear next to the UKCA mark (even in the case of MDs with dual marking)<sup>27</sup>.

It must be noted, however, that the UKCA marking is not valid in the EU or in NI, where the CE marking (or the UKNI-CE marking in IN) is required<sup>27</sup>. In Spain, the AEMPS initially gave manufacturers until 30 June 2020 to adapt the labeling and user instructions of their MDs<sup>28</sup>. Due to implementation difficulties, the deadline was extended until 25 May 2021<sup>29</sup>.

– Notified Bodies and Certificates of Conformity

By virtue of UK MDR 2022, the MHRA may appoint an UKCAB for the conduction of conformity assessments for Great Britain, but not assessments related to the CE mark. The exception to this rule is the “UKNI-CE” marking for IN, which is only valid in that region<sup>27</sup>. The MHRA has automatically converted all the old NBs into UKCABs<sup>27</sup>.

In addition, the UK government has created a new database, “UK Market Conformity Assessment Bodies”, to replace the EU’s NANDO database<sup>27</sup>.

Regarding the CE certificates issued by an EU-accredited NB, those included in the NANDO database, they will be valid until 30 June 2023<sup>27</sup>. The EU has not recognized UK NBs since 26 May 2021.

**Northern Ireland**

By virtue of the Northern Ireland Protocol, the requirements to market MDs in NI are different from those imposed by Great Britain. Due to the particular geographical situation of NI, both the UK and the EU regulations are applicable there.

– Requirements for manufacturers and Authorized Representatives

Manufacturers and authorized representatives based in the EU/EEA must appoint a single UKRP for dealing with MDs to be marketed in NI. Appointing a UKRP is not required if the manufacturer is based in Great Britain or NI, or if they have a Northern Ireland-based Authorised Representative (NIAR). Nor is it necessary if they market general class I, custom-made or general IVDMDs that are registered with a competent EU authority.

Similarly, manufacturers from Great Britain wishing to introduce a MD in the NI market must appoint an EC-REP or a NIAR<sup>15</sup>. A single entity may act as both a NIAR and a UKRP.

In cases where a NI importer has appointed a NIAR or a UKRP, the importer must inform them of his intention to import the relevant MDs. The NIAR or UKRP must in turn provide the MHRA with a list of the importers they work for<sup>15</sup>.

NI-based manufacturers do not require an EC-REP to market their products in the EU. In cases where the MD requires to be assessed by a NB, the latter must be EU-based<sup>15</sup>. UK or third-country manufacturers may appoint an EC-REP in NI for the EU.

– Registration of MDs

Most general custom-made or general IVDMD marketed in NI must be registered with the MHRA. This will depend on where the manufacturer or the authorized representative is based, and on the class of MDs to be marketed. The same grace periods apply in NI as in the UK<sup>15</sup>.

If an NI-based authorized representative is appointed, the manufacturer must register all MD classes with the MHRA. However, if an EU-based authorized representative is appointed, all MD classes must be registered other than class I, custom-made or general IVDMD.

The EU does not impose additional requirements to those in the Regulation.

– Labeling and conformity marking

The UKCA marking is not valid in NI. In NI, all MDs requiring to be assessed by a third party must bear the UKNI mark in addition to the CE mark if the conformity assessment was performed by a UKCAB<sup>27</sup>. The UKNI mark is not valid on its own. If the assessment is performed by an EU-accredited NB, the MD will only bear the CE mark. This means that the UKNI mark will only accompany an MD if the product will be marketed in NI, it requires a conformity assessment and the latter was carried out by a UKCAB<sup>27</sup>.

The EU does not accept the UKNI marking, MDs intended for the EU market are required to bear only the CE mark<sup>27</sup>.

– Notified Bodies and Certificates of Conformity

The UK’s notification bodies may carry out conformity assessments only for the NI market, not for the EU market. To be valid, a CE mark on an MD intended for the NI or the EU market must have been assessed by an EU-approved NB.

The UK government has guaranteed that all NI MDs can be marketed in the UK. This means that MDs bearing NI’s conformity mark can be legally marketed in the whole of the UK territory even beyond 30 June 2023.

According to the EU regulation, Irish NBs must issue their certifications in compliance with the Regulation.

Table 2 summarizes the most important changes regarding the marketing of MDs in the EU, Switzerland and the UK after the entry into force of the new Regulation.

**Discussion**

The end of free MD trade between the EU and Switzerland and the UK has had a negative impact on both economic operators and patients. This article provides a comparison of the measures adopted at this time of great confusion, to comply with the newly introduced requirements governing the marketing of MDs in the EU, Switzerland and the UK after the entry into force of the Regulation.

The two main consequences of Switzerland and the UK becoming third countries are, on the one hand, the risk of supply shortages and, on the other, the need to create economic operator and MD registries as well as other infrastructures such as databases that allow these countries to control their internal market.

Given its size, the EU is at an advantage over Switzerland and the UK. EU authorities have immediately and unilaterally terminated the validity of CE certificates issued by NBs based in these countries, making it illegal to market Swiss and UK MDs. However, the opposite has not been possible.

Simultaneous loss of validity of CE certificates entails a significant additional workload for EU NBs and a delay in the issuance of new certificates. Companies that did not act in anticipation experienced a cessation of their trade relations until they managed to obtain the corresponding certificates and to update the technical documentation.

At the same time, according to Sidley Austin’s memorandum titled *EU/EEA Market Access for “Swiss Legacy” Devices post-abandonment of Swiss EU MRA*<sup>30</sup> “the Commission’s unilateral decision to cease application of the MRA, and the Commission’s purported retrospective withdrawal of mutual

**Table 2.** Main changes and measures adopted by the European Union, Switzerland and the United Kingdom

	Current legislation	Conformity marking	Authorized representative	Certificates	Labeling
<b>Switzerland</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Federal Act on Medicinal Products and Medical Devices</li> <li>- MedDO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The CE mark will be accepted beyond 26 May 2024</li> <li>- The MD mark has been created</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A CH-REP is required for non-Swiss manufacturers. Grace periods exist</li> <li>- An EC-REP is required for Swiss manufacturers</li> </ul>	<p>CE certificates:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Certificates issued before 25 May 2017 are valid until their expiry date but not beyond 26 May 2022</li> <li>- Certificates issued under directives implemented from 25 May 2017 will be valid until their expiry date but not beyond 26 May 2024</li> <li>- CE certificates issued by Swiss NBs are no longer valid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Labeling and user instructions must be printed in the country's three official languages</li> <li>- MD conformity marking. CE marking is allowed</li> <li>- The CH-REP's logo must be printed on the outside package</li> </ul>
<b>Great Britain</b>	<p>MD regulation of 2002 (UK MDR 2002)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The CE mark will be accepted until 30 June 2023, after which date a dual CE-UKCA marking will be allowed (CE-UKCA)</li> <li>- The UKCA mark will be compulsory in Great Britain from 1 July 2023. The UKCA mark is not recognized in the EU, the EEA or NI</li> </ul>	<p>A UKRP is required for manufacturers from outside Great Britain but not for importers or distributors. These are allowed to act as UKRPs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CE certificates will be valid until 30 June 2023. UK-issued CE certificates are no longer valid in the EU, EEA or NI. The UE does not recognize British NBs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CE mark valid until 30 June 2023. After that, the UKCA mark will have to be used. However, dual UKAR/UKRP marking will be allowed in certain cases</li> <li>- The name and address of the UKRP must be printed on the label next to the UKCA mark. A UKRP is not necessary for the CE mark</li> </ul>
<b>Northern Ireland</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Regulation 2017/245 on MDs</li> <li>- MD regulation of 2002 (UK MDR 2002)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CE mark is compulsory</li> <li>In addition, a UKNI mark is required for MDs certified by a UKCAB</li> <li>The UKCA is not recognized</li> <li>MDs with a UKNI mark are valid throughout the UK territory beyond 30 June 2023</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manufacturers based in the EU, the EEA or in a third country but having an EC-REP must appoint a single UKRP</li> <li>- Manufacturers based in Great Britain must appoint an authorized representative in the EU or NI</li> <li>- The same entity may act a NI-based authorized representative and as a UKRP</li> </ul>	<p>CE certificates remain valid</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The UKNI mark must be accompanied by the CE mark</li> <li>- The CE mark is required for self-certifications</li> <li>- The UKCA marking is not valid</li> </ul>

CH-REP: Authorized Representative in Switzerland; EC-REP: Authorized Representative in the European Union; EEA: European Economic Area; EU: European Union; MD: medical device; MedDO: Medical Device Ordinance; NB: notified body; NI: Northern Ireland; UK MDR 2002: UK Medical Device Regulation 2002; UK: United Kingdom; UKRP: UK Responsible Person.

recognition for Swiss Legacy Devices, as expressed in particular in the Notice to Stakeholders, are contrary to EU law, the MRA and WTO law<sup>30</sup>. Although this is a valid argument, it is inly applicable to legacy devices with CE certificates from non-Swiss NBs. To our knowledge, the EU has made no statement about these claims.

On the other hand, there is the need for Switzerland and the UK to create economic operator and MD registers that allow them appropriate control and surveillance of their internal market. Creation of these databases should be a priority for these countries, as should be the holding of negotiations conducive to gaining some measure of access to EUDA-MED3, as both Switzerland and the UK are part of the European continent and any incident occurring in Europe could have direct consequences for the two countries.

It is to be expected that both Switzerland and the UK will adapt to the regulations by means of their internal legislation as any other decision would

mean imposing additional trade barriers, which would have a negative impact on their patients' health.

The importance of the present study is that it analyses in one single document the main regulatory changes introduced by the EU, Switzerland and the UK and the different transition periods they have granted to economic operators and regulatory agencies as a result of the regulatory divorce that occurred in the realm of MDs between the EU, Switzerland and the UK on 26 May 2021.

In short, although the reasons why UK and Switzerland decided to separate from the EU are different, both countries have been forced to adapt to the provisions of the Regulation to avoid more than likely supply shortages.

The EU has asserted its strength by immediately cancelling all CE certificates issued by Switzerland and the UK and demanding new certifications by EU-accredited NBs, albeit granting them a grace period. In the case of Switzerland, doubts exist regarding the lawfulness of this measure.

In turn, both Switzerland and the UK have been forced to establish longer transition periods to give regulatory agencies and economic operators enough time to adapt their MDs to the new national legislations. In practice, this means that these countries still accept MDs bearing a CE mark and certificates issued by EU-based NBs; acceptance will be permanent in Switzerland and will be terminate on 30 June 2023 in the UK.

As implementation of the EU Regulation progresses, these two countries are likely to adopt additional contingency measures. Further studies will be required to evaluate the impact of such measures.

## Funding

Without funding.

## Acknowledgements

We would like to thank Nadia Chahboune for her participation in the review of the article, contributing her knowledge and professional experience.

## Bibliography

1. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. Official Journal of the European Union L117 (5 April 2017)
2. Swiss Agency for Therapeutic Products. New regulations applicable to medical devices as of 26 may 2021. [Website]. Created on 26/05/2021 [Accessed on 20/07/2021]. Available at: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/neue-regulierug-mep-26-05-2021.html>
3. Federal Act on Medicinal Products and Medical Devices. The Federal Assembly of the Swiss Confederation. Created on 15/12/2000 [Accessed on 20/10/2021]. Available at: <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/en>
4. European Commission. Commission publishes information notice on the status of the EU-Switzerland Mutual Recognition Agreement for Medical Devices. [Website]. Created on 26/05/2021 [Accessed on 28/06/2021]. Available at: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP\\_21\\_2684](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_21_2684)
5. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on In Vitro Diagnostic Medical Devices. Official Journal of the European Union n° 331 (7 December 1998).
6. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. Official Journal of the European Union n° 169 (12 July 1993).
7. Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to Active Implantable Medical Devices. Official Journal of the European Union n° L189 (20 July 1990).
8. Swiss Agency for Therapeutic Products. New regulations for clinical trials of medical devices. [Website]. Created on 2021 [Accessed on 28/06/2021]. Available at: <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/medizin-und-forschung/forschung-am-menschen/regelungen-medizinprodukte.html>
9. Emergo. Placing medical devices on the swiss market after the EU MDR date of application. [Website]. Created on 25/05/2021 [Accessed on 18/07/2021]. Available at: <https://www.emergobyul.com/blog/2021/05/placing-medical-devices-swiss-market-after-eu-mdr-date-application>
10. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on In Vitro Diagnostic Medical Devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. Official Journal of the European Union L117/176 (5 April 2017)
11. European Union Website. History of the European Union 1970-79 [Website]. Created date unknown [Accessed on 20/07/2021]. Available at: [https://europa.eu/european-union/about-eu/history/1970-1979/1973\\_es](https://europa.eu/european-union/about-eu/history/1970-1979/1973_es)
12. European Parliament. Parliament formally approves EU-UK trade and cooperation agreement. [Website]. Created on 28/04/2021 [Accessed on 23/07/2021]. Available at: <https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20210423IPRO2772/parliament-formally-approves-eu-uk-trade-and-cooperation-agreement>
13. European Commission. Protocol on Ireland/Northern Ireland. [Website]. Created date unknown [Accessed on 20/07/2021]. Available at: <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=ireland.main>
14. Consolidated versions of the Treaty on European Union and the Treaty on the Functioning of the European Union. Official Journal of the European Union, n° 326 (26 December 2012).
15. Government UK. Medical Devices: EU regulations for MDR and IVDR (Northern Ireland). [Website]. Created on 29/04/2021 [Accessed on 24/07/2021]. Available at: <https://www.gov.uk/guidance/medical-devices-eu-regulations-for-mdr-and-ivdr>
16. Swiss Agency for Therapeutic Products. Delegated acts of the European Commission based on the EU-MDR. [Website]. Created on 28/07/2021 [Accessed on 24/07/2021]. Available at: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices/regulation-of-medical-devices/anwendbare-rechtsakte-gemaess-eu-mdr.html>
17. Medical Devices Ordinance. Fedlex. Created on 26/05/2021 [Accessed on 20/10/2021]. Available at: <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/552/en>
18. Swiss Agency for Therapeutic products. Information sheet obligations economic operators. [Website]. Created on 13/08/2021 [Accessed on 28/08/2021]. Available at: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices/market-access/pflichten-bevollmaechtigte.html>
19. Directorate-General for Health and Food Safety, European Commission. Notice to stakeholders: Status of the EU Switzerland Mutual Recognition Agreement (MRA) for Medical Devices. Created on 26/05/2021. [Accessed on 28/08/2021]. Available at: [https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-05/mdcg\\_eu-switzerland\\_mra\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-05/mdcg_eu-switzerland_mra_en_0.pdf)
20. Spanish Agency of Medicines and Medical Products. AEMPS Information Note (PS/20/21): Information on Medical Devices based on the EU-Swiss Mutual Recognition Agreement (MRA). [Website]. Created on 10/06/2021 [Accessed on 20/07/2021]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/productos-sanitarios/2021-productos-sanitarios/informacion-sobre-productos-sanitarios-en-base-al-acuerdo-de-reconocimiento-mutuo-mra-ue-suiza/>
21. Swiss Agency for Therapeutic Products. Notification of medical devices. [Website]. Created on 07/06/2021 [Accessed on 28/07/2021]. Available at: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices/market-access/meldung-medizinprodukten.html>
22. European Commission. European Database on Medical Devices (Eudamed). [Internet Database]. [unknown update date; 21/02/2022]. Available date: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>
23. Swiss Agency for Therapeutic Products. Implementation of the new medical devices regulations. [Website]. Created on 07/05/2020 [Accessed on 17/08/2021]. Available at: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices/neue-eu-verordnungen-mdr-ivdr/umsetzung-mep-regulierung-update.html>
24. Swiss Agency for Therapeutic Products. Information sheet Swiss Authorized Representative. [Website]. Created on 17/06/2021 [Accessed on 17/08/2021]. Available at: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medical-devices/market-access/ch-rep.html>
25. Spanish Agency of Medicines and Medical Products. AEMPS Informative Note (PS 29/21). Extension of the term of adequacy of the labeling and instructions for use of medical devices as a result of the EU-Switzerland MRA. [Website]. Created on 16/09/2021 [Accessed on 20/09/2021]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/productos-sanitarios/2021-productos-sanitarios/ampliacion-plazo-de-adequacion-del-etiquetado-y-las-instrucciones-de-uso-de-productos-sanitarios-como-consecuencia-del-mra-ue-suiza/>

## Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest with other persons or entities.

## Contribution to the scientific literature

This study is intended to shed light on the new regulatory framework governing trade relations between the European Union, Switzerland and the United Kingdom with respect to medical devices. The coming to an end of the Mutual Recognition Agreement with Switzerland has occurred simultaneously with the entry into force of new Regulation 2017/745 on medical devices. Moreover, since January 2021, the UK has not been a member of the European Union. Economic operators must adapt to the new requirements of the Regulation and of each individual country, even if such requirements are not clearly specified in any official document.

26. Helena Lacalle. Decomplix. [Website]. Created on 18/06/2021 [Accessed on 20/07/2021]. Available at: <https://decomplix.com/swiss-authorized-representatives-medical-device-manufacturers/>
27. Government UK. Regulating medical devices in the UK. [página Web]. Fecha de creación 31/12/2020 [Fecha de consulta 24/07/2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/regulating-medical-devices-in-the-uk>
28. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. AEMPS Informative Note (PS/29/19): The AEMPS establishes a term for the adaptation of the labeling and the instructions for use of medical devices as a consequence of the changes made by a possible Brexit. [Website]. Created on 27/11/2019 [Accessed on 20/07/2021]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/productossanitarios/la-aemps-establece-un-plazo-de-adequacion-del-etiquetado-y-las-instrucciones-de-uso-de-productos-sanitarios-como-consecuencia-de-los-cambios-realizados-por-un-possible-brexit/>
29. Spanish Agency of Medicines and Medical Products. AEMPS Informative Note (PS/20/2020): Extension of the term of adequacy of the labeling and instructions for use of medical devices as a result of Brexit. [Website]. Created on 21/05/2020 [Accessed on 20/07/2021]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/productossanitarios/2020-productossanitarios/ampliacion-del-plazo-de-adequacion-del-etiquetado-y-las-instrucciones-de-uso-de-productos-sanitarios-como-consecuencia-del-brexit/>
30. Sidley Austin. Memorandum – 2 July 2021 EU/EEA market access for “Swiss Legacy Devices” post abandonment of Swiss-EU MRA. [página Web]. Fecha de creación 2021 [Fecha de consulta 29/11/2021]. Disponible en: [https://www.swiss-medtech.ch/sites/default/files/2021-07/20210702\\_Sidley-Medtech%20Europe\\_Placing%20on%20the%20market%20of%20Swiss%20medical%20devices%20270107418\\_markedDD.pdf](https://www.swiss-medtech.ch/sites/default/files/2021-07/20210702_Sidley-Medtech%20Europe_Placing%20on%20the%20market%20of%20Swiss%20medical%20devices%20270107418_markedDD.pdf)



## ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

## Resultados de un programa de prácticas de farmacia en un hospital terciario de referencia

### Outcomes of a Pharmacy Internship Program at a Quaternary Care Hospital

Rania El-Lababidi, Fatima Osman

Department of Pharmacy Services, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos.

## Autor para correspondencia

Rania El-Lababidi  
Department of Pharmacy Services  
Cleveland Clinic Abu Dhabi  
PO box 112412, Abu Dabi  
Emiratos Árabes Unidos.

Correo electrónico:  
ellabar@clevelandclinicabudhabi.ae

Recibido el 8 de enero de 2022;  
aceptado el 10 de marzo de 2022.

Early Access date (05/03/2022).

DOI: 10.7399/fh.13200

## Cómo citar este trabajo

El-Lababidi R, Osman F. Resultados de un programa de prácticas de farmacia en un hospital terciario de referencia. Farm Hosp. 2022;46(4):251-5.

## Resumen

**Objetivo:** Diseñar, implementar y evaluar un programa de prácticas de farmacia dentro de un hospital que cumpliera con los requisitos formativos de los graduados en farmacia y les permitiera posteriormente acceder al examen de licencia para ejercer como farmacéuticos en los Emiratos Árabes Unidos.

**Método:** El programa de prácticas de farmacia fue diseñado como un programa de 6 meses, a tiempo completo, y enfocado a la adquisición de competencias. El desempeño de los participantes se evaluó minuciosamente mediante un método de evaluación continua mensual. Los participantes que completaron con éxito el programa podían presentarse al Examen del Departamento de Salud (examen de licencia) para obtener la licencia de farmacéutico. Se realizaron encuestas a los participantes del programa para evaluar su satisfacción general con el mismo.

**Resultados:** El programa ha capacitado a 53 participantes en los últimos 5 años. Todos los participantes completaron el programa de prácticas de 6 meses. De los 53 graduados que participaron, 45 completaron la encuesta sobre el programa de prácticas. Los participantes manifestaron una gran satisfacción con el formato y el contenido del programa.

**Conclusiones:** La estructura del programa de prácticas en farmacia hospitalaria fue un éxito en sus primeros 5 años de existencia y resultó ser viable y sostenible. El programa se consideró altamente beneficioso para el crecimiento profesional y personal de los participantes y les proporcionó las competencias y habilidades necesarias para incorporarse con éxito al mundo laboral.

## Abstract

**Objective:** To design, implement, and evaluate a Hospital-based Pharmacy Internship Program that meets the educational requirements of pharmacy graduates to register as competent pharmacists in the United Arab Emirates.

**Method:** The Pharmacy Internship Program was designed as a 6-month, full-time, competency-based program. Intern performance was assessed through monthly continuous evaluations. Interns who successfully completed the program were eligible to take the Department of Health Licensing Examination. Pharmacy intern surveys were collected to assess their overall satisfaction with the program.

**Results:** Over the previous 5 years, the program has trained 53 interns. All interns completed the 6-month training program. Of the 53 graduates, 45 completed the post-internship survey. Interns reported a high level of satisfaction with the program structure and content.

**Conclusions:** The Pharmacy Internship Program structure was successful in its first 5 years of implementation and was both feasible and sustainable. The program was viewed as highly beneficial for the professional and personal growth of pharmacy interns and provided them with the necessary competencies and skills to successfully enter the workforce.

## PALABRAS CLAVE

Farmacia; Programa de prácticas; Con base en el hospital.

## KEYWORDS

Pharmacy; Internship; Hospital-based.



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



## Introducción

El inicio de la formación en farmacia coincidió en los Emiratos Árabes Unidos (EAU) con la fundación del primer Colegio de Farmacia en 1992<sup>1</sup>. Desde entonces, el número de programas de farmacia en el país ha aumentado, y cuenta con ocho programas que ofrecen un Grado en Farmacia (BSc. Pharm) y tres programas que ofrecen el título de Doctor en Farmacia (PharmD)<sup>2</sup>. Además de los programas de grado, varias universidades ofrecen actualmente un programa de Máster de Farmacia Clínica, que proporciona a los estudiantes más experiencia con rotaciones y prácticas en el entorno hospitalario, así como formación sobre los métodos y principios de la investigación<sup>2</sup>. A pesar de este aumento del número de programas, la práctica de la farmacia hospitalaria está aún en evolución en los EAU<sup>3</sup>. Los planes de estudios de farmacia no están estandarizados, y la mayoría únicamente oferta un grado en farmacia de 4 o 5 años<sup>4</sup>. Las instituciones académicas sólo han empezado a ofrecer recientemente un programa de Doctorado en Farmacia (PharmD), con un enfoque que pretende integrar la formación práctica y profesional<sup>2</sup>. Por lo tanto, muchas instituciones carecen de suficiente experiencia para ofrecer formación práctica en farmacia hospitalaria, comunitaria y clínica, y la mayoría de los programas sólo ofrecen un número limitado de horas de práctica antes de la graduación<sup>4,5</sup>. En consecuencia, la posibilidad de los graduados en farmacia de realizar prácticas se ve afectada de forma negativa. Los resultados recientes han demostrado que los graduados en farmacia tienen menos probabilidad de estar preparados para la actividad profesional que los doctorados en farmacia<sup>6</sup>.

Para cerrar esta brecha y asegurar que los graduados en farmacia estén preparados para la práctica laboral, el Departamento de Salud de Abu Dabi (DOH) estableció un programa de postgrado de 6 meses, que puede completarse en el entorno comunitario u hospitalario<sup>7</sup>. Este programa de 6 meses requiere que se realicen prácticas en áreas específicas para asegurar que los graduados estén preparados para incorporarse al mundo laboral al finalizar el programa. Entre las áreas de práctica se incluyen operaciones de farmacia (recepción de recetas, revisión de recetas, dispensación), atención al paciente (entrevistas con el paciente, formación sobre la medicación, resolución de problemas de interacciones entre medicamentos), información sobre medicamentos, gestión administrativa (gestión de inventarios y gestión económica), seguridad y calidad de los medicamentos, legislación federal sobre farmacia y cuestiones relacionadas con las agencias de seguros. Una vez que los graduados completan este período de prácticas, pueden presentarse al examen del Departamento de Salud (LE) y obtener la licencia para ejercer como farmacéutico en Abu Dabi (EAU). Describimos nuestra experiencia con la implantación de un programa de prácticas de farmacia en los EAU y describimos los resultados del programa.

## Métodos

El programa de prácticas de farmacia se implementó en un centro de referencia en atención terciaria con múltiples especialidades. Se trata de una filial en Abu Dabi de una institución de renombre con sede en Estados Unidos. Este centro es un hospital de 360 camas con tecnología de vanguardia y acreditado por la Joint Commission International (JCI), clasificado como hospital Magnet y con certificación de nivel 7 de la Healthcare Information and Management Systems Society (HIMSS). La institución también es el único Consejo de Acreditación de Formación Farmacéutica (ACPE, por las siglas en inglés) en el país y actualmente ofrece un programa de residencia farmacéutica de postgrado de 1 año (PGY1) plenamente acreditado por la Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema Sanitario (ASHP). El departamento también acoge a estudiantes de farmacia en varias etapas de su carrera, ofreciendo prácticas a estudiantes de farmacia, programas de observación clínica y programas de observación de investigación para estudiantes de farmacia de grado y postgrado.

## Diseño y estructura del programa

Las competencias básicas cubiertas durante el período de prácticas corresponden con las competencias necesarias en el nivel de entrada del programa Hospital/Health-Systems Pharmacy Practice (Práctica de Farmacia Hospitalaria o Sistemas Sanitarios) requeridas por la ASHP y la ACPE, con las competencias del nivel de entrada del programa de Práctica de Atención Ambulatoria requeridas por la ASHP, y las competencias del nivel

de entrada para Práctica de Farmacia Comunitaria, establecidas conjuntamente por el Grupo de Trabajo NCPA-ACPE y la Fundación NACDS<sup>8-10</sup>.

El programa se estructuró para proporcionar experiencia clínica y operativa de la práctica farmacéutica. Alrededor del 60% del programa de prácticas se dedicó a adquirir habilidades técnicas, a funciones de distribución y a las directrices de uso de los medicamentos. Las áreas cubiertas por el programa incluían: medicación segura en el sistema de distribución de medicamentos, servicios de formulación estéril, distribución de medicamentos controlada y políticas de gestión y uso de medicamentos.

Alrededor del 40% del programa se dedicó a la práctica clínica. Los participantes tuvieron que completar cinco rotaciones básicas durante el programa de prácticas, que incluían los siguientes aspectos: seguridad y calidad de la medicación, automatización e informática, práctica de la farmacia en pacientes hospitalizados, práctica de la farmacia por departamentos y práctica de la farmacia ambulatoria. La última rotación del programa fue una rotación optativa en la que los participantes podían elegir entre una variedad de áreas de especialidad de farmacia que incluían, entre otras, farmacoterapia en trasplantes, cardiología, enfermedades infecciosas, cuidados críticos, nefrología, medicina de emergencia y endocrinología. Los participantes también tuvieron que realizar otras tareas tales como la presentación de casos clínicos, presentación y participación en coloquios sobre artículos especializados, así como la asistencia a sesiones anatómicas y a seminarios de formación continua.

Al comienzo del programa, todos los participantes recibieron orientación sobre los requisitos y la estructura del programa y se les proporcionaron detalles sobre la experiencia de aprendizaje en cada área en las que realizarían rotaciones, las competencias adquiridas en la rotación, los proyectos a completar, el material de lectura y la forma de evaluación. Los participantes tenían que completar una autoevaluación después de cada rotación y los instructores realizaban una evaluación al final de la misma. Los participantes también tuvieron que evaluar a los instructores al final de cada rotación, lo que proporcionó una valoración continua del programa para garantizar la calidad de la formación. Los participantes tuvieron que asistir 40 horas a la semana, en un horario comprendido entre las 8:00 a.m. y las 5:00 p.m. de domingo a jueves. Aunque el programa se ofreció inicialmente de forma gratuita a los participantes, con el tiempo se comenzó a cobrar una cuota nominal a los nuevos participantes para cubrir los costes operativos.

La tabla 1 ofrece un resumen de las actividades en las que participaron los estudiantes durante el período de formación. Dado que los participantes no tenían licencia para ejercer, no podían dispensar medicamentos. Tenían acceso a la historia clínica electrónica de la institución, aunque se limitó a las funciones que los estudiantes de farmacia están autorizados a realizar según lo estipulado por la normativa sanitaria.

Los participantes también tuvieron que completar un proyecto independiente (es decir, una evaluación del uso de medicamentos o un proyecto de investigación). Teniendo en cuenta el tema de interés, se asignó un asesor de investigación para guiar el desarrollo de la investigación, el protocolo de investigación y su aprobación por parte del comité ético, la recopilación y el análisis de los datos, y la redacción de un resumen o un manuscrito aceptable para su publicación.

Los instructores designados para formar a los participantes debían cumplir los criterios de idoneidad del departamento. Además, se llevaba a cabo una revisión anual del portafolio de desarrollo profesional de los instructores para garantizar que los criterios de idoneidad seguían vigentes ante de renovar el nombramiento. A los instructores se le ofrecían periódicamente seminarios de formación continua acreditados.

## Idoneidad y selección de los participantes

El programa estaba abierto a estudiantes con un grado en farmacia o un doctorado en farmacia. La solicitud de ingreso se abría en diciembre o junio de cada año y la formación comenzaba cada año en marzo y septiembre con dos grupos. Antes de ser aceptados, los candidatos eran entrevistados por los instructores de farmacia y el equipo de dirección de farmacia para evaluar su idoneidad. El programa de prácticas de farmacia se ofreció en 2017 y en ese mismo año se crearon los primeros grupos con 3 participantes cada uno. El programa se inició con entre 8 y 12 participantes por año, pero creció rápidamente, con nuevas inscripciones de 15 a 20 participantes por año.

Al final del programa, los participantes recibieron una encuesta electrónica para evaluar la calidad del programa y se les solicitó su opinión sobre

**Tabla 1.** Ejemplos de actividades diarias realizadas por los participantes en el programa de prácticas en distintas áreas del departamento de farmacia

Servicios de farmacia para pacientes hospitalizados y dept. de especialidades clínicas	Servicios de farmacia ambulatoria	Servicios de farmacoterapia
Códigos de barra de los medicamentos	Preparación de medicamentos para dispensación	Revisión de los perfiles de medicación de los pacientes para optimizar la terapia
Invasado de medicamentos	Recepción de las recetas procedentes de pacientes	Participación en visitas multidisciplinares con los profesionales sanitarios
Reposición de los armarios de dispensación de medicamentos automática (bajo supervisión)	Facilitar la autorización de medicamentos por parte de las compañías aseguradoras	Sugerir cambios en el tratamiento farmacológico al instructor basados en un examen del perfil del paciente
Recogida de los historiales de medicación de los pacientes (bajo supervisión)	Facilitar el proceso de entrega de la medicación (recibir llamadas, iniciar el proceso de dispensación de la medicación para reponerla)	Preparación de notas de consulta (bajo supervisión)
Examinar los perfiles de medicación de los pacientes para optimizar la terapia		Preparación de respuestas a las solicitudes de información sobre medicamentos
Participación en visitas multidisciplinares con otros profesionales sanitarios		

áreas de mejora. La encuesta era voluntaria y las respuestas anónimas. Una vez finalizado el programa, los participantes podían presentarse al LE y, si lo aprobaban, obtener su licencia para ejercer.

## Resultados

Durante un período de 5 años fueron aceptados en el programa 53 estudiantes de farmacia procedentes de varias facultades de los EAU. Todos los participantes finalizaron el programa de formación de 6 meses y ninguno abandonó o fue expulsado del mismo. En total, 43 (81%) participantes participaron en proyectos de investigación y 10 (19%) en un proyecto de evaluación del uso de medicamentos. Los participantes se convirtieron rápidamente en una parte integral de las operaciones de farmacia del centro, cubriendo 0,5 del equivalente a tiempo completo (ETC) de un técnico de farmacia en el entorno ambulatorio y 0,5 ETC de un técnico de farmacia en el entorno hospitalario. Desde que terminaron el

programa, el 19% (10/53) de los participantes continuaron trabajando en el departamento de farmacia, el 40% (21/53) están ejerciendo actualmente en hospitales/instituciones sanitarias, el 8% (4/53) iniciaron formación de postgrado de residencia en farmacia y el 9% (5/53) están cursando estudios superiores (máster o doctorado).

La tabla 2 muestra los resultados de la encuesta tras las prácticas. La encuesta fue cumplimentada por el 85% (45/53) de los participantes y en general revela un elevado nivel de satisfacción con el programa. La puntuación media ponderada fue de 4,6 en una escala de 1 a 5. En total, el 98% y el 100% de los participantes estuvieron muy de acuerdo o de acuerdo con los ítems "disposición a volver a trabajar para la organización" y "recomendar la organización a otros colegas", respectivamente. Estos resultados muestran que los participantes consideraron que el entorno de aprendizaje y el desarrollo profesional fueron positivos durante el período de formación. Además, el 89% (40/45) de los participantes consideraron que estaban bien preparados para incorporarse al programa de prácticas de farmacia.

**Tabla 2.** Resumen de los resultados de la encuesta realizada al final del programa de prácticas Percepción del Programa de prácticas en farmacia

Declaración	De acuerdo o muy de acuerdo (%)	Neutro (%)	Desacuerdo o muy desacuerdo (%)	Nivel medio de acuerdo* (n = 45)
La orientación en el Departamento de Farmacia fue óptima	95,6	0,0	4,4	4,8
Estoy satisfecho con la estructura general y el diseño del programa de prácticas en farmacia	93,3	2,2	4,4	4,6
Sabía lo que se esperaba de mí en cada rotación	95,6	4,4	0,0	4,8
Había recursos adecuados para realizar los proyectos	95,6	0,0	4,4	4,8
Los instructores tenían buenos conocimientos y recursos	97,8	0,0	2,2	4,9
Los instructores aportaron una descripción clara de la experiencia formativa	91,0	6,7	2,2	4,5
Recibí información periódicamente sobre mi progreso y habilidades	95,6	2,2	2,2	4,8
Se hizo un esfuerzo para que en esta experiencia yo aprendiese	95,6	0,0	4,4	4,8
Los instructores me asignaron niveles de responsabilidad acordes con mis capacidades	86,6	8,9	4,4	4,3
Los instructores fueron respetuosos de los días y horarios de trabajo acordados	95,6	2,2	2,2	4,8
Esta experiencia me ayudó a alcanzar mis objetivos profesionales	95,5	0,0	4,4	4,8
Se ofrecieron oportunidades para desarrollar mis habilidades de comunicación	95,5	0,0	4,4	4,8
Se ofrecieron oportunidades para desarrollar mis habilidades interpersonales	95,5	0,0	4,4	4,8
Se ofrecieron oportunidades para desarrollar mis habilidades para resolver problemas	93,2	2,2	4,4	4,7
Esta experiencia me ayudó a prepararme para la vida laboral	98,0	0,0	2,0	4,9

\*Puntuaciones medias en la escala de Likert (1 = muy en desacuerdo, 2 = en desacuerdo, 3 = neutral, 4 = de acuerdo, 5 = muy de acuerdo). Los resultados están expresados como medias ponderadas de todos los cohortes.

Asimismo, el 51% (23/45) consideraron que un mayor enfoque sobre la práctica clínica de farmacia, y sobre las competencias humanas (como la comunicación, la gestión del estrés y la gestión del tiempo) durante la formación de grado los hubiera preparado mejor para unirse a un programa de prácticas en farmacia. Los estudiantes en prácticas proporcionaron excelentes comentarios sobre el diseño y la estructura del programa, así como información sobre áreas que se podrían mejorar. Dicha información se utilizó para mejorar el programa de forma progresiva. Algunos de los cambios implementados tras las encuestas fueron la adición de otras rotaciones de prácticas: automatización e informática (obligatoria), gestión financiera/inventario de farmacia (optativa) y apoyo de farmacia a las distintas especialidades clínicas. Otra área de mejora señalada se refiere a las restricciones impuestas a los participantes para realizar determinadas funciones de forma independiente, como la verificación de los órdenes de medicación, la dispensación de medicamentos a los pacientes, el asesoramiento a los pacientes y la realización de consultas farmacoterapéuticas.

## Discusión

Este artículo describe nuestra experiencia en la implantación de un programa de prácticas de farmacia en un centro terciario de referencia de 2017 a la actualidad (5 años). El programa formó a 53 participantes que posteriormente realizaron programas de postgrado de residencia farmacéutica, formación farmacéutica de postgrado (doctorado o máster) o práctica farmacéutica en el sistema de atención sanitaria. En total, el 19% (10/53) de los participantes pasaron a formar parte de nuestro centro, lo que indica la calidad de la formación que recibieron y su deseo de seguir trabajando en nuestra organización.

A diferencia de otros programas de prácticas de farmacia, que se realizan durante el año académico del estudiante, nuestro programa es único porque la formación se realizó después de la graduación, lo que permitió a los participantes dedicarse por completo a esta experiencia formativa<sup>1,12</sup>. Este enfoque también proporcionó más flexibilidad a la hora de ayudar a los participantes a mejorar con el tiempo y participar en proyectos de investigación durante los 6 meses de duración del programa. Este beneficio no hubiera sido posible si el programa tuviera otro formato.

Uno de los componentes clave de nuestro programa es la experiencia que aporta la realización de una labor investigadora. Muchos participantes han publicado o presentado sus proyectos de investigación en congresos nacionales e internacionales. Además de la experiencia en la atención directa al paciente, creemos que la experiencia investigadora permite a los futuros profesionales estar más preparados para incorporarse a los programas de postgrado de residencia en farmacia. Aunque no hemos evaluado la actitud de los graduados en relación con este aspecto, el 8% (4/53) de los participantes siguieron programas de postgrado de residencia en farmacia, lo cual es un resultado alentador.

Otro punto fuerte del programa es la presencia de instructores muy cualificados. Todos ellos cumplen con los criterios descritos en las normas de acreditación para residencia de la ASHP<sup>13</sup>. Estas requieren que para mantener su puesto, los instructores demuestren un desarrollo profesional continuo. Los portafolios de desarrollo de los instructores se mantienen en nuestra institución y se actualizan cada 2 años. Estos portafolios deben actualizarse y los instructores deben asistir a seminarios obligatorios de desarrollo para ser renovados en su puesto.

## Bibliografía

1. Dubai Pharmacy College for Girls [Internet] [consultado 04/01/2021]. Disponible en: <https://www.dpc.edu/>
2. Commission for Academic Accreditation [Internet] [consultado 04/01/2021]. Disponible en: <https://www.caa.ae/>
3. Dameh M. Pharmacy in the United Arab Emirates. *South Med Rev.* 2009;2(1):15-8.
4. Al-Ghananeem AM, Malcom DR, Shammas S, Aburjai T. A Call to Action to Transform Pharmacy Education and Practice in the Arab World. *Am J Pharm Educ.* 2018;82(9):7014. DOI: 10.5688/ajpe7014
5. Alzubaidi H, Saidawi W, Mc Namara K. Pharmacist views and pharmacy capacity to deliver professional services in the United Arab Emirates. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(5):1106-15. DOI: 10.1007/s11096-018-0662-4

A medida que aumentó el número de participantes, surgió el reto de cómo lograr que los instructores pudieran dedicar tiempo suficiente a la formación de los participantes sin que eso interfiriese con sus tareas clínicas diarias. La mayoría de nuestros instructores son farmacéuticos con posiciones en primera línea de cuidados, responsables de la atención a pacientes, y a la vez, formadores de residentes, estudiantes en prácticas y de estudiantes. Para abordar este problema, se implementó un modelo de aprendizaje "por capas" (layered learning) en el tercer año del programa, de manera que los residentes de postgrado (PGY1) en su segundo año actuarían como co-tutores de los estudiantes en prácticas de nuestro programa, mientras que estos últimos también participarían, hacia el final del programa, en la instrucción de los estudiantes inscritos en el programa básico de Introducción a la Práctica Farmacéutica. Este enfoque proporcionó a los residentes una excelente experiencia formativa que integraba de forma más eficaz la formación de residencia, al tiempo que daba a los participantes en el programa de prácticas la oportunidad de adquirir experiencia de primera mano sobre formación a estudiantes de farmacia. De esta manera, el entorno de aprendizaje fue muy positivo, y nos permitió mantener los programas de formación sin comprometer la atención al paciente. Nuestra experiencia también estuvo en línea con investigaciones anteriores sobre modelos de aprendizaje por capas en la formación farmacéutica y sus resultados positivos en la atención al paciente<sup>4,15</sup>.

Otro reto es el hecho de que, en los EAU, a los farmacéuticos graduados en prácticas no se les permite dispensar medicamentos, aconsejar directamente a los pacientes, elaborar preparaciones estériles o realizar la conciliación de la medicación. En países como los Estados Unidos, Reino Unido y Australia, estas actividades las pueden realizar los farmacéuticos en prácticas bajo la supervisión directa de instructores cualificados<sup>16,17</sup>. Este aspecto es un obstáculo para obtener un beneficio pleno de las prácticas, ya que el dominio de muchas de estas actividades requiere experiencia práctica, que no puede conseguirse sólo con la observación. Además, limita las tareas realizadas por los participantes a diversos tipos de actividades técnicas, lo que no es congruente con los objetivos de su formación de grado. Tenemos previsto revisar el alcance de la práctica de los participantes con las instituciones reguladoras sanitaria locales para poder ampliar su función en el futuro.

El programa formó a 53 participantes desde enero de 2017 hasta diciembre de 2021. Los participantes que aprobaron el programa se inscribieron en la formación de residencia, encontraron empleo en hospitales y/o siguieron grados avanzados en farmacia. El programa recibió comentarios muy favorables de los participantes, demostró ser viable y sostenible, y podría ser replicado en otras instituciones.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

Las autoras desean agradecer la contribución de los instructores de farmacia y de la dirección del departamento de farmacia a la hora de la implantación y por los buenos resultados del programa de prácticas.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

6. Almarzoky Abuhussain SS, Elrggal ME, Salamatullah AK, Althobaity AA, Alotaibi AF, Almeleebia TM, et al. Work readiness scale for pharmacy interns and graduates: A cross-sectional study. *Saudi Pharm J.* 2021;29(9):976-80. DOI: 10.1016/j.jsps.2021.07.018
7. Department of Health. Intermediate training program [Internet] [consultado 04/01/2021]. Disponible en: <https://www.doh.gov.ae/en/programs-initiatives/meed/intermediate-training-program/Internship-Program>.
8. American Society of Health-System Pharmacists and the Accreditation Council for Pharmacy Education. Entry-level Competencies Needed for Pharmacy Practice in Hospitals and Health-Systems [Internet]. 2010 [consultado 04/01/2021]. Disponible en: <https://www.acpe-accredit.org/pdf/>

- EntryLevelCompetenciesNeededForPharmacyPracticeHospitalsandHealthSystems.pdf
9. American Society of Health-System Pharmacists. Entry-level Competencies Needed for Ambulatory Care Practice [Internet] [consultado 04/01/2021]. Disponible en: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/ambulatory-care/sacp-entry-level-competencies-2012.ashx>
  10. Accreditation Council for Pharmacy Education. Entry-Level Competencies Needed for Community Pharmacy Practice Based on the work of a joint NACDS Foundation-NCPA-ACPE Task Force [Internet]. 2012 [consultado 04/01/2021]. Disponible en: <https://www.acpe-accredit.org/pdf/NACDSFoundation-NCPA-ACPETaskForce2012.pdf>
  11. Clark JS. Developing the future of pharmacy through health-system pharmacy internship programs. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(9):952-4. DOI: 10.2146/ajhp060276
  12. Skledar SJ, Martinelli B, Wasicek K, Mark S, Weber RJ. Training and recruiting future pharmacists through a hospital-based student internship program. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(17):1560-4. DOI: 10.2146/ajhp080474
  13. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) accreditation standard for postgraduate year one (PGY1) pharmacy residency programs [Internet]. 2021 [consultado 04/01/2021]. Disponible en: <https://www.ashp.org/-/media/assets/professional-development/residencies/docs/guidance-document-PGY1-standards.ashx>
  14. Loy BM, Yang S, Moss JM, Kemp DW, Brown JN. Application of the Layered Learning Practice Model in an Academic Medical Center. *Hosp Pharm.* 2017;52(4):266-72. DOI: 10.1310/hpj5204266
  15. Soric MM, Glowczewski JE, Lerman RM. Economic and patient satisfaction outcomes of a layered learning model in a small community hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(7):456-62. DOI: 10.2146/ajhp150359
  16. Pharmacy Board Ahpra. Pharmacy Internships [Internet] [consultado 04/01/2021]. Disponible en: <https://www.pharmacyboard.gov.au/registration/internships.aspx>.
  17. General Pharmaceutical Council. Future pharmacists Standards for the initial education and training of pharmacists [Internet] [consultado 04/01/2021]. Disponible en: [https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/future\\_pharmacists\\_standards\\_for\\_the\\_initial\\_education\\_and\\_training\\_of\\_pharmacists.pdf](https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/future_pharmacists_standards_for_the_initial_education_and_training_of_pharmacists.pdf)



## SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

## Outcomes of a Pharmacy Internship Program at a Quaternary Care Hospital

### Resultados de un programa de prácticas de farmacia en un hospital terciario de referencia

Rania El-Lababidi, Fatima Osman

Department of Pharmacy Services, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, United Arab Emirates.

#### Author of correspondence

Rania El-Lababidi  
Department of Pharmacy Services  
Cleveland Clinic Abu Dhabi  
PO box 112412, Abu Dhabi  
United Arab Emirates.

Email:  
ellabar@clevelandclinicabudhabi.ae

Received 8 January 2022;  
Accepted 10 March 2022.  
Early Access date (05/03/2022).  
DOI: 10.7399/fh.13200

#### How to cite this paper

El-Lababidi R, Osman F. Outcomes of a Pharmacy Internship Program at a Quaternary Care Hospital. Farm Hosp. 2022;46(4):251-5.

#### Abstract

**Objective:** To design, implement, and evaluate a Hospital-based Pharmacy Internship Program that meets the educational requirements of pharmacy graduates to register as competent pharmacists in the United Arab Emirates.

**Method:** The Pharmacy Internship Program was designed as a 6-month, full-time, competency-based program. Intern performance was assessed through monthly continuous evaluations. Interns who successfully completed the program were eligible to take the Department of Health Licensing Examination. Pharmacy intern surveys were collected to assess their overall satisfaction with the program.

**Results:** Over the previous 5 years, the program has trained 53 interns. All interns completed the 6-month training program. Of the 53 graduates, 45 completed the post-internship survey. Interns reported a high level of satisfaction with the program structure and content.

**Conclusions:** The Pharmacy Internship Program structure was successful in its first 5 years of implementation and was both feasible and sustainable. The program was viewed as highly beneficial for the professional and personal growth of pharmacy interns and provided them with the necessary competencies and skills to successfully enter the workforce.

#### Resumen

**Objetivo:** Diseñar, implementar y evaluar un programa de prácticas de farmacia dentro de un hospital que cumpliera con los requisitos formativos de los graduados en farmacia y les permitiera posteriormente acceder al examen de licencia para ejercer como farmacéuticos en los Emiratos Árabes Unidos.

**Método:** El programa de prácticas de farmacia fue diseñado como un programa de 6 meses, a tiempo completo, y enfocado a la adquisición de competencias. El desempeño de los participantes se evaluó minuciosamente mediante un método de evaluación continua mensual. Los participantes que completaron con éxito el programa podían presentarse al Examen del Departamento de Salud (examen de licencia) para obtener la licencia de farmacéutico. Se realizaron encuestas a los participantes del programa para evaluar su satisfacción general con el mismo.

**Resultados:** El programa ha capacitado a 53 participantes en los últimos 5 años. Todos los participantes completaron el programa de prácticas de 6 meses. De los 53 graduados que participaron, 45 completaron la encuesta sobre el programa de prácticas. Los participantes manifestaron una gran satisfacción con el formato y el contenido del programa.

**Conclusiones:** La estructura del programa de prácticas en farmacia hospitalaria fue un éxito en sus primeros 5 años de existencia y resultó ser viable y sostenible. El programa se consideró altamente beneficioso para el crecimiento profesional y personal de los participantes y les proporcionó las competencias y habilidades necesarias para incorporarse con éxito al mundo laboral.

#### KEYWORDS

Pharmacy; Internship; Hospital-based.

#### PALABRAS CLAVE

Farmacia; Programa de prácticas; Con base en el hospital.



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



## Introduction

In 1992, pharmacy education began in the United Arab Emirates (UAE) with the foundation of the first College of Pharmacy<sup>1</sup>. Since then, there has been an increase in the number of pharmacy programs in the country with eight programs offering the Bachelor's Degree in Pharmacy (BSc. Pharm) and three programs offering the Doctor in Pharmacy Degree (PharmD)<sup>2</sup>. In addition to undergraduate programs, several colleges now offer the Master of Science in Clinical Pharmacy Degree, which provides students with more experience in rotations in the hospital setting as well as experience in research methods and principles<sup>2</sup>. Despite the increased numbers of pharmacy programs in the UAE, hospital pharmacy practice is still evolving<sup>3</sup>. Pharmacy curriculums are not standardized across the country, with the majority still offering a 4- or 5-year BSc. Pharm degree<sup>4</sup>. Academic institutions have only recently begun to offer the Doctor in Pharmacy (PharmD) program, with a focus on experiential education built into the professional program<sup>2</sup>. As a result, many institutions lack sufficient experience in hospital, community, and clinical pharmacy practice, with most programs still offering limited time in experiential education leading up to graduation<sup>4,5</sup>. Consequently, this aspect adversely impacts the practice readiness of pharmacy graduates. Recent results have demonstrated that BSc. Pharmacy graduates are less likely to be career ready than PharmD graduates<sup>6</sup>.

To close this gap and ensure that pharmacy graduates are practice ready, the Abu Dhabi Department of Health (DOH) established a post-graduate 6-month program, which can be completed in the community or hospital setting<sup>7</sup>. The 6-month internship program requires specific areas of practice to be completed to ensure that pharmacy graduates are ready to start working as professionals at the end of training. These areas of practice included pharmacy operations (receiving prescriptions, reviewing prescriptions, dispensing), patient care (patient interviewing, medication education, drug-drug interaction resolution), drug information, business management (understanding inventory and financial management in the practice), medication safety and quality, pharmacy federal law, and insurance issues<sup>7</sup>. Once interns complete this training period they are eligible to take for the Department of Health Licensing Examination (LE) and obtain their licence to practice as a pharmacist in Abu Dhabi (UAE). We describe our experience in implementing a pharmacy internship program in the UAE and describe the program outcomes.

## Methods

The pharmacy internship program was implemented at a multi-specialty quaternary care facility, which is a unique extension of a US-based institution in Abu Dhabi. This institution is a 360-bed hospital with state-of-the-art technology and is recognized as being Joint Commission International (JCI) and Magnet accredited and having Healthcare Information and Management Systems Society (HIMSS) level 7 certification. The institution is also the only Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE) provider in the country and currently offers a Post-graduate Year One (PGY1) pharmacy residency program with full accreditation status through the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). The department also hosts pharmacy trainees at various stages of their career, offering college of pharmacy student placements, clinical observership programs, and research observership programs for undergraduate and post-graduate pharmacy trainees.

## Program Design and Structure

The core competencies covered during the internship period were in line with the entry-level competencies needed for Hospital/Health-Systems Pharmacy Practice required by the ASHP and ACPE, the entry-level competencies needed for Ambulatory Care Practice required by the ASHP, and the entry-level competencies needed for Community Pharmacy Practice, which was based on the work of a joint NACDS Foundation-NCPA-ACPE Task Force<sup>8,10</sup>.

The program was structured to provide both clinical and operational experience of pharmacy practice. On average, around 60% of the pharmacy internship program was devoted to technical skills and learning medication use policies and distribution functions. The main emphases included safe medication practices in the drug distribution system, sterile compoun-

ding services, controlled medication distribution, and medication management and use policies.

Around 40% of the program was devoted to clinical practice. Interns had to complete five core rotations during the internship program, which included the following aspects: Medication Safety and Quality, Automation and Informatics, Inpatient Pharmacy Practice, Unit Based Pharmacy Practice, and Ambulatory Pharmacy Practice. The last rotation of the program was an elective rotation in which interns could choose from a variety of pharmacy specialty areas including but not limited to Transplant Pharmacotherapy, Cardiology, Infectious Diseases, Critical Care, Nephrology, Emergency Medicine, and Endocrinology. Interns were also required to complete specific requirements such as presenting clinical case presentations, journal club presentations, as well as attending Clinical Grand Rounds and Continuing Education seminars.

At the start of the program, all interns underwent orientation to the program requirements and structure and were provided with full details of the learning experience for each rotation describing the rotation competencies, required projects, reading material, and rotation evaluation structure. Interns had to complete a self-evaluation after each rotation and their preceptors provided a final evaluation at the end of each rotation. Interns also had to submit a preceptor evaluation at the end of each rotation, which provided continuous feedback to ensure consistent quality in delivering the program. Interns had to attend for 40 hours per week, which they could do between 8:00 am and 5:00 pm from Sunday to Thursday. Although the program was initially offered for free to interns, over time a nominal fee was charged to interns joining the program to offset its operational costs.

Table 1 provides a summary of the activities interns were involved in during the internship training period. Because interns are not licensed to practice they could not dispense medications. Although they were given access to the institution's electronic medical record (EMR), access was limited to functions that pharmacy interns are allowed to perform as stipulated by the health regulator.

Interns also had to complete an independent project (i.e. a medication use evaluation or a research project). Based on the specific topic of interest, a research advisor was assigned to help the guide process of developing the research topic and research protocol, obtaining Institutional Review Board (IRB) approval, collecting and analysing the data, and developing an abstract or a manuscript acceptable for publication.

Preceptors appointed to train interns had to meet departmental eligibility criteria. In addition, an annual review of the preceptors' professional development portfolios was conducted to ensure continuous compliance with the eligibility criteria for re-appointment. Preceptor development was offered through periodic accredited continuous education seminars.

## Intern Eligibility and Selection

Students who had completed a BSc. in Pharmacy or a PharmD could apply to the program in December or June each year, and two groups started in March and September each year. Eligible candidates were interviewed by pharmacy preceptors and the pharmacy leadership team to assess their eligibility to join the program prior to being accepted. The pharmacy internship program was offered in 2017 and the first groups of 3 interns were enrolled. The program initially started with around 8 to 12 interns per year. Over time, the program quickly grew with intakes of between 15 and 20 interns per year.

At the end of the program, interns were given an electronic survey to assess the quality of the program and request their feedback on areas of improvement. The survey was voluntary and responses were anonymous. Once interns graduated from the program they could take the LE and, if successful, obtain their licence to practice.

## Results

Over the 5-year period, 53 pharmacy students from several pharmacy colleges in the UAE were accepted into the program. All interns completed the 6-month training program and no interns withdrew or were dismissed from the program. In total, 43 (81%) interns were involved in research projects and 10 (19%) were involved in a medication use evaluation project. Pharmacy interns quickly became an integral part of the pharmacy operations covering 0.5 FTE of a pharmacy technician in ambulatory settings and

**Table 1.** Examples of Daily Activities Performed by Pharmacy Interns in Several Areas of the Pharmacy Department

Inpatient Pharmacy/ Unit Based Pharmacy Services	Ambulatory Pharmacy Services	Pharmacotherapy Services
Barcoding medications	Preparing medications for dispensing	Reviewing the patients' medication profiles to optimize therapy
Packaging medications	Receiving prescriptions from patients	Participating in multidisciplinary team rounds with healthcare providers
Replenishing automated medication dispensing cabinets ( <i>under supervision</i> )	Facilitating medication insurance authorization	Recommending medication therapy changes to the preceptor based on patient profile review
Collecting medication histories from patients ( <i>under supervision</i> )	Facilitating the medication delivery process (receiving calls, initiating the medication dispensing process for refill medications)	Preparing a consultation note ( <i>under supervision</i> )
Reviewing the patients' medication profiles to optimize therapy		Preparing responses to drug information requests
Participating in multidisciplinary team rounds with healthcare providers		

0.5 FTE of a pharmacy technician in inpatient settings. Since completing the program, 19% (10/53) of the pharmacy interns continued to work in the pharmacy department, 40% (21/53) are currently in practice in hospitals/healthcare institutions, 8% (4/53) have entered pharmacy residency training, and 9% (5/53) are pursuing higher education (MSc. or PhD degrees).

Table 2 shows the outcomes of the post-internship survey. It was completed by 85% (45/53) of the pharmacy interns and in general showed a high level of satisfaction with the program. The average weighted score was 4.6 on a scale from 1 to 5. In total, 98% and 100% of interns strongly agreed with or agreed with the items "willingness to work for the organization again" and "recommending the organization to other colleagues", respectively. These results show that the interns found the learning environment and professional development to have been positive during their training

period. In addition, 89% (40/45) of interns felt that they were well prepared to join the pharmacy internship program. Additionally, 51% (23/45) felt that additional focus in their undergraduate education on clinical pharmacy practice, as well as soft skills (such as communication, stress management, and time management) would make them more prepared to join a pharmacy internship. Interns provided excellent feedback on the design and structure of the program, as well as information on areas for improvement, which was used to improve the program over time. Some changes that resulted from the post-internship surveys was the addition of an automation, informatics rotation (required), financial management/pharmacy inventory rotation (elective), and unit-based pharmacy rotation. Another area of improvement noted was the restrictions placed on pharmacy interns to independently perform certain functions, such as verifying medication orders,

**Table 2.** Summary of Post-Internship Survey Results: Perceptions of the Pharmacy Internship Program

Statement	Strongly Agree or Agree (%)	Neutral (%)	Strongly Disagree or Disagree (%)	Mean Level of Agreement* (n = 45)
Orientation to the Pharmacy Department was optimal	95.6	0.0	4.4	4.8
I'm satisfied with the overall structure and design of the pharmacy internship program	93.3	2.2	4.4	4.6
I knew what was expected of me in each rotation	95.6	4.4	0.0	4.8
Adequate resources were available to accomplish projects	95.6	0.0	4.4	4.8
Preceptors were knowledgeable and resourceful	97.8	0.0	2.2	4.9
Preceptors provided a clear description of the learning experience	91.0	6.7	2.2	4.5
Regular feedback was provided on my progress and abilities	95.6	2.2	2.2	4.8
Efforts were made to make this a learning experience for me	95.6	0.0	4.4	4.8
Preceptors assigned levels of responsibility consistent with my abilities	86.6	8.9	4.4	4.3
Preceptors were supportive of the agreed-upon work days and times	95.6	2.2	2.2	4.8
This experience helped me to achieve my career goals	95.5	0.0	4.4	4.8
Opportunities were provided to develop my communication skills	95.5	0.0	4.4	4.8
Opportunities were provided to develop my interpersonal skills	95.5	0.0	4.4	4.8
Opportunities were provided to develop my problem-solving abilities	93.2	2.2	4.4	4.7
This experience helped me prepare for the workplace	98.0	0.0	2.0	4.9

\*Mean scores on the Likert scale (1 = strongly disagree, 2 = disagree, 3 = neutral, 4 = agree, 5 = strongly agree). Results are expressed as weighted averages for all cohorts.

dispensing medications to patients, counselling patients, and performing pharmacotherapy consultations.

## Discussion

This article describes our experience of implementing a pharmacy internship program at a quaternary care facility over the past 5 years. The program trained 53 interns who later pursued PGY1 pharmacy residency programs, post-graduate pharmacy education (PhD or Master's Degrees), or employment in health-care systems pharmacy practice. In total, 19% (10/53) of our interns stayed in our organization, which is an indication of the quality of training they received and their desire to continue to be employed by the organization.

In contrast to other pharmacy internship programs, which are completed during the student's school year, our program is unique in that the training experience was provided after graduation, thus allowing interns to fully dedicate themselves to this experience<sup>11,12</sup>. This approach also provided more flexibility in helping interns to improve over time and engage in research projects, which covers 6 months of the training program. This advantage would not be achievable if the program had a different structure.

One of the key components of our program is the experience it provides in conducting research. Many residents went on to publish or present their research projects at national and international conferences. In addition to their experience in direct patient care, we believe their research experience increases their readiness to join pharmacy residency programs. Although we have not assessed the attitude of graduate interns in relation to this aspect, 8% (4/53) of our interns went on to pursue PGY1 pharmacy residency programs, which is an encouraging outcome.

Another strength of our program is the presence of highly qualified preceptors. They all meet the precepting criteria as described in the ASHP residency accreditation standards<sup>13</sup>. These require preceptors to show continuous professional development in order to maintain their status as preceptors. Preceptor development portfolios are maintained at our institution and are updated every 2 years. In order to be re-appointed, these portfolios must be maintained and preceptors must attend mandatory preceptor development seminars.

As the number of interns increased, a challenge was how preceptors would be able to provide dedicated teaching time while performing their daily clinical duties. Most of our preceptors are front-line pharmacists who are responsible for both patient care and for precepting residents, interns, and students. To address this issue, we implemented a layered learning model in the third year of the program, such that PGY1 pharmacy resi-

dents in their second year would act as co-preceptors to pharmacy interns, while the latter would also participate in precepting Introductory Pharmacy Practice Experience (IPPE) students toward the end of their internship. This approach provided our residents with an excellent learning experience, because it more effectively integrated teaching components into their residency training, while giving interns the opportunity to gain first-hand experience in training pharmacy students. Thus, the learning environment was very positive, allowing us to sustain our training programs without compromising patient care. Our experience was also in line with previous research on layered learning models in pharmacy education and their positive outcomes in patient care<sup>14,15</sup>.

Another challenge is that pharmacy interns in the UAE are not allowed to dispense medications, directly counsel patients, compound sterile preparations, or perform medication reconciliation. These activities are routinely performed by pharmacy interns under the direct supervision of qualified preceptors in countries such as the United States, United Kingdom, and Australia<sup>16,17</sup>. This aspect is a hindrance to obtaining the full benefit of internship because mastering many of these activities requires "hands-on experience", which cannot be achieved through observation alone. It also mainly limits the tasks performed by interns to various types of technical activities, and is thus not congruent with the aims of their undergraduate education. We plan to review the scope of practice for interns with our local health regulator such that their role can be expanded in the future.

The program trained 53 interns from January 2017 to December 2021. Interns who graduated from the program enrolled in residency training, found employment in hospital-based practice, and/or followed advanced degrees in pharmacy. The program received very favourable feedback from interns, proved to be both feasible and sustainable, and could be replicated in other institutions.

## Funding

No funding.

## Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the contributions of the pharmacy preceptors and pharmacy management towards the implementation and successful outcomes of the pharmacy internship program.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Bibliography

1. Dubai Pharmacy College for Girls [Internet] [accessed 04/01/2021]. Available at: <https://www.dpc.edu/>
2. Commission for Academic Accreditation [Internet] [accessed 04/01/2021]. Available at: <https://www.caa.ae/>
3. Dameh M. Pharmacy in the United Arab Emirates. *South Med Rev.* 2009;2(1):15-8.
4. Al-Ghananeem AM, Malcom DR, Shammas S, Aburjai T. A Call to Action to Transform Pharmacy Education and Practice in the Arab World. *Am J Pharm Educ.* 2018;82(9):7014. DOI: 10.5688/ajpe7014
5. Alzubaidi H, Saidawi W, Mc Namara K. Pharmacist views and pharmacy capacity to deliver professional services in the United Arab Emirates. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(5):1106-15. DOI: 10.1007/s11096-018-0662-4
6. Almarzoky Abuhussain SS, Elrggal ME, Salamatullah AK, Althobaity AA, Alotaibi AF, Almeleebia TM, et al. Work readiness scale for pharmacy interns and graduates: A cross-sectional study. *Saudi Pharm J.* 2021;29(9):976-80. DOI: 10.1016/j.jsps.2021.07.018
7. Department of Health. Intermediate training program [Internet] [accessed 04/01/2021]. Available at: <https://www.doh.gov.ae/en/programs-initiatives/meed/intermediate-training-program/Internship-Program>.
8. American Society of Health-System Pharmacists and the Accreditation Council for Pharmacy Education. Entry-level Competencies Needed for Pharmacy Practice in Hospitals and Health-Systems [Internet]. 2010 [accessed 04/01/2021]. Available at: <https://www.acpe-accredit.org/pdf/EntryLevelCompetenciesNeededForPharmacyPracticeHospitalsandHealthSystems.pdf>
9. American Society of Health-System Pharmacists. Entry-level Competencies Needed for Ambulatory Care Practice [Internet] [accessed 04/01/2021]. Available at: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/ambulatory-care/sacp-entry-level-competencies2012.ashx>
10. Accreditation Council for Pharmacy Education. Entry-Level Competencies Needed for Community Pharmacy Practice Based on the work of a joint NACDS Foundation-NCPA-ACPE Task Force [Internet]. 2012 [accessed 04/01/2021]. Available at: <https://www.acpe-accredit.org/pdf/NACDSFoundation-NCPA-ACPETaskForce2012.pdf>
11. Clark JS. Developing the future of pharmacy through health-system pharmacy internship programs. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(9):952-4. DOI: 10.2146/ajhp060276
12. Skledar SJ, Martinelli B, Wasicek K, Mark S, Weber RJ. Training and recruiting future pharmacists through a hospital-based student internship program. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(17):1560-4. DOI: 10.2146/ajhp080474
13. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) accreditation standard for postgraduate year one (PGY1) pharmacy residency programs [Internet]. 2021 [accessed 04/01/2021]. Available at: <https://www.ashp.org/-/media/assets/professional-development/residencies/docs/guidance-document-PGY1-standards.ashx>

14. Loy BM, Yang S, Moss JM, Kemp DW, Brown JN. Application of the Layered Learning Practice Model in an Academic Medical Center. *Hosp Pharm.* 2017;52(4):266-72. DOI: 10.1310/hpj5204-266
15. Soric MM, Glowczewski JE, Lerman RM. Economic and patient satisfaction outcomes of a layered learning model in a small community hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(7):456-62. DOI: 10.2146/ajhp150359
16. Pharmacy Board Ahpra. Pharmacy Internships [Internet] [accessed 04/01/2021]. Available at: <https://www.pharmacyboard.gov.au/registration/internships.aspx>.
17. General Pharmaceutical Council. Future pharmacists Standards for the initial education and training of pharmacists [Internet] [accessed 04/01/2021]. Available at: [https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/future\\_pharmacists\\_standards\\_for\\_the\\_initial\\_education\\_and\\_training\\_of\\_pharmacists.pdf](https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/future_pharmacists_standards_for_the_initial_education_and_training_of_pharmacists.pdf)



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

## Modelo de trabajo de la farmacia quirúrgica oncológica en China

### Working mode of oncology surgical pharmacy in China

Tao Liu<sup>1</sup>, Yunhui Zhang<sup>1</sup>, Caifu Fang<sup>1</sup>, Yuhong Zhang<sup>1</sup>, Shu Liu<sup>1</sup>, Zhuojia Chen<sup>1</sup>, Hongbing Huang<sup>1\*</sup>, Zhihua Zheng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Centro Universitario Oncológico Sun Yat-sen, Laboratorio Público Central en Oncología de China Meridional, Centro de Innovación Colaborativa en Medicina Oncológica, Guangzhou, Guangdong 510060, China. <sup>2</sup>Asociación Farmacéutica de Guangdong, Guangzhou, Guangdong 510080, China.

**Autor para correspondencia**

Zhihua Zheng  
753, Dongfengdong Road,  
Guangzhou 510080, China.

Correo electrónico:  
snownotrace@126.com

Recibido el 22 de marzo de 2022;  
aceptado el 9 de abril de 2022.  
Early Access date (05/26/2022).  
DOI: 10.7399/fh.13258

**Cómo citar este trabajo**

Liu T, Zhang Y, Fang C, Zhang Y, Liu S, Chen Z, et al. Modelo de trabajo de la farmacia quirúrgica oncológica en China. Farm Hosp. 2022;46(4):256-9.

## Resumen

La cirugía desempeña un papel insustituible en la prevención, diagnóstico, estadificación, reconstrucción y rehabilitación en el tratamiento global del cáncer. Sin embargo, es difícil que cirujanos y personal de enfermería tengan en cuenta todos los aspectos de la gestión de la medicación, como el impacto de la cirugía en la función física del paciente y la complejidad del tratamiento antitumoral con sus comorbilidades. Los servicios de atención farmacéutica que anteriormente prestaban los farmacéuticos en oncología se centraban más en aspectos de la medicina interna, y no ampliamente en el ámbito quirúrgico. En la actualidad, el modo de trabajo farmacéutico en la cirugía oncológica aún no está definido en China, y existe una necesidad de mejorar la gestión de la medicación de todo el proceso asistencial. En 2015, la Asociación Farmacéutica de Guangdong propuso la creación del rol de farmacéutico quirúrgico en China y posteriormente creó su puesto de trabajo. En 2021, la Asociación Farmacéutica de Guangdong estableció una nueva disciplina denominada "farmacia quirúrgica", que es el área de conocimiento de los farmacéuticos quirúrgicos, y también intentó diferenciar la farmacia quirúrgica en distintas subáreas, como la farmacia quirúrgica oncológica. Este artículo presenta el modo de trabajo de los farmacéuticos quirúrgicos en China, que proporciona servicios de atención farmacéutica en el periodo perioperatorio de los pacientes incorporando los distintos aspectos del tratamiento antitumoral, control de infecciones, anestesia, anticoagulación, control de la presión arterial y la glucosa en sangre, nutrición y tratamiento del dolor, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## Abstract

Surgery plays an irreplaceable role in the prevention, diagnosis, staging, reconstruction, and rehabilitation in the overall management of cancer. Nevertheless, it is difficult for surgeons and nurses to take into account the details of medication management, considering the impact of surgery on the patient's physical function and the complexity of anti-tumor treatment with comorbidity. The pharmaceutical care services previously provided by pharmacists in oncology focus more on the internal medicine system, not widely the surgical field. At present, the pharmaceutical working mode in oncology surgery has not well been formed around China, and the whole process medication management needs to be improved. In 2015, the Guangdong Pharmaceutical Association came up with the concept of surgical pharmacist in China and subsequently created its position. In 2021, the Guangdong Pharmaceutical Association established a new discipline termed "surgical pharmacy", which is the knowledge system of surgical pharmacists, and also tried to differentiate surgical pharmacy into diverse areas, such as oncology surgical pharmacy. This article introduced a working mode of surgical pharmacists in China that providing pharmaceutical care services in perioperative period around anti-tumor, anti-infection, anesthesia, anticoagulation, blood pressure, blood glucose, nutrition, and pain management, to improve quality of life for patients.

## PALABRAS CLAVE

Farmacia quirúrgica oncológica; Periodo perioperatorio; Gestión del medicamento.

## KEYWORDS

Oncology surgical pharmacy; Perioperative period; Medication therapy management.



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



## Introducción

La oncología quirúrgica, especialidad caracterizada por diagnósticos y tratamientos complejos, incluye la resección quirúrgica de tumores primarios y/o metastásicos y el manejo de emergencias quirúrgicas tales como obstrucciones y perforaciones del tracto gastrointestinal, hemorragias, infecciones y fracturas patológicas<sup>1</sup>. Los problemas relacionados con la medicación (PRM), incluidos los efectos adversos causados por medicamentos, los errores relacionados con la medicación, las interacciones medicamentosas y el uso excesivo o la omisión de dosis de medicamentos, desempeñan un papel destacado en la oncología quirúrgica<sup>2</sup>. Por lo tanto, es necesaria una cuidadosa evaluación de los PRM<sup>2</sup> que incluya la terapia adyuvante y neoadyuvante, la administración simultánea de quimioterapia, el control de infecciones preoperatorias, la rehabilitación, las enfermedades crónicas, las complicaciones inducidas por la administración de múltiples ciclos de fármacos antitumorales, y el uso de la medicina tradicional china y de suplementos<sup>3</sup>.

Como miembro del equipo multidisciplinar (EMD), el farmacéutico clínico desempeña un papel importante en el manejo integral del tratamiento farmacológico y en la reducción de efectos adversos<sup>4</sup>. Estudios anteriores han demostrado que el número de PRM se reduce significativamente tras una evaluación de la medicación y una intervención planificada a cargo del farmacéutico<sup>2,4,5</sup>. En 2015, la Asociación Farmacéutica de GuangDong acuñó el término de "farmacéutico quirúrgico" e instituyó dicha especialización en China<sup>6,7</sup>. En 2021, la Asociación creó una nueva disciplina llamada farmacia quirúrgica para referirse al área de conocimiento que poseen los farmacéuticos quirúrgicos<sup>8,9</sup>. Debido a las reacciones por estrés y a la anestesia, una misma enfermedad puede ser manejada de forma diferente para obtener distintos objetivos terapéuticos en cirugía o medicina interna. Por ejemplo, en el periodo perioperatorio, la hiperglucemia puede deberse a una reacción por estrés o a la anestesia, y no a un cuadro de diabetes. Los endocrinólogos suelen tratar la hiperglucemia incipiente con fármacos hipoglucemiantes orales, mientras que la insulina suele ser la primera elección para la hiperglucemia perioperatoria. Por otro lado, algunos fármacos se utilizan de forma diferente según se prescriban desde el servicio de cirugía o el de medicina interna. Por ejemplo, los glucocorticoides se usan con frecuencia en cirugía para tratar reacciones al estrés tales como el dolor, las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), la respuesta de las vías aéreas, y la inflamación, con las que muchos facultativos no están familiarizados. Por eso creemos que la farmacia quirúrgica constituye una disciplina de pleno derecho<sup>8,9</sup>. También es menester diferenciar entre las distintas subespecialidades de la farmacia quirúrgica, tales como la farmacia quirúrgica oncológica<sup>9</sup>. Los farmacéuticos quirúrgicos son responsables de la gestión de todo lo que tiene que ver con la terapia farmacológica durante el periodo perioperatorio, mejorando la prevención y el manejo de PRM y contribuyendo al uso racional de los medicamentos.

En este artículo proponemos una metodología de trabajo que el farmacéutico quirúrgico podría adoptar para el ejercicio de la farmacia quirúrgica oncológica en China, actuando como puente entre el cirujano y el clínico y contribuyendo a un manejo más eficaz de la terapia farmacológica, a una atención farmacéutica más integral, a la reducción del número de PRM, y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

## Modelo de trabajo en farmacia quirúrgica oncológica

### Método de trabajo

Los farmacéuticos quirúrgicos deben estar familiarizados con la mecánica de trabajo del servicio de cirugía, concretamente con las características de: 1) las patologías tratadas (localización de los tumores, estadije, diagnóstico patológico y molecular y emergencias oncológicas). 2) Los pacientes (edad, daño hepático y renal, comorbilidades tales como derrame pleural y ascitis, mal estado físico y tratamientos multiciclo o con la intervención de múltiples servicios). 3) El tratamiento (cirugía radical, cirugía programada, cirugía de emergencia, tratamiento de comorbilidades y manejo de la infección). 4) El tratamiento farmacológico (selección del fármaco, tratamientos combinados, vía de administración, ajuste de dosis, interacciones medicamentosas y reacciones adversas). Sobre la base de la evidencia clínica, el farmacéutico quirúrgico podrá ofrecer la medicación

necesaria para manejar el estrés, las infecciones, la anestesia, el dolor, la glucemia, la trombosis, las NVPO, el estado nutricional o la tensión arterial, gracias a su conocimiento de la farmacoterapia y la farmacocinética.

### Tareas a realizar

Centrándose en el manejo perioperatorio integral de los pacientes atendidos por el servicio de farmacia quirúrgica, el farmacéutico quirúrgico deberá llevar a cabo las siguientes acciones para asegurarse de ofrecer la mejor atención posible.

Antes de la cirugía: 1) Realizar una anamnesis completa del paciente. Elaborar una lista completa de la medicación preoperatoria, especialmente los tratamientos de varios ciclos con quimioterapia de dosis acumulativas limitadas. Confeccionar un registro de todos los fármacos sujetos a prescripción médica o de venta libre, medicina tradicional china y productos sanitarios. 2) Desarrollar un plan de tratamiento individualizado. En función de la lista de medicamentos elaborada, el EMD deberá confeccionar el plan quirúrgico y realizar un análisis fisiopatológico, con especial énfasis en las contraindicaciones y las precauciones.

Durante la cirugía: 1) Utilizar antibióticos de conformidad con la práctica clínica. 2) Extremar las precauciones para prevenir interacciones medicamentosas, atendiendo a las compatibilidades entre fármacos y a las posibles reacciones adversas. 3) Centrarse en el uso racional de los sedantes, narcóticos, antieméticos y medicamentos para el manejo de la vía aérea. 3) Revisar los registros quirúrgicos, PRM y órdenes de cuidados postoperatorios, y ajustar el plan de tratamiento en función de las comorbilidades y otros indicadores relevantes.

Después de la cirugía: 1) Reevaluar la situación del paciente, incluido el dolor postoperatorio, náuseas, vómitos, estado nutricional, perfil trombotico y situación hemodinámica. 2) Analizar la eficacia y seguridad de los fármacos perioperatorios, evaluando el cumplimiento con la pauta establecida y, en su caso, realizar un control activo de los medicamentos utilizados. 3) Conciliación de la medicación cuando el paciente sea trasladado a planta una vez que sus constantes fisiológicas y bioquímicas se hayan estabilizado.

En cuanto a la educación terapéutica de los pacientes, ésta variará según cuándo se imparta: 1) Durante el periodo perioperatorio dicha educación incluirá el control del dolor perioperatorio, el soporte nutricional, el manejo de las náuseas y vómitos provocados por la operación, de la trombosis venosa, y de las posibles alteraciones en el perfil glucémico. 2) Durante el tratamiento domiciliario, el farmacéutico quirúrgico deberá instruir a los pacientes sobre el mantenimiento de un correcto perfil nutricional, la realización de ejercicios de rehabilitación y el correcto almacenamiento de su medicación.

Seguimiento: 1) Elaborar un plan de seguimiento realista. 2) Diseñar fichas de seguimiento exclusivas para el manejo de los pacientes, actualizándolas y gestionándolas de forma dinámica. 3) El seguimiento puede llevarse a cabo de múltiples maneras (teléfono, visitas domiciliarias, mensajes cortos y aplicaciones móviles como WeChat para garantizar la continuidad e integridad de la información<sup>10</sup>). 4) En cada visita de seguimiento será preciso estar atento a la posible aparición de nuevos PRM e intervenir a tiempo para evitar que se produzcan reacciones adversas serias.

Servicio de farmacia: debe ofrecer cuidados farmacéuticos tras el tratamiento quirúrgico, incluido el uso racional de la medicación antitumoral, el manejo de las reacciones adversas, y el manejo a largo plazo del dolor oncológico, la tensión arterial, el perfil glucémico, el estado nutricional, etc.

## Aspectos clave en el manejo farmacológico en el ámbito de la oncología quirúrgica

### Medicamentos antiinfecciosos

La infección es una causa habitual de muerte en pacientes oncológicos<sup>11</sup>. Puesto que los pacientes oncológicos a menudo se someten a cirugías, radioterapia, quimioterapia y tratamiento inmunosupresor, son más propensos a sufrir infecciones debidas al deterioro de su función inmunitaria. 1) Para el uso preventivo de los medicamentos antiinfecciosos, el farmacéutico quirúrgico debe tomar en consideración los distintos tipos de incisiones quirúrgicas y factores de riesgo. 2) Para el uso terapéutico de medicamentos antiinfecciosos, los farmacéuticos quirúrgicos deben

valorar las indicaciones clínicas y los patógenos, luego seleccionar anti-bióticos con el máximo potencial curativo y baja toxicidad de acuerdo con la actividad antibacteriana, las características farmacocinéticas, las reacciones adversas y el coste.

## Medicación relacionada con la anestesia

Los anestésicos reducen la ansiedad, mantienen la estabilidad hemodinámica intraoperatoria y reducen los efectos adversos postoperatorios. Los antiinflamatorios no esteroideos poseen efectos analgésicos y actúan inhibiendo la ciclooxigenasa<sup>12</sup>. El etomidato potencia la inhibición del neurotransmisor ácido  $\gamma$ -aminobutírico y tiene un perfil cardiorrespiratorio estable, sin depresión cardiovascular o respiratoria<sup>13</sup>. Como fármaco hipnótico intravenoso, el propofol actúa potenciando el neurotransmisor inhibitorio ácido  $\gamma$ -aminobutírico<sup>13</sup>. El fármaco quirúrgico debe estar familiarizado con el perfil farmacológico, farmacocinético y farmacoterapéutico de los anestésicos para realizar las recomendaciones pertinentes en materia de selección de fármacos y ajuste de dosis.

## Manejo del dolor

Los pacientes oncológicos a menudo tienen dolor persistente en el periodo perioperatorio, lo que les causa inflamación, activación del eje hipotálamo-hipofisario y reacción exagerada del sistema simpático que provoca inmunosupresión. El fármaco quirúrgico participa en el manejo integral del dolor, llevando a cabo evaluaciones preoperatorias, expresando sus puntos de vista en las reuniones del EMD, y monitorizando continuamente el efecto analgésico, para prevenir la transformación del dolor agudo en crónico, asegurarse de que los pacientes reciban los mejores cuidados posibles y reducir los índices de reacciones adversas.

## Manejo glucémico

Es especialmente complejo manejar el perfil glucémico de los pacientes oncológicos con diabetes. Existen múltiples factores que pueden contribuir a la progresión del cáncer en pacientes obesos o con diabetes tipo 2, dando lugar a problemas de cicatrización y a infecciones<sup>14</sup>. El fármaco quirúrgico debe prestar atención al manejo de la glucemia siguiendo estos pasos: 1) Evaluar el impacto de los tratamientos antitumorales anteriores y de los factores de riesgo asociados con las alteraciones del perfil glucémico durante el preoperatorio. 2) Evaluar el riesgo potencial al que se enfrentarán los pacientes y estratificarlos en consecuencia. 3) Se recomienda la monitorización constante del perfil glucémico del paciente durante todo el periodo perioperatorio. 4) La monitorización debe continuar tras la intervención. Las herramientas para un buen control glucémico incluyen el control de la dieta, la administración de hipoglucémicos orales o insulina y el soporte nutricional.

## Prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso

El tromboembolismo venoso (TEV), que puede presentarse en forma de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar, es una de las causas más habituales de muerte entre los pacientes oncológicos<sup>15</sup>: 1) El fármaco quirúrgico debe plantear activamente estrategias de prevención y tratamiento del TEV en las reuniones del EMD, participar en el manejo del TEV y llevar a cabo la evaluación del TEV y del sangrado en los pacientes. 2) El fármaco quirúrgico debe ofrecer un amplio abanico de servicios de monitorización desde el ingreso hasta el alta del paciente, pasando por su permanencia en la unidad de hospitalización; tomar las oportunas medidas de prevención según los factores de TEV que detecte; y ajustar las estrategias de tratamiento en función de la evaluación realizada para reducir o evitar la aparición de TEV nosocomial y de la alta tasa de mortalidad y de discapacidad que supone. 3) Para el tratamiento del TEV, debe tenerse en cuenta la localización del trombo y la posibilidad de instaurar tratamiento anticoagulante. 4) Las terapias farmacológicas son el tratamiento más eficaz en el contexto de la anticoagulación, debiendo sopesarse el riesgo de trombosis y sangrado para hacer posible un tratamiento individualizado lo más razonable posible.

## Manejo de las náuseas y vómitos

Las NVPO lastran la recuperación del paciente, pudiendo incluso provocar deshidratación, desequilibrio electrolítico y dehiscencias de la herida. Los factores de riesgo más importantes para las náuseas y los vómitos postoperatorios son el sexo femenino, no fumadores, poseer antecedentes de NVPO, antecedentes de cinetosis, ser menor de 50 años y la obesidad. Los antagonistas de los receptores de la 5-hidroxitriptamina tipo 3, los antagonistas de los receptores de la neurocinina tipo 1, los corticoides, las fenotiazinas y los anticolinérgicos están entre los fármacos más utilizados. Los farmacéuticos quirúrgicos pueden proporcionar educación sobre el estilo de vida y el ajuste de la dieta en pacientes con factores de alto riesgo. En aquellos pacientes que toman una combinación de múltiples fármacos debe realizarse una monitorización farmacológica centrada especialmente en las posibles reacciones adversas. Por ejemplo, los corticoides podrían provocar cambios del perfil glucémico en el postoperatorio y retrasos de cicatrización, y entrañar un mayor riesgo de padecer infecciones<sup>16</sup>.

## Manejo del estado nutricional

La desnutrición es habitual en los pacientes oncológicos, estando relacionada con un menor nivel funcional, peor respuesta al tratamiento y mayor toxicidad a causa del tratamiento<sup>17</sup>. El fármaco quirúrgico debe ocuparse del estado nutricional del paciente en su conjunto, según el siguiente proceso: 1) Monitorización preoperatoria del estado nutricional del paciente, incluida la evaluación del tumor; la dificultad para comer; la evaluación de la función de órganos vitales, su nivel de consumo de energía y estrés, sus indicadores inflamatorios, su estado metabólico, su estado psicológico y la actividad física. 2) Apoyo nutricional perioperatorio. Los requisitos energéticos diarios de los pacientes en el periodo perioperatorio son de 25 a 30 kcal/kg/día<sup>18</sup>. Dependiendo de las manifestaciones clínicas observadas, se recomendará nutrición parenteral o enteral. 3) Tras la cirugía, se llevará a cabo un programa de intervenciones nutricionales y de educación de los pacientes sobre su dieta diaria.

## Manejo de la tensión arterial

Algunos agentes oncológicos están estrechamente asociados con la hipertensión<sup>19</sup>. Se dividen principalmente en dos categorías: inhibidores de las vías de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que reducen la cantidad de lechos capilares efectivos disminuyendo la producción de óxido nítrico e incrementando la producción de endotelina-1<sup>20,21</sup>; y anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico<sup>21</sup>. El fármaco quirúrgico puede contribuir al control de la tensión arterial del paciente mediante una evaluación completa antes de la cirugía de posibles antecedentes de hipertensión, del control de la tensión arterial, de la medicación y, especialmente, el efecto sobre la tensión arterial de cualquier tratamiento antitumoral previo. Las alteraciones en la tensión arterial se manifiestan principalmente como tensión arterial alta en el preoperatorio, hipertensión en la fase de inducción de la anestesia o al final de la cirugía, hipotensión en el último tramo de la inducción de la anestesia, inestabilidad de la tensión arterial intraoperatoria, e hipertensión postoperatoria. El fármaco quirúrgico elegirá los medicamentos adecuados para controlar la tensión arterial según la práctica clínica habitual. 3) Tras la cirugía, debe realizarse una monitorización estricta de la tensión arterial y aplicarse el tratamiento necesario en el momento oportuno.

## Conciliación de los medicamentos utilizados en cirugía oncológica

En la actualidad, se sigue investigando la mejor forma de integrar la medicación utilizada en oncología quirúrgica. A lo largo de todo el proceso de diagnóstico y tratamiento (antes del ingreso; antes, durante y después de la cirugía; y tras el alta hospitalaria), el proceso de conciliación farmacológica a cargo del fármaco quirúrgico contribuye a una mejor comprensión de cómo debe utilizarse la medicación. El fármaco quirúrgico deberá adoptar las siguientes medidas a la hora de conciliar la medicación: 1) Obtener el historial completo de medicación, especialmente de los pacientes que toman múltiples fármacos por enfermedades crónicas. 2) Determinar si la medicación que venía tomando el paciente aún es

apropiada en el periodo perioperatorio. El uso de medicamentos en el periodo perioperatorio deberá basarse en una consideración cuidadosa de las características quirúrgicas del paciente, las características del tumor, el estado físico preoperatorio, el historial de medicación y, especialmente, las interacciones medicamentosas. 3) Realizar una monitorización farmacológica activa y una monitorización de la eficacia y de los posibles efectos adversos postoperatorios.

## Conclusiones

Describimos el modo de trabajo de la farmacia quirúrgica oncológica en China basado en la práctica clínica. En base a las características propias de los pacientes con cáncer, como la especial fisiopatología, la complejidad de la cirugía y la diversidad de fármacos terapéuticos, los farmacéuticos quirúrgicos oncológicos proporcionan atención farmacéutica a lo largo de todo el proceso, incluyendo validación farmacéutica, conciliación de la medicación, revisión de la prescripción, monitorización de medicamentos,

evaluación de la eficacia y seguridad, educación sobre medicamentos y seguimiento. Como vínculo entre los cirujanos y los médicos de medicina interna, los farmacéuticos quirúrgicos desempeñan un papel en el manejo del tratamiento antitumoral, antiinfeccioso, antitrombótico, antiemético y analgésico, así como en nutrición, proporcionando a los pacientes una atención farmacéutica completa. Sobre la base de esta exploración preliminar, los farmacéuticos quirúrgicos de oncología continúan recopilando datos clínicos y farmacéuticos, optimizando aún más el marco teórico con la ayuda de la medicina basada en la evidencia, la evaluación farmacoeconómica y otras herramientas.

## Financiación

Sin financiación

## Conflictos de interés

Sin conflictos de interés

## Bibliografía

- Bosscher MR, Van Leeuwen BL, Hoekstra HJ. Surgical emergencies in oncology. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(8):1028-36. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.05.005
- Nightingale G, Hajjar E, Pizzi IT, Wang M, Pigott E, Doherty S, et al. Implementing a pharmacist-led, individualized medication assessment and planning (iMAP) intervention to reduce medication related problems among older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(4):296-302. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.04.005
- Liu T, Liu S, Wei X, Li X, Fang C, Liang W, et al. Exploration of the Working Mode of Oncology Surgical Pharmacy (in Chinese). *Pharmacy Today.* 2021;31(7):501-7.
- Patel H, Gurumurthy P. Improving medication safety in oncology care: impact of clinical pharmacy interventions on optimizing patient safety. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(4):981-92. DOI: 10.1007/s11096-019-00860-0
- Vantard N, Ranchon F, Schwiertz V, Gourc C, Gauthier N, Guedat MG, et al. EPICC study: evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(2):196-203. DOI: 10.1111/jcpt.12242
- Zheng Z, Wu J, Zeng Y, Wang R, Wang J, Wang Y. Creating the position of surgical pharmacist in China. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(6):e99. DOI: 10.1136/ejhpharm-2020-002238
- Zheng Z, Wu J, Zeng Y, Wang R, Wang J, Li X, et al. Promoting the establishment of the position of 'surgical pharmacist' (in Chinese). *Pharmacy Today.* 2020;31(4):259-60.
- Zheng Z, Wu J, Wei L, Li X, Ji B, Wu H. Surgical pharmacy: the knowledge system of surgical pharmacists. *Eur J Hosp Pharm.* 2021 Jun 10:ejhpharm-2021-002887. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-002887
- Wu J, Zhang M, Wang R, Wei L, Li X, Zeng Y, et al. Surgical pharmacy: knowledge construction for surgical pharmacists (in Chinese). *Pharmacy Today.* 2021;31(1):1-8.
- Chen ZJ, Liang WT, Liu Q, He R, Chen QC, nli QF, et al. Use of a Remote Oncology Pharmacy Service Platform for Patients With Cancer During the COVID-19 Pandemic: Implementation and User Acceptance Evaluation. *J Med Internet Res.* 2021;23(1):e24619. DOI: 10.2196/24619
- Oh JK, Weiderpass E. Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. *Ann Glob Health.* 2014;80(5):384-92. DOI: 10.1016/j.aogh.2014.09.013
- Nimmo SM, Foo ITH, Paterson HM. Enhanced recovery after surgery: Pain management. *J Surg Oncol.* 2017;116(5):583-91. DOI: 10.1002/jso.24814
- Valk BI, Struys M. Etomidate and its Analogs: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(10):1253-69. DOI: 10.1007/s40262-021-01038-6
- Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev.* 2015;95(3):727-48. DOI: 10.1152/physrev.00030.2014
- Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist.* 2017;22(3):199-207. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0214
- Singh AK, Dhungel S, Bhattarai K, Roychoudhury A. Do the Benefits of Systemic Corticosteroids Outweigh Adverse Effects During Maxillofacial Trauma Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;79(7):1530.e1-1530.e21. DOI: 10.1016/j.joms.2021.02.003
- Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, De Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(2):196-204. DOI: 10.1177/0148607113502674
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863
- Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):309-25. DOI: 10.3322/caac.21341
- Aslam S, Eisen T. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: latest results and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2013;5(6):324-33. DOI: 10.1177/1758834013507966
- Dienstmann R, Brana I, Rodon J, Tabernero J. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. *Oncologist.* 2011;16(12):1729-40. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0163



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

## Working mode of oncology surgical pharmacy in China

### Modelo de trabajo de la farmacia quirúrgica oncológica en China

Tao Liu<sup>1</sup>, Yunhui Zhang<sup>1</sup>, Caifu Fang<sup>1</sup>, Yuhong Zhang<sup>1</sup>, Shu Liu<sup>1</sup>, Zhuojia Chen<sup>1</sup>, Hongbing Huang<sup>1\*</sup>, Zhihua Zheng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou, Guangdong 510060. China. <sup>2</sup>GuangDong Pharmaceutical Association, Guangzhou, Guangdong 510080. China.

**Author of correspondence**

Zhihua Zheng  
753, Dongfengdong Road,  
Guangzhou 510080, China.

Email:  
snownotrace@126.com

Received 22 March 2022;  
Accepted 9 April 2022.  
Early Access date (05/26/2022).  
DOI: 10.7399/fh.13258

**How to cite this paper**

Liu T, Zhang Y, Fang C, Zhang Y, Liu S, Chen Z, et al. Working mode of oncology surgical pharmacy in China. *Farm Hosp.* 2022;46(4):256-9.

## Abstract

Surgery plays an irreplaceable role in the prevention, diagnosis, staging, reconstruction, and rehabilitation in the overall management of cancer. Nevertheless, it is difficult for surgeons and nurses to take into account the details of medication management, considering the impact of surgery on the patient's physical function and the complexity of anti-tumor treatment with comorbidity. The pharmaceutical care services previously provided by pharmacists in oncology focus more on the internal medicine system, not widely the surgical field. At present, the pharmaceutical working mode in oncology surgery has not well been formed around China, and the whole process medication management needs to be improved. In 2015, the GuangDong Pharmaceutical Association came up with the concept of surgical pharmacist in China and subsequently created its position. In 2021, the GuangDong Pharmaceutical Association established a new discipline termed "surgical pharmacy", which is the knowledge system of surgical pharmacists, and also tried to differentiate surgical pharmacy into diverse areas, such as oncology surgical pharmacy. This article introduced a working mode of surgical pharmacists in China that providing pharmaceutical care services in perioperative period around anti-tumor, anti-infection, anesthesia, anticoagulation, blood pressure, blood glucose, nutrition, and pain management, to improve quality of life for patients.

## Resumen

La cirugía desempeña un papel insustituible en la prevención, diagnóstico, estadificación, reconstrucción y rehabilitación en el tratamiento global del cáncer. Sin embargo, es difícil que cirujanos y personal de enfermería tengan en cuenta todos los aspectos de la gestión de la medicación, como el impacto de la cirugía en la función física del paciente y la complejidad del tratamiento antitumoral con sus comorbilidades. Los servicios de atención farmacéutica que anteriormente prestaban los farmacéuticos en oncología se centraban más en aspectos de la medicina interna, y no ampliamente en el ámbito quirúrgico. En la actualidad, el modo de trabajo farmacéutico en la cirugía oncológica aún no está definido en China, y existe una necesidad de mejorar la gestión de la medicación de todo el proceso asistencial. En 2015, la Asociación Farmacéutica de GuangDong propuso la creación del rol de farmacéutico quirúrgico en China y posteriormente creó su puesto de trabajo. En 2021, la Asociación Farmacéutica de GuangDong estableció una nueva disciplina denominada "farmacia quirúrgica", que es el área de conocimiento de los farmacéuticos quirúrgicos, y también intentó diferenciar la farmacia quirúrgica en distintas subáreas, como la farmacia quirúrgica oncológica. Este artículo presenta el modo de trabajo de los farmacéuticos quirúrgicos en China, que proporciona servicios de atención farmacéutica en el periodo perioperatorio de los pacientes incorporando los distintos aspectos del tratamiento antitumoral, control de infecciones, anestesia, anticoagulación, control de la presión arterial y la glucosa en sangre, nutrición y tratamiento del dolor, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## KEYWORDS

Oncology surgical pharmacy; Perioperative period;  
Medication therapy management.

## PALABRAS CLAVE

Farmacia quirúrgica oncológica; Periodo perioperatorio;  
Gestión del medicamento.



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

## Introduction

Surgical oncology is a complicated diagnosis and treatment system, which includes surgical removal of primary tumors and metastatic sites, and potential surgical emergencies, such as obstruction and perforation of the gastrointestinal tract, bleeding, infections, and pathological fractures<sup>1</sup>. Specifically, medication-related problems (MRPs) need to be considered in oncology surgery, including adverse drug reactions, medication errors, drug-drug interactions, and medication overuse or omission<sup>2</sup>. Therefore, a thorough evaluation for MRPs is necessary<sup>2</sup>, including neoadjuvant and adjuvant therapy, concurrent chemoradiotherapy, perioperative infection control, rehabilitation, chronic diseases, multiple-course antitumor drugs-induced complications, and use of traditional Chinese medicine (TCM) and supplements<sup>3</sup>.

As a member of multi-disciplinary team (MDT), clinical pharmacists play an important role in comprehensive medication therapy management and reduce rates of adverse effects<sup>4</sup>. Previous literature showed that the number of MRP after pharmacist-led medication assessment and planning intervention was much reduced<sup>2,4,5</sup>. In 2015, the Guangdong Pharmaceutical Association (GDPA) came up with the concept of surgical pharmacist in China and subsequently created its position<sup>6,7</sup>. In 2021, the GDPA established a new discipline termed "surgical pharmacy", which is the knowledge system of surgical pharmacists<sup>8,9</sup>. Because of the stress reaction and anesthesia, the same clinical conditions may be managed differently for different therapeutic goals in surgery and internal medicine. For example, hyperglycemia in perioperative period may result from stress reaction or (and) anesthesia instead of diabetes. Incipient hyperglycemia may be treated with oral hypoglycemic drugs in endocrinology departments, while insulin is the first choice to control perioperative hyperglycemia. Furthermore, some drugs are used differently between in surgery and in internal medicine. For example, glucocorticoids are widely used in surgery for anti-stress reactions, such as pain, postoperative nausea and vomiting (PONV), airway responses, and inflammation, which many physicians are not familiar with. That's why we believe that surgical pharmacy is a discipline<sup>8,9</sup>. Then we tried to differentiate surgical pharmacy into diverse areas, such as oncology surgical pharmacy<sup>3</sup>. Surgical pharmacists are responsible for whole process medication therapy management during the perioperative period, improving prevention and management of MRPs, and contributing to rational use of drugs.

For this article, we outline a working mode of oncology surgical pharmacy in China that surgical pharmacists, as a bridge between surgeons and physicians, improve medication therapy management, provide whole-course pharmaceutical care, decrease the rates of MRPs, and improve the quality of life for patients.

## Working mode of oncology surgical pharmacy

### Work characteristics

Surgical pharmacists should be familiar with the working characteristics of the surgical department. (1) Disease characteristics (tumor location, staging, pathological and molecular diagnosis, and oncologic emergencies). (2) Patient characteristics (age, liver and kidney damage, comorbidities such as pleural effusion and ascites, poor physical condition, multi-course treatments, and multiple departments). (3) Treatment characteristics (radical surgery, elective surgery, emergency surgery, comorbidity treatment, and infection management). (4) Medication treatment (drug selection, combination medication, medication route, dose adjustment, drug-drug interaction, and adverse reactions). Based on clinical evidence, surgical pharmacists provide perioperative medication management of stress, anti-infection, anesthesia, pain, blood sugar, thrombosis, PONV, nutrition, and blood pressure, by professional knowledge of pharmacotherapeutics and pharmacokinetics.

### Treatment path

Focusing on the whole process perioperative management of surgical oncology patients, surgical pharmacists take the following steps for treatment path management.

Before surgery: (1) Obtain complete medical history from patients. Comprehensively sort out the preoperative medication, especially multi-course treatments and chemotherapy with limited cumulative doses. Record all prescription and non-prescription drugs, TCM, and health care products. (2) Develop an individualized treatment plan. Based on the drug list, surgical plan and pathophysiology should be discussed in MDT meetings, with emphasis on contraindications and precautions.

During surgery: (1) Antibiotics standardized use. (2) Pay attention to drug-drug interaction, drug compatibility, and adverse reactions. Focus on rational use of sedatives, narcotics, antiemetic drugs, and airway management. (3) Review surgical records, MRPs, and postoperative orders, and timely adjust the treatment plan based on comorbidity and relevant indicators.

After surgery: (1) Re-evaluate the patient cases, including postoperative pain, nausea, vomiting, postoperative nutrition, thrombosis prevention, and hemodynamic evaluation. (2) Analyze the efficacy, safety and compliance of perioperative drugs, and actively carry out therapeutic drug monitoring when necessary. (3) Conciliation medication usage after patients return to the ward whose physiological and biochemical indexes tend to be stable.

The whole process of therapeutic education to patients: (1) During perioperative period, therapeutic education includes perioperative pain management, nutritional support, nausea and vomiting caused by operation, venous thrombosis, and blood glucose changes. (2) During period of treatment at home, surgical pharmacists provide education about nutritional support, exercise and rehabilitation mode, as well as drug storage.

Follow-up: (1) Make a highly operable follow-up plan. (2) Establish exclusive follow-up management files for patients, update and manage them dynamically. (3) Follow-up can be carried out by a variety of methods, including telephone, home visits, short messages, and apps like WeChat, to ensure the continuity and integrity of information<sup>10</sup>. (4) Pay attention to the new MRPs in each follow-up, and intervene in time to avoid serious adverse reactions.

Pharmacy service: provide pharmaceutical care after surgical treatment, including rational use of antitumor drugs, adverse reaction management, long-term management of cancer pain, blood pressure, blood glucose, and postoperative nutrition, etc.

## Key points of medication management in surgical oncology

### Anti-infective medications

Infection is a common cause of death in patients with cancer<sup>11</sup>. As cancer patients frequently receive surgery, radiotherapy, chemotherapy, and immunosuppressive therapy, they are more susceptible to infection because of reduced immune function. (1) For preventive use of anti-infective drugs, surgical pharmacists should take surgical incision types and risk factors into consideration. (2) For therapeutic use of anti-infective drugs, surgical pharmacists should clarify clinical indications and pathogens, then select antibiotics with high curative effect and low toxicity according to antibacterial activity, pharmacokinetic characteristics, adverse reactions, and cost.

### Anesthesia-related medications

Anesthetics reduce anxiety, maintain intraoperative hemodynamic stability, and reduce postoperative adverse reactions. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have analgesic effects and act by inhibiting cyclooxygenase<sup>12</sup>. Etomidate enhances the inhibition of the neurotransmitter  $\gamma$ -aminobutyric acid and has stable cardiorespiratory profile and no cardiovascular or respiratory depression<sup>13</sup>. As an intravenous hypnotic drug, propofol acts through the potentiation of the inhibitory neurotransmitter  $\gamma$ -aminobutyric acid<sup>13</sup>. Surgical pharmacists should be familiar with the pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacotherapeutics of anesthesia-related drugs, to provide medication suggestions for drug selection and dosage adjustment.



## Pain management

Cancer patients often have persistent pain in perioperative period, which causes inflammation, hypothalamic pituitary axis activation, and sympathetic system overreaction, leading to immunosuppression. Surgical pharmacists participate in the comprehensive pain management, by performing preoperative evaluation, discussing in MDT meetings, and continuously monitoring analgesic effect, to prevent the transformation of acute pain to chronic pain, to help patients receive the best supportive care, and to reduce rates of adverse reactions.

## Blood glucose management

It's more difficult to make blood glucose management in cancer patients with diabetes. Multiple factors may contribute to the progression of cancer in obesity and type 2 diabetes, leading to poor healing and infection<sup>14</sup>. Surgical pharmacists should pay attention to blood glucose management by the following steps: (1) Evaluate the impact of previous antitumor treatment and high-risk factors on blood glucose before operation. Evaluate the potential risk patients will have and stratify them. (2) Multi-point blood glucose monitoring is recommended for all patients in perioperative period. (3) Keep blood glucose monitoring after operation. Diet control, oral hypoglycemic drugs, insulin, and nutritional support are used to control blood glucose.

## Prevention and treatment of venous thromboembolism

Venous thromboembolism (VTE), which is divided into deep-vein thrombosis and pulmonary embolism, is one of the important causes of mortality among cancer patients<sup>15</sup>. (1) Surgical pharmacists should actively discuss about VTE prevention and treatment in the MDT meeting, participate in the development of VTE management, and conduct risk assessment of VTE and bleeding for patients. (2) Surgical pharmacists provide the whole process of monitoring services throughout admission, transition to the hospitalization unit and discharge, take timely appropriate preventive intervention according to VTE risk factors, and adjust treatment strategies based on the results of assessment to reduce or avoid the occurrence of nosocomial VTE and the rate of mortality and disability. (3) For the treatment of VTE, the thrombus site and area and contraindications to anticoagulation need to be taken into account. (4) Pharmacologic therapies in anticoagulation are the core treatment, and the risk of thrombosis and bleeding should be balanced to make reasonable individualized treatment.

## Management of nausea and vomiting

PONV affect recovery, even lead to dehydration, electrolyte imbalance, and wound dehiscence. Important risk factors for postoperative nausea and vomiting include female, no history of smoking, history of nausea and vomiting after surgery, history of motion sickness, age < 50 years, and obesity. 5-hydroxy tryptamine 3 receptor antagonists, neurokinin type-1 receptor antagonists, corticosteroids, phenothiazines, and anticholinergics are drugs commonly used. Surgical pharmacists can provide lifestyle and diet adjustment education for patients with high-risk factors. For patients taking multiple drugs in combination, therapeutic drug monitoring should be performed at the same time, with attention to adverse reactions. For example, corticosteroids can lead to postoperative blood glucose changes, delayed wound healing, and the increased risk of infection<sup>16</sup>.

## Nutrition management

Malnutrition is common in cancer patients, related to lower performance status, lower response to treatment, and increased treatment-related toxicity<sup>17</sup>. Surgical pharmacists can carry out whole-process nutrition management for patients according to the following process. (1) Preoperative nutritional screening, including tumor assessment, eating ability, important organ function assessment, energy consumption level, stress level, inflammatory indicators, metabolic status, as well as psychological status

and physical activity assessment. (2) Perioperative nutritional support. The daily energy requirements for patients in the perioperative window are 25 to 30 kcal/kg/day<sup>18</sup>. Based on clinical manifestations of patients, parenteral or enteral nutrition is recommended. (3) Follow-up evaluation of nutritional intervention and patient education on daily diet is conducted after surgery.

## Blood pressure management

Some anticancer agents are closely associated with hypertension<sup>19</sup>, which are mainly divided into two categories: vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway inhibitors that reduce effective capillary beds by reducing nitric oxide production and increasing endothelin-1 production<sup>20,21</sup>; some monoclonal antibodies targeting the epidermal growth factor receptor<sup>21</sup>. Surgical pharmacists can provide blood pressure management for patients: (1) Comprehensive evaluation before surgery about history of hypertension, blood pressure, medication, and especially the effect of previous anti-tumor therapy on blood pressure. (2) Abnormal blood pressure is mainly manifested as elevated preoperative blood pressure, hypertension during induction of anesthesia or at the end of surgery, hypotension at the late stage of anesthesia induction, unstable intraoperative blood pressure, and postoperative hypertension. Choose appropriate drugs to control blood pressure according to clinical practice. (3) Strict monitoring of blood pressure and timely treatment should be performed after surgery.

## Integration of oncology surgery medication

At present, the practice of integration of medication in surgical oncology is still being continuously explored. Throughout the entire diagnosis and treatment process (before hospitalization, before surgery, during surgery, after surgery, and after discharge), pharmacists-led medication integration is conducive to a more comprehensive understanding of medication use. Surgical pharmacists take the following steps for medication integration. (1) Obtain the complete medication history, especially of the patients who take multiple drugs due to chronic diseases. (2) Evaluate whether the long-term medications are still suitable in the perioperative period. Use of short-term perioperative medications should include careful consideration of patient's surgical characteristics, tumor characteristics, preoperative physical status, medication history, and especially drug-drug interaction. (3) Actively conduct therapeutic drug monitoring, and monitoring of efficacy and adverse events after surgery.

## Conclusion

We outline a working mode of oncology surgical pharmacy in China based on clinical practice. Based on typical characteristics of cancer patients, such as special pathophysiology, complexity of surgery, and diversity of therapeutic drugs, oncology surgical pharmacists provide pharmacy services throughout the whole process, including pharmaceutical evaluation, integration of medication, review of prescription, medication monitoring, efficacy and safety evaluation, medication education, and follow-up. As a link between surgeons and internal medicine physicians, surgical pharmacists play a role in medication management of anti-tumor treatment, anti-infection, antithrombotic therapy, antiemetic and analgesic therapy, as well as nutrition, providing patients with cross-grid and full-process pharmaceutical care services. On the basis of this preliminary exploration, oncology surgical pharmacists continue to summarize clinical and pharmacy data, further optimize the theoretical framework with the help of evidence-based medicine, pharmacoeconomic evaluation and other tools.

## Funding

No funding.

## Conflicts of interest

No conflict of interest.

## Bibliography

1. Bosscher MR, Van Leeuwen BL, Hoekstra HJ. Surgical emergencies in oncology. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(8):1028-36. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.05.005
2. Nightingale G, Hajjar E, Pizzi LT, Wang M, Pigott E, Doherty S, *et al.* Implementing a pharmacist-led, individualized medication assessment and planning (iMAP) intervention to reduce medication related problems among older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(4):296-302. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.04.005
3. Liu T, Liu S, Wei X, Li X, Fang C, Liang W, *et al.* Exploration of the Working Mode of Oncology Surgical Pharmacy (in Chinese). *Pharmacy Today.* 2021;31(7):501-7.
4. Patel H, Gurumurthy P. Improving medication safety in oncology care: impact of clinical pharmacy interventions on optimizing patient safety. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(4):981-92. DOI: 10.1007/s11096-019-00860-0
5. Vantard N, Ranchon F, Schwiertz V, Gourc C, Gauthier N, Guedat MG, *et al.* EPICC study: evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(2):196-203. DOI: 10.1111/jcpt.12242
6. Zheng Z, Wu J, Zeng Y, Wang R, Wang J, Wang Y. Creating the position of surgical pharmacist in China. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(6):e99. DOI: 10.1136/ejhpharm-2020-002238
7. Zheng Z, Wu J, Zeng Y, Wang R, Wang J, Li X, *et al.* Promoting the establishment of the position of 'surgical pharmacist' (in Chinese). *Pharmacy Today.* 2020;31(4):259-60.
8. Zheng Z, Wu J, Wei L, Li X, Ji B, Wu H. Surgical pharmacy: the knowledge system of surgical pharmacists. *Eur J Hosp Pharm.* 2021 Jun 10:ejhpharm-2021-002887. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-002887
9. Wu J, Zhang M, Wang R, Wei L, Li X, Zeng Y, *et al.* Surgical pharmacy: knowledge construction for surgical pharmacists (in Chinese). *Pharmacy Today.* 2021;31(1):1-8.
10. Chen ZJ, Liang WT, Liu Q, He R, Chen QC, nli QF, *et al.* Use of a Remote Oncology Pharmacy Service Platform for Patients With Cancer During the COVID-19 Pandemic: Implementation and User Acceptance Evaluation. *J Med Internet Res.* 2021;23(1):e24619. DOI: 10.2196/24619
11. Oh JK, Weiderpass E. Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. *Ann Glob Health.* 2014;80(5):384-92. DOI: 10.1016/j.aogh.2014.09.013
12. Nimmo SM, Foo ITH, Paterson HM. Enhanced recovery after surgery: Pain management. *J Surg Oncol.* 2017;116(5):583-91. DOI: 10.1002/jso.24814
13. Valk BI, Struys M. Etomidate and its Analogs: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(10):1253-69. DOI: 10.1007/s40262-021-01038-6
14. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev.* 2015;95(3):727-48. DOI: 10.1152/physrev.00030.2014
15. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist.* 2017;22(3):199-207. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0214
16. Singh AK, Dhungel S, Bhattarai K, Roychoudhury A. Do the Benefits of Systemic Corticosteroids Outweigh Adverse Effects During Maxillofacial Trauma Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;79(7):1530.e1-1530.e21. DOI: 10.1016/j.joms.2021.02.003
17. Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, De Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(2):196-204. DOI: 10.1177/0148607113502674
18. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, *et al.* Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863
19. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, *et al.* Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):309-25. DOI: 10.3322/caac.21341
20. Aslam S, Eisen T. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: latest results and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2013;5(6):324-33. DOI: 10.1177/1758834013507966
21. Dienstmann R, Brana I, Rodon J, Tabernero J. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. *Oncologist.* 2011;16(12):1729-40. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0163



## PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

### **Adherencia terapéutica de ácido obetichólico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos**

#### Medication adherence to obeticholic acid: a real-world experience using medication event monitoring systems

Pedro Suárez-Artime, Goretti Durán-Piñeiro, Marisol Rodríguez-Cobos, Juan Manuel Rojo-Valdés, Francisco Javier Martínez-Bahamonde, Irene Zarra-Ferro

Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España.

#### **Autor para correspondencia**

Pedro Suárez Artime  
Servicio de Farmacia  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
Travesa da Choupana, s/n  
15706 Santiago de Compostela. España.

Correo electrónico:  
pedro.suarez.artime@sergas.es

Recibido el 16 de agosto de 2021;  
aceptado el 23 de diciembre de 2021.  
Early Access date (05/10/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11824

#### **Cómo citar este trabajo**

Suárez-Artime P, Durán-Piñeiro G, Rodríguez-Cobos M, Rojo-Valdés JM, Martínez-Bahamonde FJ, Zarra-Ferro I. Adherencia terapéutica de ácido obetichólico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos. Farm Hosp. 2022;46(4):260-4.

## Resumen

**Objetivo:** Diseñamos un estudio clínico para analizar los patrones de adherencia al ácido obetichólico, los factores que influyen en la adherencia y la posible correlación con la eficacia del tratamiento mediante el uso de MEMS® cap en la práctica clínica diaria.

**Método:** Estudio observacional prospectivo multicéntrico de pacientes con colangitis biliar primaria. La adherencia se medirá mediante MEMS® cap, el recuento de comprimidos y se registrarán los resultados comunicados por el paciente durante 3 meses. La calidad de vida será autoinformada utilizando el Cuestionario de Enfermedad Hepática Crónica, el Cuestionario Europeo de Calidad de Vida en cinco dimensiones y la Escala de Intensidad del Picor.

**Conclusiones:** Esperamos identificar si existe una relación entre la adherencia con la efectividad del tratamiento e identificar las causas de la falta de adherencia para poder introducir medidas para reducir su prevalencia.

## Abstract

**Objective:** We designed a clinical study to analyze patterns of adherence to obeticholic acid, factors influencing the adherence and potential correlation with treatment efficacy by using MEMS® cap in practice daily.

**Method:** A multicenter prospective observational study of patients with primary biliary cholangitis. Adherence will be measured by MEMS® cap, pill count, and patient-reported outcomes during 3 months. The quality of life will be self-reported using the Chronic Liver Disease Questionnaire test, European Quality of Life 5-Dimension Questionnaire test and Itch Severity Scale.

**Conclusions:** We expect to clarify if there is correlation between adherence with treatment efficacy and to identify causes for poor compliance and introduce measures to reduce its prevalence.

## PALABRAS CLAVE

Adherencia a la medicación; Sistemas de monitorización de medicación electrónicos; Ácido obetichólico; Colangitis biliar primaria; Calidad de vida.

## KEYWORDS

Medication adherence; Medication event monitoring systems; Obeticholic acid; Liver Cirrhosis, Biliary; Quality of life.



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

## Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad rara autoinmune del hígado que tiene una prevalencia de aproximadamente 22,27 casos por 100.000 habitantes en Europa y que afecta predominantemente a las mujeres de mediana edad<sup>1</sup>. Esta enfermedad autoinmune crónica se caracteriza por altos niveles de fosfatasa alcalina (FA) y de  $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT) debidos a la presencia de inflamación, la destrucción progresiva no supurativa de los conductos biliares interlobulillares y la acumulación de colágeno en el hígado<sup>2</sup>.

El ácido obeticólico (AOC) es el primer agonista selectivo del receptor farnesoides-X aprobado para el tratamiento de pacientes con CBP que responden inadecuadamente al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC)<sup>3</sup>.

A pesar de que el tratamiento de la CBP ha experimentado considerables avances en el pasado, y sigue haciéndolo en la actualidad, es preciso tener en cuenta que la efectividad de un tratamiento oral depende en gran medida de la adherencia. Si ésta falla, el éxito del tratamiento puede verse comprometido.

La adherencia al tratamiento se ha definido como el "grado en el que el paciente toma su medicación según se le ha prescrito su médico". Para la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación en Resultados, la adherencia es el grado en el cual un paciente actúa de conformidad con el intervalo y dosificación prescritos de un esquema farmacológico<sup>4,5</sup>.

Aunque las dos definiciones anteriores presentan sutiles diferencias, ambas se traducen en la práctica como el porcentaje de dosis tomadas de forma correcta durante un período de observación determinado.

En septiembre de 2010, se introdujo una nueva taxonomía que define la adherencia terapéutica como el proceso por el cual el paciente toma su medicación tal y como se le ha prescrito. Divide este proceso en tres fases: inicio, implementación e interrupción<sup>6,7</sup>.

Términos relacionados con adherencia son cumplimiento, que se ha definido como el "proceso pasivo por el que el paciente sigue las instrucciones de su médico", y persistencia, que hace referencia al período de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la administración de la última dosis, justo antes de la interrupción<sup>8</sup>.

Dependiendo del fármaco y del método de medición utilizado, las tasas de adherencia oscilan entre el 35% y el 70%. Históricamente, la adherencia se ha evaluado mediante autocuestionarios, recuentos de comprimidos o registros de dispensación farmacéutica, aunque los últimos suelen sobreestimar la adherencia<sup>8,9</sup>.

Como consecuencia de los avances tecnológicos encaminados a optimizar la medición de la adherencia terapéutica, existe un reconocimiento cada vez mayor del papel de los sistemas electrónicos de control de apertura de envases como el método más objetivo y de mayor impacto para medir la adherencia en la población y en estudios clínicos<sup>9</sup>.

Aunque no existe método perfecto, puesto que todos ellos tienen sus limitaciones<sup>10,11</sup>, los autocuestionarios y los sistemas de monitorización electrónica utilizados juntos se han erigido en el método más efectivo para medir la adherencia terapéutica<sup>12</sup>.

Claxton *et al.*<sup>13</sup> publicaron una revisión sistemática de 76 estudios en los que se utilizaron sistemas de monitorización electrónica (MEMS) para medir el cumplimiento, observándose que las pautas más complejas eran las que se asociaban con peor cumplimiento. Además, un alto porcentaje de pacientes interrumpieron su tratamiento debido a efectos secundarios y factores psicológicos como la ansiedad, la depresión y el estrés, que les impedían mantener una adherencia adecuada.

Sería deseable identificar factores de riesgo de mala adherencia para actuar sobre ellos y aplicar estrategias de intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico.

El presente estudio ha sido diseñado para analizar patrones de adherencia al AOC en pacientes con CBP, así como factores determinantes y la posible correlación entre adherencia y eficacia utilizando un sistema de monitorización electrónica denominado MEMS@cap en la práctica clínica diaria.

## Métodos

### Objetivos

Primarios:

- Utilizar un sistema electrónico de control de apertura de envases para evaluar la adherencia al tratamiento con AOC en pacientes externos con CBP con respuesta insuficiente o que no pueden recibir AUDC.

- Identificar las causas de mal cumplimiento e introducir medidas para reducir su prevalencia.

Secundarios:

- Evaluar la adherencia a AOC 5 mg en comparación con AOC 10 mg en casos de escalado de dosis basados en evaluaciones de seguridad y tolerabilidad realizadas durante el tratamiento.
- Evaluar el impacto de la adherencia a AOC en el cambio absoluto de los valores de biomarcadores (FA, bilirrubina, alanina transaminasa [ALT]) a los 12 meses, en la proporción de sujetos que, en el mes 12, exhibían niveles de FA < 1,67 el límite superior de la normalidad (LSN) y bilirrubina total  $\leq$  LSN, y en la disminución de FA en  $\geq$  15% desde el inicio hasta el mes 12.
- Evaluar el impacto de la adherencia a AOC en el cambio absoluto registrado en pruebas no invasivas de fibrosis hepática: Fibrosis-4 (FIB-4), índice aspartato aminotransferasa (AST)/plaquetas y los valores de la elastografía transitoria desde el inicio hasta el mes 12.
- Comparar la adherencia al AOC con la gravedad de la fibrosis hepática.
- Comparar la adherencia al AOC de sujetos de distintos estratos socio-económicos.
- Evaluar el impacto de la adherencia al AOC en el cambio en calidad de vida desde el inicio hasta el mes 3 en sujetos no tratados previamente y, durante el tratamiento, en los pacientes que ya lo reciben.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad del AOC desde el inicio al mes 12 (5-10 mg).

## Diseño

Se trata de un estudio prospectivo observacional multicéntrico sobre la adherencia en pacientes con CBP que reciben tratamiento con AOC debido a su insuficiente respuesta al AUDC o a su incapacidad de tolerar el AUDC (no administración de AUDC durante  $\geq$  3 meses). El objetivo es identificar casos de no cumplimiento y caracterizarlos más eficazmente con el fin de introducir medidas encaminadas a reducir su prevalencia. El estudio dará comienzo en el último trimestre de 2021 y tendrá una duración de 12 meses. Los datos de adherencia se recogerán de forma prospectiva durante 3 meses en la fase de implementación de la adherencia terapéutica para cuantificar las siguientes variables: la proporción del fármaco prescrito que ha sido tomada por el paciente, la proporción de días durante los que se tomó el número correcto de dosis, la proporción de dosis tomadas a tiempo en relación con el intervalo de 24 horas entre dosis sucesivas, la distribución de los intervalos entre dosis y el intervalo más largo observado entre dos dosis.

## Población

### Criterios de elegibilidad

Los principales criterios de inclusión serán:

- Pacientes con edad  $\geq$ 18 años.
- Pacientes con CBP:
  - Diagnóstico de CBP definitivo o probable (según las guías de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado) evidenciado por la presencia de dos o más de los siguientes factores diagnósticos:
    1. Antecedentes de altos niveles de FA durante al menos 6 meses.
    2. Anticuerpos antimitocondriales (AAM) positivos o, si el sujeto es negativo en AAM o si los niveles de AAM son bajos (< 1:80), anticuerpos CBP específicos (anti-GP210 y/o anti-SPI100 y/o anticuerpos contra los principales componentes M2 [complejo PDC-E2, complejo ácido 2-oxoglutarico deshidrogenasa]).
    3. Biopsia hepática compatible con CBP.
- Pacientes en tratamiento con AOC debido a respuesta insuficiente al AUDC (FA  $\geq$  1,67 LSN o bilirrubina > LSN, pero < 2 LSN tratados con AUDC durante  $\geq$  12 meses) o incapaces de tolerar el AUDC (sin administración de AUDC durante  $\geq$  3 meses).
- Capacidad de comprender y seguir las instrucciones relacionadas con el estudio.
- Capacidad de firmar el conocimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Otras causas de enfermedades hepáticas, incluidos antecedentes de alcoholismo durante el año anterior (definido como > 40 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres).
- Presencia de complicaciones clínicas de la CBP o descompensación hepática clínicamente significativa.
- Antecedentes de trasplante de hígado, haber sido incluido en una lista de espera para un trasplante de hígado, o una puntuación  $\geq 15$  en la escala MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*).
- Hipertensión portal con complicaciones, incluidas varices gástricas o esofágicas conocidas de gran tamaño, ascitis mal controlada o resistente a los diuréticos, antecedentes de sangrados varicosos o intervenciones terapéuticas o profilácticas relacionadas, o encefalopatía hepática.
- Cirrosis con complicaciones, incluidos antecedentes o presencia actual de peritonitis bacteriana espontánea, carcinoma hepatocelular, bilirrubina > 2 LSN.
- Síndrome hepatorenal (tipo I o II) o niveles de creatinina sérica > 2 mg/dl (178  $\mu\text{mol/l}$ ).
- Pacientes con carcinoma hepatocelular (actualmente o en el pasado).
- Sujetos portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que hayan desarrollado el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- Pacientes con prurito severo o que requiera tratamiento sistémico.
- Sujetos con discapacidad neurológica, problemas de expresión, insuficiente apoyo social o cualquier otro factor que, a criterio del investigador, impida al paciente comprender las instrucciones del estudio o cooperar en la realización del mismo.
- Antecedentes de malignidad, incluidos los tumores sólidos y los trastornos hematológicos.
- Sujetos con patologías extrahepáticas significativas que pudieran perjudicar el pronóstico a corto plazo, así como el resultado del CLDQ (cuestionario de las enfermedades crónicas del hígado), tales como la insuficiencia cardíaca congestiva (grado 4 según la New York Heart Association), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (grado > 3 según la clasificación GOLD), o enfermedad renal crónica (creatinina sérica > 3 mg/dl o pacientes con tratamiento tras trasplante renal).
- Patologías que puedan dar lugar a incrementos no hepáticos de la FA o que disminuyan la esperanza de vida a < 2 años, incluidos los tipos conocidos de cáncer.

## Intervención

### Variables

- Recogida de datos demográficos: sexo, edad, etnia, nivel de estudios (primarios, secundarios, superiores o universitarios), situación laboral (estudiante, desempleado, jubilado o pensionista).
- Adherencia: el control del número de comprimidos ingeridos y de la hora de cada toma se realizará mediante un contenedor que registra electrónicamente y en tiempo real cada vez que se abre la tapa. Se trata del dispositivo MEMS® cap (Aardex, Ltd., Zug, Suiza), que registra las aperturas y cierres de la tapa del frasco que contiene el medicamento en un software llamado *medAmigo* (Aardex, Ltd.). En cada visita se dispensará a cada paciente la cantidad de medicación exacta para cada ciclo. El farmacéutico validará los datos electrónicos recogidos. Calculará el índice recuento de comprimidos/adherencia y evaluará la adherencia percibida por los pacientes formulando alguna de las siguientes preguntas: ¿Piensa Ud. que se ha saltado alguna toma desde su última visita? ¿Cuándo toma su medicación diaria?
- Evaluación de parámetros bioquímicos y de función hepática: AST, ALT, FA, bilirrubina, GGT, albúmina, tiempo de protrombina, índice internacional normalizado, creatinina y otros.
- Marcadores de seguridad cardiovascular: lipoproteínas (LDL, HDL, VLDL, ApoB, ApoA-1, ApoE, Lp[a]), colesterol total, triglicéridos.
- Pruebas inmunológicas (AAM, anticuerpos antinucleares, anticuerpos frente al antígeno soluble hepático y el antígeno hígado-páncreas, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM).
- Evaluaciones no invasivas de patología hepática evaluada mediante marcadores séricos y pruebas de imagen para calcular el grado de

- fibrosis hepática de forma no invasiva: se utilizará un panel de marcadores no invasivos de fibrosis circulante como APRI o FIB-4.
- Medición de la rigidez hepática mediante el dispositivo FibroScan® tras ayuno nocturno y un examen ecográfico completo del abdomen. Deberán realizarse al menos 10 mediciones con un rango intercuartilico/mediana  $\leq 30\%$  para garantizar la fiabilidad del resultado.
- Resultados clínicos: incidencia de cualquiera de los siguientes eventos: *exitus* (por cualquier causa), trasplante de hígado, hepatitis C crónica confirmada por dos estudios de imagen complementarios, a menos que se haya realizado una biopsia. Puntuación en la escala MELD  $\geq 15$ , empeoramiento de la puntuación en la escala Child-Pugh de al menos 2 puntos, hospitalización (definida como un ingreso durante  $\geq 24$  horas) por sangrado procedente de venas varicosas, encefalopatía hepática (definida por una puntuación  $\geq 2$  en la escala West Haven) o encefalopatía hepática (confirmada por paracentesis diagnóstica), ascitis secundaria a cirrosis y que requiera intervención (por ejemplo, diuréticos o paracentesis).
- Número de medicamentos crónicos tomados de forma concomitante.
- Medición del estado de salud: hospitalización (motivo, duración, procedimientos médicos importantes realizados), visitas a urgencias, visitas a consultas externas.
- Seguridad y tolerabilidad de los efectos adversos: efectos adversos relacionados con el tratamiento aplicado, efectos adversos de interés (incluidos el prurito y la enfermedad hepática), electrocardiograma, signos vitales, prurito y evaluaciones clínicas de laboratorio (incluidos los cambios en el perfil lipídico).
- Cuestionarios de calidad de vida y prurito: cuestionario CLDQ, cuestionario de calidad de vida "European Quality of Life 5-Dimension Questionnaire" (EQ-5D) y escala de intensidad del prurito (Itch Severity Scale).

## Procedimientos del estudio

### Tamaño de la muestra y reclutamiento de sujetos

Cada participante recibirá un dispositivo MEMS® cap que registrará la fecha y la hora de apertura. Los sujetos del estudio se reclutarán en el Servicio de Farmacia. El Servicio de Farmacia se ocupará de garantizar la continuidad de los pacientes en el estudio y su adherencia al tratamiento.

Para una población estimada de 100 pacientes durante el período del estudio, y teniendo en cuenta los siguientes aspectos: i) el tiempo de reclutamiento propuesto por el equipo investigador; ii) el reclutamiento realizado en todos los hospitales de Galicia, y iii) el número de pacientes a quienes se prescribe el fármaco cada año, tomando en consideración una tasa de adherencia estimada del 90%, y asumiendo un error alfa del 5% y un margen de error de  $\pm 5\%$ , se obtendría una muestra de al menos 58 pacientes según las tablas de cálculo para tamaños de muestras. Suponiendo una pérdida del 15%, es preciso que el estudio cuente con una población mínima de 69 pacientes.

El análisis de datos se realizará una vez recogidos los datos relativos a toda la muestra. Se utilizará el paquete estadístico SPSS Statistics® v. 20.0. El nivel de significación estadística se establecerá en un valor de  $p$  de 0,05, mientras que los límites del intervalo de confianza quedarán fijados en el 95%. Se realizará un análisis descriptivo de las características basales de la muestra. El objetivo principal será comparar la adherencia (porcentaje de comprimidos tomados del total prescrito) de los respondedores (FA  $\leq 1,67$  LSN y bilirrubina  $\leq$  LSN y reducción de la FA en un 15%) con la de los no respondedores. En caso de confirmarse la hipótesis de normalidad, se testaría este extremo mediante una prueba t independiente. En caso de distribución asimétrica, se utilizaría en su lugar la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney. También se utilizará un modelo de regresión logística para identificar posibles factores que pudieran distorsionar el resultado de adherencia obtenido. Sólo se testarán los predictores más potentes como variables de confusión. Las variables de confusión se añadirán al modelo como variables independientes relacionando la respuesta (variable dependiente) con la adherencia (variable independiente).

### Aspectos éticos y legales

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Galicia (2019/600). También se obtuvo la aproba-



ción del Comité de Ética para la participación en un estudio multicéntrico (abril de 2021). Este estudio se llevará a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki y las buenas prácticas clínicas. Todos los participantes deberán prestar su consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

## Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio observacional multicéntrico en estudiar la adherencia a la medicación en la vida real mediante un dispositivo MEMS® cap en pacientes ambulatorios con una enfermedad rara. Otra fortaleza del estudio es que evaluará la adherencia a la medicación a través de diferentes métodos.

El registro de la adherencia mediante un microchip, como el que incorpora el dispositivo MEMS® cap, es una opción atractiva y brinda al profesional sanitario información objetiva sobre el cumplimiento terapéutico.

Existen otros dispositivos similares en el mercado, que también son considerados de referencia para la medida de la adherencia<sup>14</sup>. Entre ellos, cabe destacar el Med-eMonitor (InforMedix, Rockville, MD, EE. UU.), el eCaps (Information Mediary Corporation, Ottawa, ON, Canadá) y el Medsignals (MedSignals Corporation, Lexington, EE. UU.). Para este estudio se ha seleccionado el dispositivo MEMS® cap debido a que los investigadores ya lo habían utilizado en otros estudios<sup>15</sup>.

El dispositivo MEMS® cap ofrece una recopilación automática de todas las tomas que ha realizado el paciente (historial de tomas), brindando al profesional sanitario una completa caracterización del grado de adherencia de dicho paciente. Estas estadísticas proporcionan información acerca de qué desviaciones de la pauta terapéutica prescrita son de magnitud suficiente para menoscabar el efecto perseguido por el esquema terapéutico prescrito.

Múltiples estudios han utilizado dispositivos MEMS para demostrar que la adherencia terapéutica está estrechamente relacionada con los resultados clínicos. Por ejemplo, una mala adherencia al tratamiento con imatinib demostró estar significativamente asociada con una respuesta molecular insuficiente y con una supresión viral menos efectiva en pacientes en tratamiento antirretroviral<sup>16,17</sup>. Por otro lado, en un reciente estudio se observó que la no adherencia a nilotinib o una concentración mínima insuficiente parecían no ser un obstáculo clínicamente relevante para la consecución de una respuesta óptima<sup>18</sup>.

Una serie de metaanálisis recientes investigaron la efectividad de los controles electrónicos para mejorar la adherencia terapéutica y los resultados clínicos<sup>17,19,20</sup>. No obstante, la mayoría de estos estudios abarcaban

una gran variedad de áreas terapéuticas (VIH, insuficiencia cardiaca, hipertensión o esquizofrenia), fijaban diferentes puntos de corte para determinar la adherencia (los umbrales oscilaban entre el 67% y el 95%, siendo del 80% en la mitad de los estudios), faltaban criterios de evaluación, y analizaban períodos tiempo demasiado cortos, lo que dificultaba el análisis.

Para hacerse una idea más completa de los factores relacionados con la eficacia del tratamiento, este estudio analizará la calidad de vida y los efectos secundarios de forma exploratoria. Concretamente, los efectos secundarios podrían afectar a la adherencia, obligando a realizar ajustes de dosis y, a la postre, desembocar en una menor respuesta.

Puesto que la disminución en la calidad de vida y sus causas podrían constituir un obstáculo para la adherencia, el examen de estos factores brindará una amplia perspectiva del uso del AOC desde la "mirada" del paciente. Puesto que no existe un método ideal para evaluar la adherencia, hacerlo a través de múltiples métodos podría arrojar resultados más cercanos a la realidad. Sin embargo, el tamaño pequeño de la muestra de pacientes, el hecho de ser un estudio observacional, el corto período de seguimiento, la inclusión de adultos de mediana edad y el efecto Hawthorne podrían limitar la validez de este análisis. Aun así, no debe olvidarse la complejidad de analizar e interpretar los resultados cuando se utiliza un enfoque de múltiples mediciones.

En conclusión, esperamos que los resultados de este estudio aporten datos que permitan a los profesionales sanitarios identificar estrategias para incrementar la adherencia en su práctica habitual.

## Financiación

Este estudio está financiado por Intercept Pharmaceuticals, Inc., a través de un programa dirigido a promover la adherencia. Los autores son responsables del contenido y diseño del protocolo.

## Agradecimientos

Los autores quieren mostrar su agradecimiento a Luis Margusino Framiñán, Lola Haro Martín, María Anido García, Carlos Crespo Diz, Antonia Casás Martínez, Lara González Freire, Alba María Fernández Varela, Mónica Gayoso Rey e Iría Varela Rey por su participación en este estudio.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Gazda J, Drazilova S, Janicko M, Jarcuska P. The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:9151525. DOI: 10.1155/2021/9151525
2. Lammers WJ, Van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology.* 2014;147:1338-49. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029
3. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):631-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1509840
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [internet]. Ginebra: World Health Organization; 2003 [consultado 25/11/2021]. Disponible en: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
5. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008;11(1):44-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
6. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
7. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med.* 2018;169(1):30-5. DOI: 10.7326/M18-0543
8. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(9):728-40. DOI: 10.18553/jmcp.2009.15.9.728
9. Ailinger RL, Black PL, Lima-García N. Use of electronic monitoring in clinical nursing research. *Clin Nurs Res.* 2008;17(2):89-97. DOI: 10.1177/1054773808316941
10. McGrady ME, Ramsey RR. Using Electronic Monitoring Devices to Assess Medication Adherence: A Research Methods Framework. *J Gen Intern Med.* 2020;35(9):2707-14. DOI: 10.1007/s11606-020-05905-z
11. Ibarra Barrueta O, Sánchez-Rubio Ferrández J. Estimación de la adherencia. En: Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, coordinadores. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Barcelona: EuromediceVivactis; 2017. p.1 3-29.
12. Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:99. DOI: 10.1186/1477-7525-8-99
13. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-310. DOI: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0
14. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:217047. DOI: 10.1155/2015/217047
15. Bernárd Ferrán B, Martínez Callejo V. Adherencia en oncohematología. En: Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, coordinadores. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Barcelona: Euromedice Vivactis; 2017. p. 60-74.

16. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2381-8.
17. Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Front Pharmacol.* 2018;9:1290. DOI: 10.3389/fphar.2018.01290
18. Boons CCLM, Timmers L, Janssen JJWM, Westerweel PE, Blijlevens NMA, Smit WM, et al. Response and Adherence to Nilotinib in Daily practice (RAND study): an in-depth observational study of chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(9):1213-26. DOI: 10.1007/s00228-020-02910-3
19. Hartman L, Lems WF, Boers M. Outcome measures for adherence data from a medication event monitoring system: A literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(1):1-5. DOI: 10.1111/jcpt.12757
20. El Alili M, Vrijens B, Demonceau J, Evers SM, Hilgsmann M. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):268-79. DOI: 10.1111/bcp.12942



## PROTOCOL

Bilingual edition English/Spanish

### Medication adherence to obeticholic acid: a real-world experience using medication event monitoring systems

#### Adherencia terapéutica de ácido obeticolico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos

Pedro Suárez-Artime, Goretti Durán-Piñeiro, Marisol Rodríguez-Cobos,  
Juan Manuel Rojo-Valdés, Francisco Javier Martínez-Bahamonde,  
Irene Zarra-Ferro

Pharmacy Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. Spain.

#### Author of correspondence

Pedro Suárez Artime  
Servicio de Farmacia  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
Travesa da Choupana, s/n  
15706 Santiago de Compostela. Spain.

Email:  
pedro.suarez.artime@sergas.es

Received 16 August 2021;  
Accepted 23 December 2021.  
Early Access date (05/10/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11824

#### How to cite this paper

Suárez-Artime P, Durán-Piñeiro G, Rodríguez-Cobos M, Rojo-Valdés JM, Martínez-Bahamonde FJ, Zarra-Ferro I. Medication adherence to obeticholic acid: a real-world experience using medication event monitoring systems. Farm Hosp. 2022;46(4):260-4.

## Abstract

**Objective:** We designed a clinical study to analyze patterns of adherence to obeticholic acid, factors influencing the adherence and potential correlation with treatment efficacy by using MEMS® cap in practice daily.

**Method:** A multicenter prospective observational study of patients with primary biliary cholangitis. Adherence will be measured by MEMS® cap, pill count, and patient-reported outcomes during 3 months. The quality of life will be self-reported using the Chronic Liver Disease Questionnaire test, European Quality of Life 5-Dimension Questionnaire test and Itch Severity Scale.

**Conclusions:** We expect to clarify if there is correlation between adherence with treatment efficacy and to identify causes for poor compliance and introduce measures to reduce its prevalence.

## Resumen

**Objetivo:** Diseñamos un estudio clínico para analizar los patrones de adherencia al ácido obeticolico, los factores que influyen en la adherencia y la posible correlación con la eficacia del tratamiento mediante el uso de MEMS® cap en la práctica clínica diaria.

**Método:** Estudio observacional prospectivo multicéntrico de pacientes con colangitis biliar primaria. La adherencia se medirá mediante MEMS® cap, el recuento de comprimidos y se registrarán los resultados comunicados por el paciente durante 3 meses. La calidad de vida será autoinformada utilizando el Cuestionario de Enfermedad Hepática Crónica, el Cuestionario Europeo de Calidad de Vida en cinco dimensiones y la Escala de Intensidad del Picor.

**Conclusiones:** Esperamos identificar si existe una relación entre la adherencia con la efectividad del tratamiento e identificar las causas de la falta de adherencia para poder introducir medidas para reducir su prevalencia.

## KEYWORDS

Medication adherence; Medication event monitoring systems; Obeticholic acid; Liver Cirrhosis, Biliary; Quality of life.

## PALABRAS CLAVE

Adherencia a la medicación; Sistemas de monitorización de medicación electrónicos; Ácido obeticolico; Colangitis biliar primaria; Calidad de vida.



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

## Introduction

Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare autoimmune liver disease (prevalence of approximately 22.27 cases per 100,000 inhabitants in Europe) that predominantly affects middle-aged women<sup>1</sup>. This chronic autoimmune disease is characterized by elevated alkaline phosphatase (ALP) and  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT) levels due to inflammation, progressive non-suppurative destruction of interlobular bile ducts and collagen deposition within the liver<sup>2</sup>.

Obeticholic acid (OCA) is the first selective Farnesoid X-receptor agonist approved for the treatment of patients with PBC with an inadequate response to therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA)<sup>3</sup>.

Despite treatment of PBC has advanced lately and continues to evolve, we should bear in mind that the effectiveness of an oral therapy greatly depends on its adherence; otherwise, the rate of success may be compromised.

Adherence to treatment has been defined as the "extent to which patients take medications as prescribed by their health-care providers". The International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research defined adherence as the extent to which a patient acts following the prescribed interval and dose of a drug regimen<sup>4,5</sup>.

The two definitions are subtly different, although both are usually calculated in practice as the percentage of doses taken correctly in an observation period.

In September 2010, a new taxonomy was introduced, in which adherence to medications is defined as the process by which patients take their medications as prescribed in the context of its three phases: initiation, implementation and discontinuation<sup>6,7</sup>.

Related terms are compliance, defined as the "passive act of the patient to follow the provider's orders", and persistence, which is the length of time between initiation and the last dose, that immediately precedes discontinuation<sup>5</sup>.

Depending on the drug and method of measurement, adherence rates range from 35% to 70%. Traditionally, self-reported questionnaires (SRQs), pill counts or analyses of pharmacy dispensing records are used to assess adherence, but these reports tend to overestimate adherence behavior<sup>8,9</sup>.

As a result of technological advances to improve the measurement of medication adherence, the Medication Event Monitoring Systems (MEMS) are increasingly being recognized as the impactful and most objective adherence measurement strategy for many populations and research questions<sup>9</sup>.

There is no ideal measurement, and all methods have limitations<sup>10,11</sup> but SRQs and MEMS operating together continue to emerge as the preferred effective method for measuring medication adherence<sup>12</sup>.

Claxton *et al.*<sup>13</sup> published a systematic review of 76 studies in which compliance was measured with MEMS and suggested that drug regimen complexity is associated with a poor compliance. Moreover, a high percentage of patients discontinued treatment due to side effects and psychological factors like anxiety, depression and stress made it difficult to achieve adequate adherence.

It would be desirable to identify risk factors for poor adherence to influence them and apply intervention strategies to enhance medication compliance.

We have designed this study to analyze patterns of adherence to OCA for PBC, influencing factors and potential correlation between compliance with efficacy by using MEMS<sup>®</sup> cap in practice daily.

## Methods

### Objectives

Primary:

- To assess OCA therapy adherence in outpatients with PBC with inadequate response or unable to receive UDCA by MEMS<sup>®</sup> cap.
- To identify causes for poor compliance and introducing measures to reduce its prevalence.

Secondary:

- To evaluate the adherence of OCA 5 mg compared to OCA 10 mg in the cases of dose increase based on the safety and tolerability assessments during therapy.
- To assess the impact of OCA adherence in the absolute change in biomarkers of clinical outcomes [ALP, bilirubin, alanine transaminase (ALT)] at month 12. The proportion of subjects at month 12 with ALP < 1.67 upper limit of normal (ULN) and total bilirubin  $\leq$  ULN and ALP decrease of  $\geq$  15% from baseline to month 12.
- To assess the impact of OCA adherence in the absolute change of non-invasive tests of liver fibrosis: Fibrosis-4 (FIB-4), aspartate aminotransferase (AST) to Platelet Ratio Index (APRI) and transient elastography from baseline to month 12.
- To compare OCA adherence to the severity of liver fibrosis.
- To compare OCA adherence by social and economic factors.
- To assess the impact of OCA adherence in the absolute change in the Quality of life from baseline to month 3 in naive patients and during therapy in patients ongoing treatment.
- To assess OCA safety and tolerability from baseline to month 12 (5-10 mg).

### Design

This is a prospective observational multicenter study of adherence in patients with PBC receiving OCA therapy due to inadequate response to UDCA or unable to tolerate UDCA (no UDCA for  $\geq$  3 months), to identify causes of non-compliance and characterize them better to introduce measures to reduce its prevalence. The study will begin in the last quarter of the year 2021 and will last 12 months. Adherence data will be collected prospectively during 3 months in the "implementation" phase of medication adherence to quantify the following variables: the proportion of prescribed drug taken, the proportion of days with the correct number of doses taken, the proportion of doses taken on time, in relation to the 24 hours time interval between successive doses, the distribution of inter-dose intervals and the longest interval between two doses.

### Population

#### Eligibility criteria

The main inclusion criteria are:

- Patients aged  $\geq$ 18 years.
- Patients with PBC:
  - Definite or probable PBC diagnosis (consistent with American Association for the Study of Liver Disease and European Association for Study of the Liver Practice Guidelines) as demonstrated by the presence of  $\geq$  2 of the following three diagnostic factors:
    1. History of elevated ALP levels for at least 6 months.
    2. Positive antimitochondrial antibodies (AMA) titer or if AMA negative or in low titer (< 1:80) PBC specific antibodies (anti-GP210 and/or anti-SP100 and/or antibodies against the major M2 components [PDC-E2, 2-oxo-glutaric acid dehydrogenase complex]).
    3. Liver biopsy consistent with PBC.
- Patients receiving OCA therapy due to inadequate response UDCA (ALP  $\geq$  1.67 ULN or bilirubin > ULN but < 2 ULN treated with UDCA for  $\geq$  12 months) or unable to tolerate UDCA (no UDCA for  $\geq$  3 months).
- Ability to understand and follow related study instructions.
- Able to give informed consent.

Exclusion criteria:

- Other causes of liver diseases, including history of alcohol abuse during the previous year (defined as > 40 g/day in men and 20 g/day in women).
- Presence of clinical complications of PBC or clinically significant hepatic decompensation.

- History of liver transplantation, current placement on a liver transplant list or current Model for End-Stage Liver Disease score  $\geq 15$ .
- Portal hypertension with complications, including known gastric or large esophageal varices, poorly controlled or diuretic resistant ascites, history of variceal bleeds or related therapeutic or prophylactic interventions or hepatic encephalopathy.
- Cirrhosis with complications, including history or presence of spontaneous bacterial peritonitis, hepatocellular carcinoma, bilirubin  $> 2$  ULN.
- Hepatorenal syndrome (type I or II) or Screening serum creatinine  $> 2$  mg/dL (178  $\mu$ mol/L).
- Current or prior history of hepatocellular carcinoma.
- Subjects with human immunodeficiency virus (HIV) and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
- Patients with severe pruritus or those requiring systemic treatment for pruritus.
- Subjects with mental incapacity, language barrier, insufficient social support or any other reason considered by the investigator precluding adequate understanding or cooperation in the study.
- History of malignancy including solid tumours and haematological disorders.
- Subjects with a significant extrahepatic disease that may impair short-term prognosis as well as the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), such as congestive heart failure New York Heart Association Grade IV), chronic obstructive pulmonary disease GOLD  $> 3$  or chronic kidney disease (serum creatinine  $> 3$  mg/dL or under renal replacement therapy).
- Medical conditions that may cause nonhepatic increases in ALP or which may diminish life expectancy to  $< 2$  years, including known cancers.

## Intervention

### Variables

- Collection of demographic data: sex, age, ethnicity, level of studies (primary, secondary, higher or university studies), employment situation (student, unemployed, retired or pensioner).
- Adherence: monitoring of the number and timing of pill taken will be assessed by a pill container that electronically records real-time information during each cap opening. MEMS® cap devices (Aardex, Ltd., Zug, Switzerland) will be used and the opening and closing times will be recorded in the medAmigo software (Aardex, Ltd.). All patients will be dispensed the exact medication for each cycle/visit.  
 Also, the pharmacist validates the electronic data, pill count adherence index and assesses the self-reported adherence by some of the following questions such as: Do you think you have missed taking some pills since the last visit? When do you take the daily medication?
- Biochemistry and liver function: AST, ALT, ALP, bilirubin, GGT, albumin, prothrombin time, international normalized ratio, creatinine and others.
- Cardiovascular safety markers: lipoproteins (LDL, HDL, VLDL, ApoB, ApoA-1, ApoE, Lp[a]), total cholesterol, triglycerides.
- Immunoserological tests (AMA, antinuclear antibodies, antibodies against soluble liver or liver-pancreas, immunoglobulins IgG, IgA and IgM).
- Non-invasive assessments of liver disease evaluated by serum markers and imaging tests to calculate different noninvasive scores of liver fibrosis: a panel of non-invasive circulating fibrosis markers, APRI and FIB-4.
- Liver stiffness measurement (LSM) is assessed using the FibroScan® after overnight fasting and after a complete abdominal ultrasound examination. At least 10 measurements with an interquartile range/median  $\leq 30\%$  are used as reliability criteria.
- Clinical outcomes: Incidence of any of the following adjudicated events: death (for all causes), liver transplantation, chronic hepatitis C confirmed by two complementary imaging studies unless confirmed by biopsy, Model for End-Stage Liver Disease score  $\geq 15$ , worsening of the Child-Pugh score at least 2 points, hospitalization (defined by

- an admission  $\geq 24$  hours) for bleeding from varicose veins, hepatic encephalopathy (defined by a score  $\geq 2$  from West Haven) or hepatic encephalopathy (confirmed by diagnostic paracentesis), ascites secondary to cirrhosis and requiring intervention (e.g., diuretics or paracentesis).
- Number of concomitant chronic medications.
- Measurement of health status: Hospitalization (reason, length of hospital admission, important medical procedures), visits to the Emergency Department, outpatient visits to the doctor.
- Safety and tolerability of adverse events: emerging treatment related adverse events, adverse events of special interest (including pruritus and liver safety), ECG, vital signs, pruritus and clinical laboratory evaluations (including changes in lipid profile).
- Questionnaires of quality of life and itching: CLDQ test, "European Quality of Life 5-Dimension Questionnaire" test (EQ-5D) and Itch Severity Scale.

## Study procedures

### Sample size and recruitment

Each participant will receive a MEMS® cap that records the date and time it is opened. The subjects for this study will be recruited in the Pharmacy Department. The Pharmacy Department manages patient adherence to the study and treatment compliance.

For an estimated population of 100 patients during the study period according to the following aspects: i) the recruitment time proposed by the research team; ii) recruitment taking place in all Galician hospitals; and iii) the number of patients to whom this drug is prescribed per year, taking into account an estimated rate of adherence to treatment of around 90% and assuming an alpha error of 5%, an accuracy of  $\pm 5\%$  would give us a sample size of at least 58 patients according to sample size calculation tables. Assuming a removal rate of 15%, we would have to include in the study a minimum population of 69 patients.

The data analysis will be performed after the data for the entire sample has been collected, using the SPSS Statistics® v.20.0 software package. The significance level is established at 0.05 and the limits of the confidence interval at 95%. A descriptive analysis of the baseline characteristics of the sample will be performed. The primary objective is to compare adherence (percentage of pills taken of those prescribed) between the responders (ALP  $\leq 1.67$  ULN and bilirubin  $\leq$  ULN and ALP reduction by 15%) and non-responders. In case, the normality assumption holds, this will be tested by an independent sample t-test. In case of skewed distribution for adherence, the non-parametric Mann-Whitney test will be used instead. Logistic regression will also be used to identify possible confounders for adherence. Only the strongest predictors will be tested as confounding variables. Confounding variables are added as independent variables to the model relating response (dependent variable) to adherence (independent variable).

### Ethical and legal aspects

The protocol was approved by the Drug Research Ethics Committee of Galicia (2019/600), and ethics committee approval for participation in a multi-centre study (April 2021). This study will be conducted according to the declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. Written informed consent will be obtained from all patients before enrollment.

## Discussion

To our knowledge, this is the first multicenter observational study to describe real-life medication adherence by MEMS in ambulatory patients with a rare disease. Another strength is the assessment of medication adherence using different methods.

Electronic reporting from microchip devices, such as MEMS® cap, is an attractive option and provides objective feedback about adherence to the health care professionals.



Other devices available are also considered the “gold standard” for adherence measurement<sup>4</sup>, Med-eMonitor (InforMedix, Rockville, MD, USA), eCaps (Information Mediary Corporation, Ottawa, ON, Canada) and Medsignals (MedSignals Corporation, Lexington, KY) but we have chosen MEMS® cap as a key supplier because of our expertise with various clinical studies<sup>15</sup>.

MEMS® cap can supply an automatic compilation of medication intake times (dosing history) providing a comprehensive characterization of adherence to medication. These statistics can provide information about which deviation from the prescribed medication regimen is sufficient to adversely influence the regimen’s intended effect.

Various studies based on MEMS have shown that medication adherence is closely correlated with clinical outcome. For example, poor adherence to imatinib therapy was observed to be significantly associated with inadequate molecular response and less effective viral suppression in subjects with antiretroviral therapy<sup>16,17</sup>. In contrast, the results of a recently published study, showed that nonadherence to nilotinib or inadequate Cmin appeared not to be clinically relevant with respect to achieve an optimal response<sup>18</sup>.

Recent meta-analyses investigated the effectiveness of electronic monitoring feedback to improve medication adherence and clinical outcomes<sup>17,19,20</sup>. However, most studies were based in various therapeutic areas (HIV, heart failure, hypertension or schizophrenia), different cut-off for adherence (the thresholds ranged from 67% to 95%, and in half of the studies, it was 80%), several outcome measurement and research with longer duration was lacking, making analysis difficult.

Nevertheless, to obtain more insight into factors related to the efficacy of treatment, the quality of life and side effects are studied in an exploratory manner. Especially, side effects may influence adherence, dose adjustments, and may thereby result in a reduced response.

## Bibliography

- Gazda J, Drazilova S, Janicko M, Jarcuska P. The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:9151525. DOI: 10.1155/2021/9151525
- Lammers WJ, Van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, *et al.* Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology.* 2014;147:1338-49. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029
- Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):631-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1509840
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [internet]. Ginebra: World Health Organization; 2003 [accessed 11/25/2021]. Available at: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008;11(1):44-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, *et al.* ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med.* 2018;169(1):30-5. DOI: 10.7326/M18-0543
- Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(9):728-40. DOI: 10.18553/jmcp.2009.15.9.728
- Ailinger RL, Black PL, Lima-García N. Use of electronic monitoring in clinical nursing research. *Clin Nurs Res.* 2008;17(2):89-97. DOI: 10.1177/1054773808316941
- McGrady ME, Ramsey RR. Using Electronic Monitoring Devices to Assess Medication Adherence: A Research Methods Framework. *J Gen Intern Med.* 2020;35(9):2707-14. DOI: 10.1007/s11606-020-05905-z
- Ibarra Barrueta O, Sánchez-Rubio Ferrández J. Estimación de la adherencia. En: Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, coordinadores. *Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento.* Barcelona: EuromediceVivactis; 2017. p. 13-29.
- Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:99. DOI: 10.1186/1477-7525-8-99
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-310. DOI: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0
- Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:217047. DOI: 10.1155/2015/217047
- Bernárdez Ferrán B, Martínez Callejo V. Adherencia en oncohematología. En: Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, coordinadores. *Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento.* Barcelona: Euromedice Vivactis; 2017. p. 60-74.
- Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, *et al.* Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2381-8.
- Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Front Pharmacol.* 2018;9:1290. DOI: 10.3389/fphar.2018.01290
- Boons CCLM, Timmers L, Janssen JJWM, Westerweel PE, Blijlevens NMA, Smit WM, *et al.* Response and Adherence to Nilotinib in Daily practice (RAND study): an in-depth observational study of chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(9):1213-26. DOI: 10.1007/s00228-020-02910-3
- Hartman L, Lems WF, Boers M. Outcome measures for adherence data from a medication event monitoring system: A literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(1):1-5. DOI: 10.1111/jcpt.12757

The reduced quality of life and its causes may influence nonadherence, therefore, the examination of these factors will give a broad insight into the use of OCA from the patients “point of view”. Since there is no ideal method in evaluating adherence, selecting at least various methods can give results that are closer to reality. However, the small sample size, observational study, short follow-up periods, inclusion of middle-aged adults, and Hawthorne effect can limit our findings. Nonetheless, we must also consider the complexity for analysis and difficulty interpreting of the results when using a multimeasure approach.

In conclusion, we expect that this study will provide valuable knowledge which will be useful for health care professionals to identify strategies for increasing adherence in their daily practice.

## Funding

The study is funded by Intercept Pharmaceuticals, Inc. (grant funding adherence). The authors are responsible for the content and design of the protocol.

## Acknowledgements

The authors would like to thank Luis Margusino Framiñán, Lola Haro Martín, María Anido García, Carlos Crespo Diz, Antonia Casás Martínez, Lara González Freire, Alba María Fernández Varela, Mónica Gayoso Rey and Iria Varela Rey for their participation in the study.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

20. El Alili M, Vrijens B, Demonceau J, Evers SM, Hiligsmann M. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with

alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):268-79. DOI: 10.1111/bcp.12942



## PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

### Implantación de una metodología para evaluar *patient-reported outcomes* en pacientes con cáncer de pulmón: Protocolo del estudio PeOple (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*)

Implementation of a methodology to assess patient reported outcomes in lung cancer patients: The PeOple (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*) study protocol

Cristina Villanueva-Bueno<sup>1</sup>, Roberto Collado-Borrell<sup>1</sup>, José Luis Revuelta-Herrero<sup>1</sup>, Ana Beatriz Fernández-Román<sup>2</sup>, Gema Casado-Abad<sup>3</sup>, Vicente Escudero-Vilaplana<sup>1</sup>; Equipo del estudio PeOple (Anexo 1)

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada (Madrid), España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

## Autor para correspondencia

Vicente Escudero-Vilaplana  
Servicio de Farmacia  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón  
C/ Doctor Esquerdo, 46  
28007 Madrid, España.

Correo electrónico:  
vicente.escudero@salud.madrid.org

Recibido el 22 de septiembre de 2021;  
aceptado el 9 de enero de 2022.  
Early Access date (05/05/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11835

### Cómo citar este trabajo

- Villanueva-Bueno C, Collado-Borrell R, Revuelta-Herrero JL, Fernández-Román AB, Casado-Abad G, Escudero-Vilaplana V;
- Equipo del estudio PeOple. Implantación de una metodología para evaluar *patient-reported outcomes* en pacientes con cáncer de pulmón:
- Protocolo del estudio PeOple (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*). *Farm Hosp.* 2022;46(4):265-9.

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo es describir el protocolo del estudio PeOple, cuyo fin es evaluar los resultados en salud centrados en el paciente con cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico en la práctica clínica habitual mediante una metodología adaptada de la herramienta del International Consortium for Health Outcomes Measurement.

**Método:** Estudio observacional, ambispectivo, longitudinal y multicéntrico. Se compararán dos grupos: grupo control (seguimiento según práctica clínica habitual) frente a un grupo intervención (seguimiento mediante la metodología del International Consortium for Health Outcomes Measurement adaptada al entorno español) durante un período de 6 meses. Las variables recogidas incluirán aspectos demográficos (edad, sexo, apoyo familiar), clínicos (hábito tabáquico, comorbilidades, capacidad pulmonar), del tumor (histología, estadiaje, mutaciones), farmacoterapéutico (esquema de tratamiento, modificaciones y complicaciones), grado de salud (estado funcional, calidad de vida, satisfacción y supervivencia)

## Abstract

**Objective:** The purpose of this article is to describe the PeOple study protocol, developed to assess patient-reported health outcomes in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer in routine clinical practice using the methodology provided by the International Consortium for Health Outcomes Measurement tool.

**Method:** The study envisaged will be multicenter, longitudinal, ambispective and observational. Two groups will be compared: a control group (followed up according to standard clinical practice) and an experimental group (followed up using the International Consortium for Health Outcomes Measurement methodology adapted to the Spanish setting for 6 months). The variables collected will be related to demography (age, sex, degree of family support), clinical factors (smoking, comorbidities, lung capacity), the neoplasm (histology, staging, mutations), pharmacotherapy (treatment schedule, modifications, and complications), health status (functional status, quality of life, satisfaction and overall survival) and resource con-

## PALABRAS CLAVE

Calidad de vida; Cáncer de pulmón; Protocolo; Oncología; Resultados referidos por los pacientes.

## KEYWORDS

Quality of life; Lung cancer; Protocol; Oncology; Patient-reported outcomes.



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

global) y consumo de recursos (visitas a urgencias, ingresos hospitalarios y tiempo dedicado por los profesionales sanitarios). El protocolo del estudio PeOple ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y se realizará respetando los principios y las normas éticas básicas.

**Conclusiones:** El estudio PeOple explorará cómo se pueden desarrollar e integrar los procesos de medición de resultados en salud centrados en los pacientes, especialmente los *patient-reported outcomes*, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en la práctica clínica. La evaluación sistemática de estos *patient-reported outcomes* permitirá conocer su impacto en términos de efectividad (supervivencia), seguridad (complicaciones de la terapia sistémica) y calidad de vida y satisfacción. El carácter multidisciplinar y multicéntrico facilitará una visión integral y su reproducibilidad externa.

## Introducción

Actualmente, pacientes, profesionales sanitarios y gestores coinciden en la necesidad de avanzar hacia un sistema de salud basado en la creación de valor. El sistema sanitario está inmerso en un cambio de orientación, situando al paciente en el centro del sistema y buscando que sus objetivos se alineen con las expectativas y necesidades de los pacientes<sup>1</sup>. Los pacientes deben ser protagonistas en el seguimiento de su enfermedad y de la toma de decisiones. Evaluar e integrar los resultados referidos por los pacientes, comúnmente conocidos como *patient-reported outcomes* (PRO) es fundamental para conseguir este objetivo<sup>2,3</sup>. Entre estos PRO se incluyen medidas sobre la calidad de vida en cualquiera de sus dimensiones, el estado de salud y/o los síntomas, o la adherencia a los tratamientos, entre otros. Su evaluación se suele realizar mediante cuestionarios rigurosamente desarrollados y validados para asegurar su claridad, fiabilidad y reproducibilidad. Entre otros aspectos, los PRO han permitido comprobar que la percepción de los pacientes sobre la gravedad de sus síntomas y su impacto sobre su calidad de vida es diferente a la evaluada por sus profesionales sanitarios<sup>4-6</sup>.

Existen diferentes condiciones que dan una mayor relevancia a los PRO, como son enfermedades crónicas o terminales, enfermedades discapacitantes o con elevado impacto social o laboral, tratamientos con una efectividad limitada o con una elevada incidencia de efectos adversos. En general, los PRO tienen un mayor impacto cuanto mayor sea la variabilidad de un proceso y mayor incertidumbre haya respecto a sus resultados. A pesar de los beneficios de la evaluación de PRO en algunas de estas situaciones, su uso en la práctica clínica diaria es anecdótico. Como primer paso para expandir su implantación, en los últimos años se está trabajando en la sistematización de su recogida y análisis.

El International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) surgió con el fin de potenciar el desarrollo de la atención sanitaria basada en el valor. Para ello, desarrolló una serie de *standard sets* de medidas de resultados centrados en los pacientes<sup>7</sup>. Estos *standard sets* están actualmente desarrollados para 40 patologías, entre las que se encuentran cinco neoplasias malignas: cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata localizado y cáncer de próstata avanzado. Los pacientes oncológicos son claros candidatos a beneficiarse de la metodología de ICHOM para evaluar resultados en salud. Un ejemplo de ello son los pacientes con cáncer de pulmón. El abordaje del cáncer de pulmón metastásico es cada vez más complejo, especialmente debido a la aparición de nuevos fármacos de alto impacto y a la corta esperanza de vida de los pacientes. En general, los tratamientos no son curativos y, además, pueden limitar la calidad de vida de los pacientes con unos discretos resultados en supervivencia, haciendo que los resultados de salud tipo PRO cobren suma relevancia<sup>8</sup>.

La evidencia sobre el impacto que estas intervenciones sanitarias tienen en el estado de salud de los pacientes con cáncer de pulmón en la práctica clínica es muy limitada. Este hecho se debe a distintos motivos, como el desconocimiento de algunos profesionales sanitarios sobre esta metodología, la dificultad de integración con los sistemas de información sanitaria y, especialmente, la falta de sistematización en su recogida y evaluación<sup>9</sup>. Con el fin de favorecer su implantación en España, se realizó una adap-

tación (emergency visits, hospital admissions and time spent by health providers). The PeOple study protocol has been approved by the Ethics Committee for Research into Medicinal Products of the Gregorio Marañón General University Hospital and will be conducted in compliance with prevailing ethical principles and standards.

**Conclusions:** The PeOple study will explore how patient-reported outcomes collection can be developed and integrated with the clinical processes used in the management of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer what patient-reported outcomes can be measured with systems that can conveniently be used both by patients and by healthcare providers. Systematic evaluation of patient-reported outcomes will help determine their impact in terms of effectiveness (survival), safety (complications of systemic therapy), and quality of life and patient satisfaction. The multidisciplinary and multicenter nature of the study will facilitate a comprehensive view of the subject analyzed and allow external reproducibility.

tación del *standard set* de ICHOM para el cáncer de pulmón según las características de nuestro entorno<sup>10</sup>.

La evaluación sistemática de los resultados en salud obtenidos en la población real, no restringida por los criterios de los ensayos clínicos, favorece la participación del paciente en la toma de decisiones, optimizando los resultados y avanzando en la gestión sostenible de los recursos<sup>11</sup>.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es describir el protocolo de estudio para evaluar los resultados en salud centrados en el paciente con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico obtenidos tras la adaptación e implantación de los *standard sets* siguiendo la metodología de la herramienta del ICHOM.

## Métodos

### Diseño

Estudio observacional, ambispectivo, longitudinal y multicéntrico de evaluación de la implantación de la medición de PRO según la metodología ICHOM. Se comparará un grupo control (pacientes seguidos mediante la práctica clínica habitual) evaluado de forma retrospectiva frente a un grupo intervención (pacientes seguidos mediante la metodología propuesta en el estudio), evaluado de forma prospectiva.

El periodo de reclutamiento será de 12 meses. El periodo de seguimiento en ambos grupos será de 6 meses.

### Ámbito

Se reclutarán pacientes de tres hospitales universitarios de la Comunidad de Madrid (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario La Paz y Hospital Universitario de Fuenlabrada).

### Población de estudio

Se estima un tamaño muestral de 100 pacientes (50 en cada brazo).

Criterios de inclusión:

- Grupo control: Pacientes adultos con CPNM, localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB irresecable o IV) de nuevo diagnóstico, que hubieran iniciado tratamiento antineoplásico con intención paliativa (quimioterapia, inmunoterapia o terapias orales dirigidas) en los 6 meses previos al momento de reclutamiento.
- Grupo intervención: Pacientes adultos con CPNM, localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB irresecable o IV) de nuevo diagnóstico, que inicien tratamiento antineoplásico con intención paliativa (quimioterapia, inmunoterapia o terapias orales dirigidas).

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presenten barreras idiomáticas, culturales o cognitivas que imposibiliten realizar la entrevista o comprender los cuestionarios a realizar.
- Pacientes que hayan iniciado terapia en otro centro distinto a los incluidos en el estudio.
- Pacientes que inicien o hayan iniciado tratamiento dentro de un ensayo clínico.

## Variables

Las variables recogidas en el estudio PeOpLe en cada una de las visitas realizadas a los pacientes, su frecuencia y fuentes de información, se describen en la tabla 1. La variable principal del estudio es la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el cuestionario EQ-5D. Se analizará la asociación entre el tipo de tratamiento (quimioterapia, inmunoterapia, quimioterapia + inmunoterapia y terapias orales dirigidas) y el resultado de la variable principal.

## Fuente y gestión de los datos

La información se obtendrá de las historias clínicas y de los cuestionarios realizados en las entrevistas clínicas con los pacientes. Los cuestionarios de calidad de vida serán realizados por los farmacéuticos. Los efectos adversos serán registrados de forma conjunta por farmacéuticos y oncólogos, según la clasificación CTCAE v5.0. Además, este estudio propone medir otros PRO no recogidos por la herramienta del ICHOM, como los PRO-CTCAE, y otros resultados desde la perspectiva del sistema

**Tabla 1.** Variables del estudio PeOpLe: fuentes, periodicidad de recogida e instrumentos de medida

Variables	Fuente de la información	Grupo intervención					Grupo control
		Visita inicio	Visitas de seguimiento			Visita única (6 meses desde inicio tratamiento)	
			Visitas intermedias <sup>#</sup>	Visita 3 meses	Visita 6 meses		
<b>Demográficas</b>							
Edad	HC	X					X
Sexo	HC	X					X
Apoyo familiar (sí/no)	Paciente	X					X
Nivel de estudios*	Paciente	X					X
<b>Clínicas</b>							
Pérdida de peso previa	Paciente	X					X
Hábito tabáquico**	Paciente	X					X
Comorbilidades (Cuestionario SCQ)	HC	X					X
Capacidad pulmonar (FEV1)	HC	X					X
<b>Tumor</b>							
Fecha de diagnóstico	HC	X					X
Histología	HC	X					X
Estadíaje clínico y patológico (TNM)	HC	X					X
Mutaciones (EGFR, ALK, ROS1, PDL1)	HC	X					X
<b>Farmacoterapéuticas</b>							
Esquema de tratamiento (fecha inicio y fin)	HC	X					X
Cambio de línea de tratamiento	HC	X	X	X	X		X
Efectos secundarios (PRO-CTCAE y CTCAE)	HC y paciente		X	X	X		X
Adherencia (registro de dispensaciones y Morisky-Green)	HC y paciente			X	X		X
<b>Grado en salud</b>							
Estado funcional (ECOG)	Paciente	X	X	X	X		X
Calidad de vida (EQ-5D, LCSS***)	Paciente	X		X	X		X
Satisfacción percibida	Paciente				X		X
Supervivencia global (fecha <i>exitus</i> y causa)	HC				X		X
Relacionadas con el final de la vida (lugar de muerte y criterios de Earle****)	HC				X		X
<b>Consumo de recursos</b>							
Número de visitas a urgencias o ingresos	HC		X	X	X		X
Tiempo dedicado por los profesionales sanitarios	Profesional sanitario	X	X	X	X		X

ALK: quinsa del linfoma anaplásico; CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos; ECOG: Grupo de Oncología Cooperativa del Este; EGFR: receptor de factor de crecimiento epidérmico; EQ-5D: calidad de vida europea - 5 dimensiones; FEV1: volumen espirado forzado en el 1 segundo; HC: historia clínica; LCSS: escala de síntomas del cáncer de pulmón; PDL1: El ligando 1 de muerte programada; PRO-CTCAE: sistema de medición de resultados comunicados por los pacientes; ROS1: receptor tirosina quinasa codificado por el gen ROS1; SCQ: Self-administered Comorbidity Questionnaire.

\*Visitas intermedias: visitas previas a la consulta del oncólogo que no se corresponden ni con 3 ni 6 meses. \*{0} Sin estudios; (1) estudios primarios; (2) estudios secundarios; (3) estudios universitarios. \*\*Índice de paquetes al año + clasificación de tabaquismo: nunca fumador (< 100 cigarrillos en la vida), exfumador (dejó de fumar > 1 año antes del diagnóstico), fumador actual. \*\*\*Los síntomas definidos en el *standard set* del ICHOM, fatiga, dolor, tos y disnea, se recogen a través del cuestionario LCSS. \*\*\*\*Criterios de Earle: (1) el paciente recibe quimioterapia u otra terapia antineoplásica en los últimos 14 días de vida; (2) el paciente inicia un nuevo tratamiento antineoplásico en el último mes de vida; (3) el paciente acude a urgencias más de una vez en el último mes de vida o ingresa en la unidad de cuidados paliativos; (4) el paciente muere en una unidad de agudos; (5) el paciente no recibe cuidados paliativos antes de fallecer; (6) el paciente inició los cuidados paliativos en las últimas 72 horas previas a su fallecimiento.



sanitario, como el consumo de recursos. La identidad de los participantes será pseudonimizada mediante codificación en un archivo que sólo podrán consultar los miembros del equipo investigador y que estará protegido con contraseña. Los datos serán registrados utilizando el sistema REDCap, una aplicación web segura para la creación de bases de datos en investigación y ensayos clínicos (Projectredcap.org).

## Recogida de datos

### 1. Reclutamiento y visita de inicio.

Grupo control: Si el paciente cumple los criterios de inclusión y exclusión, y lleva 6 meses en tratamiento activo, será citado en las consultas de farmacia para firmar el consentimiento informado y realizar la recogida de datos. En estos pacientes sólo se realizará una visita a los 6 meses desde el inicio del tratamiento.

Grupo intervención: Si el paciente cumple los criterios de inclusión y exclusión, en su primera consulta tras el diagnóstico, el oncólogo le explicará el estudio. Los pacientes que acepten participar serán citados en las consultas de farmacia para firmar el consentimiento informado y realizar la visita de inicio.

### 2. Visitas de seguimiento:

El seguimiento de los pacientes del grupo intervención se realizará hasta fin del estudio, fallecimiento o pérdida de seguimiento. Se registrarán todas las variables definidas con las frecuencias establecidas en la tabla 1. Las visitas del estudio siempre son previas a cada una de las consultas con el Servicio de Oncología y serán presenciales o telemáticas adaptadas según el paciente tenga cita presencial o telefónica con el oncólogo.

La visita fin del estudio coincidirá con la visita de los 6 meses desde el inicio del tratamiento.

### 3. Evaluación de la percepción de los profesionales sanitarios:

Se registrarán la cantidad de tiempo y recursos necesarios para desarrollar, integrar y ejecutar el protocolo para la medición de los PRO. Al finalizar el estudio, se llevarán a cabo entrevistas semiestructuradas con los miembros del equipo asistencial involucrados para identificar qué posibles mejoras se podrían hacer para permitir la sostenibilidad y aceptabilidad a largo plazo para la medición sistemática de los PRO. Las preguntas semiestructuradas explorarán sus percepciones sobre el impacto de la medición de los PRO en su carga de trabajo, toma de decisiones, mejora de procesos y los factores de infraestructura esenciales necesarios para recopilar y utilizar los PRO en una forma eficiente y clínicamente relevante.

## Análisis estadístico

Los resultados de las variables continuas se presentarán mediante su media y desviación típica. Para las variables categóricas, los resultados se presentarán por sus frecuencias y porcentajes. Aquellas variables numéricas con distribución no normal se presentarán mediante su mediana y rango intercuartílico (percentil 25, percentil 75). El análisis de normalidad se estudiará con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En la comparación de variables numéricas, se utilizará la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney utilizando las más adecuadas en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de pacientes de cada grupo. La asociación entre variables cualitativas se estudiará mediante la prueba ji-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. Se calcularán las correspondientes medidas de asociación y riesgo con sus intervalos de confianza. La supervivencia global se calculará mediante curvas de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS versión 21.0. Se considerarán como estadísticamente significativos aquellos resultados con una  $p < 0,05$ .

## Limitaciones

Las principales limitaciones en la sistematización de la evaluación de PRO en la práctica clínica son la necesidad de implementar herramientas tecnológicas que faciliten el proceso, la integración en el flujo de trabajo establecido y el compromiso necesario de profesionales sanitarios y pacientes. El desarrollo de estudios piloto y la publicación de metodologías

de trabajo y nueva evidencia científica, como sería el caso del estudio PeOple, ayudarán a superar poco a poco estas barreras.

## Consideraciones éticas

El protocolo del estudio PeOple ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Código del estudio: VEV-PUL2017-01). El desarrollo del estudio se realizará respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión (versión revisada de Fortaleza, 2013) de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el Convenio de Oviedo, y con los requisitos reguladores vigentes recogidos en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.

El estudio se realizará cumpliendo con lo expuesto en este protocolo. El desarrollo del mismo no interferirá en los hábitos de prescripción del médico. Se registrarán las sospechas de reacciones adversas y se procederá a su notificación de acuerdo con la legislación vigente y las buenas prácticas de farmacovigilancia.

A los pacientes que sean incluidos en el estudio se les pedirá el consentimiento informado.

Los datos se recogerán en un cuaderno de recogida de datos (Redcap®). La obtención, procesamiento y análisis de los datos se llevará a cabo según el Reglamento General de Protección de Datos 2016/679 de diciembre y la Ley orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

## Discusión

El estudio PeOple nace con la idea de adaptar e implantar la herramienta de *standard sets* del ICHOM en nuestro entorno de práctica clínica, identificar las barreras que dificultan su utilización y proponer soluciones que permitan incorporar de manera innovadora la medición de resultados en la asistencia sanitaria.

A partir del estudio PeOple, se analizará el impacto de la evaluación sistemática de los PRO en los pacientes con CPM localmente avanzado o metastásico en términos de efectividad (supervivencia), seguridad (complicaciones de la terapia sistémica), calidad de vida y satisfacción, identificando aquellas intervenciones sanitarias que aporten más valor. Además, permitirá evaluar y comparar los PRO obtenidos entre las distintas alternativas farmacoterapéuticas (quimioterapia, inmunoterapia y terapias orales dirigidas) con el fin de proporcionar evidencia que ayude a la toma de decisiones, especialmente en fármacos de alto impacto.

Existen publicadas experiencias sobre la implementación de conjuntos de estándares ICHOM en la práctica clínica en enfermedades como la osteoartritis de cadera y rodilla<sup>12</sup>, labio leporino y paladar hendido<sup>13</sup>, enfermedad de las arterias coronarias<sup>14</sup> o enfermedad de Parkinson<sup>15</sup>, que han mostrado un impacto positivo en todas las fases del proceso. En la atención actual del cáncer existe un debate creciente sobre el valor adicional de utilizar PRO en el seguimiento clínico diario. Varios estudios realizados en pacientes oncológicos indicaron que la medición sistemática de PRO se asocia con una mejor comunicación médico-paciente<sup>16</sup>, una mayor satisfacción del paciente<sup>17</sup> y una mejora del control de sus síntomas<sup>18</sup>. Basch et al. observaron que el manejo de los síntomas reportados por el paciente en tratamiento con quimioterapia mejoraba la calidad de vida y reducía las visitas a urgencias, produciéndose además una mayor tolerancia a la quimioterapia y mejora de la supervivencia<sup>19</sup>. A pesar de estos beneficios, su implantación en la práctica clínica sigue siendo un desafío. El registro clásico de los PRO lleva ligadas una serie de limitaciones, como son el consumo extra de recursos, los errores de transcripción y la dificultad de hacer un registro a tiempo real y continuo. El estudio PeOple explorará cómo se pueden desarrollar e integrar los procesos de recopilación de PRO, qué PRO se pueden medir mediante sistemas que sean fáciles de completar para los pacientes y que los profesionales puedan utilizar en la práctica<sup>20</sup>. Además, pretendemos conocer el consumo de recursos del desarrollo e integración de una evaluación sistemática y longitudinal de PRO a nivel hospitalario.

Por un lado, el enfoque multidisciplinar del estudio PeOple, que incluye a farmacéuticos hospitalarios y oncólogos, permitirá obtener resultados con una perspectiva integral de los cuidados del paciente con cáncer de pulmón. Este proyecto reforzará la relación y coordinación entre ambos servicios, y mejorará la atención de los pacientes. Sin embargo, el circuito debería adaptarse según las necesidades de cada centro de la forma más eficiente posible. En este sentido, la enfermería puede desempeñar un papel importante, sobre todo en aquellos centros que dispongan de enfermeras de práctica avanzada o en aquellos que no tengan farmacéuticos en hospital de día. Por otro lado, su carácter multicéntrico favorecerá que la metodología de la implantación de la herramienta sea extrapolable a otros centros, contribuyendo a la reproducibilidad del estudio y a la medición de resultados reportados por el paciente en la práctica clínica asistencial.

## Financiación

Este estudio ha sido financiado dentro de la Convocatoria de ayudas de investigación e innovación en el ámbito de la oncología de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2016-2017.

## Conflictos de interés

Sin conflictos de interés.

## Anexo 1

Investigadores del grupo PeOple:

Rosa Álvarez Álvarez. Servicio de Oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Antonio Calles Blanco. Servicio de Oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

## Bibliografía

- Center for Drug Evaluation, Research. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development [Internet]. Fda.gov. 2020 [consultado 08/07/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>
- Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, editores. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3.ª ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
- Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW, Velikova G, Terwee CB, Snyder CF, et al. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res.* 2013;22(8):1889-905. DOI: 10.1007/s11136-012-0344-y
- Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med.* 2010;362(10):865-9. DOI: 10.1056/NEJMp0911494
- Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh YC, Beer TM. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3485-90. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.025
- Pakhomov SV, Jacobsen SJ, Chute CG, Roger VL. Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record. *Am J Manag Care.* 2008;14(8):530-9.
- Basch E, Spertus J, Dudley RA, Wu A, Chuahan C, Cohen P, et al. Methods for Developing Patient-Reported Outcome-Based Performance Measures (PRO-PMs). *Value Health.* 2015;18(4):493-504. DOI: 10.1016/j.jval.2015.02.018
- Efficace F, Collins GS, Cottone F, Giesinger JM, Sommer K, Anota A, et al. Patient-Reported Outcomes as Independent Prognostic Factors for Survival in Oncology: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health.* 2021;24(2):250-67. DOI: 10.1016/j.jval.2020.10.017
- Ashley L, Jones H, Thomas J, Newsham A, Downing A, Morris E, et al. Integrating patient reported outcomes with clinical cancer registry data: a feasibility study of the electronic Patient-Reported Outcomes From Cancer Survivors (ePOCS) system. *J Med Internet Res.* 2013;15(10):e230. DOI: 10.2196/jmir.2764
- Escudero-Vilaplana V, Calles A, Collado-Borrell R, Belén Marzal-Alfaro M, Polanco C, Garrido C, et al. Standardizing Health Outcomes for Lung Cancer. Adaptation of the International Consortium for Health Outcomes Measurement Set to the Spanish Setting. *Front Oncol.* 2020;10:1645. DOI: 10.3389/fonc.2020.01645
- Julia Calzas Rodríguez. Servicio de Oncología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).
- Beatriz Candel García. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).
- Gema Casado Abad. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Roberto Collado Borrell. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Javier de Castro Carpeño. Servicio de Oncología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Vicente Escudero Vilaplana. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Ana Beatriz Fernández Román. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).
- Mar Galera López. Servicio de Oncología. Servicio de Oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Eva González-Haba Peña. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Javier Letellez Fernández. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).
- Belén Marzal Alfaro. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Francisco Moreno Ramos. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- José Luis Revuelta Herrero. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Ana Sierra Muñoz. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Cristina Villanueva Bueno. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Graupner C, Kimman ML, Mul S, Slok AHM, Claessens D, Kleijnen J, et al. Patient outcomes, patient experiences and process indicators associated with the routine use of patient-reported outcome measures (PROMs) in cancer care: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2021;29(2):573-93. DOI: 10.1007/s00520-020-05695-4
- Ackerman IN, Cavka B, Lippa J, Bucknill A. The feasibility of implementing the ICHOM Standard Set for Hip and Knee Osteoarthritis: a mixed-methods evaluation in public and private hospital settings. *J Patient Rep Outcomes.* 2018;2:32. DOI: 10.1186/s41687-018-0062-5
- Arora J, Haj M. Implementing ICHOM's Standard Sets of Outcomes: Cleft Lip and Palate at Erasmus University Medical Centre in the Netherlands [Internet]. London, UK: International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM); 2016 [consultado 08/07/2021]. Disponible en: [www.ichom.org](http://www.ichom.org)
- Arora J, Tavella R. Implementing ICHOM's Standard Sets of Outcomes: Coronary Artery Disease in the Coronary Angiogram Database of South Australia (CADOSA) [Internet]. London, UK: International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM); 2017 [consultado 08/07/2021]. Disponible en: [www.ichom.org](http://www.ichom.org)
- Arora J, Lewis S, Cahill A. Implementing ICHOM's Standard Sets of Outcomes: Parkinson's disease at Aneurin Bevan University Health Board in South Wales, UK [Internet]. London: International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM); 2017 [consultado 08/07/2021]. Disponible en: [www.ichom.org](http://www.ichom.org)
- Detmar SB, Muller M, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(23):3027-34. DOI: 10.1001/jama.288.23.3027
- Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:211. DOI: 10.1186/1472-6963-13-211
- Boyes A, Newell S, Girgis A, McElduff P, Sanson-Fisher R. Does routine assessment and real-time feedback improve cancer patients' psychosocial well-being? *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006;15(2):163-71. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2005.00633.x
- Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):557-65. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.0830
- Estratégicas y objetivos L. de Atención Farmacéutica al Paciente Oncológico y Hematológico [Internet]. Sefh.es. [consultado 01/08/2021]. Disponible en: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2021/Recientes/20210525\\_Plan\\_estrategico\\_2025-V03.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2021/Recientes/20210525_Plan_estrategico_2025-V03.pdf)



## PROTOCOL

Bilingual edition English/Spanish

### Implementation of a methodology to assess patient reported outcomes in lung cancer patients: The PeOpLe (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*) study protocol

Implantación de una metodología para evaluar *patient-reported outcomes* en pacientes con cáncer de pulmón: Protocolo del estudio PeOpLe (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*)

Cristina Villanueva-Bueno<sup>1</sup>, Roberto Collado-Borrell<sup>1</sup>,  
José Luis Revuelta-Herrero<sup>1</sup>, Ana Beatriz Fernández-Román<sup>2</sup>,  
Gema Casado-Abad<sup>3</sup>, Vicente Escudero-Vilaplana<sup>1</sup>;  
PeOple study team (Annex 1)

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Pharmacy Department, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada (Madrid), Spain. <sup>3</sup>Pharmacy Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

## Author of correspondence

Vicente Escudero-Vilaplana  
Servicio de Farmacia  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón  
C/ Doctor Esquerdo, 46  
28007 Madrid, Spain.

Email:  
vicente.escudero@salud.madrid.org

Received 22 September 2021;  
Accepted 9 January 2022.  
Early Access date (05/05/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11835

### How to cite this paper

Villanueva-Bueno C, Collado-Borrell R, Revuelta-Herrero JL, Fernández-Román AB, Casado-Abad G, Escudero-Vilaplana V; PeOple study team. Implementation of a methodology to assess patient-reported outcomes in lung cancer patients: The PeOpLe (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*) study protocol. *Farm Hosp.* 2022;46(4):265-9.

## Abstract

**Objective:** The purpose of this article is to describe the PeOple study protocol, developed to assess patient-reported health outcomes in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer in routine clinical practice using the methodology provided by the International Consortium for Health Outcomes Measurement tool.

**Method:** The study envisaged will be multicenter, longitudinal, ambispective and observational. Two groups will be compared: a control group (followed up according to standard clinical practice) and an experimental group (followed up using the International Consortium for Health Outcomes Measurement methodology adapted to the Spanish setting for 6 months). The variables collected will be related to demography (age, sex, degree of family support), clinical factors (smoking, comorbidities, lung capacity), the neoplasm (histology, staging, mutations), pharmacotherapy (treatment schedule, modifications, and complications), health status (functional status, quality of life, satisfaction and overall survival) and resource con-

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo es describir el protocolo del estudio PeOple, cuyo fin es evaluar los resultados en salud centrados en el paciente con cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico en la práctica clínica habitual mediante una metodología adaptada de la herramienta del International Consortium for Health Outcomes Measurement.

**Método:** Estudio observacional, ambispectivo, longitudinal y multicéntrico. Se compararán dos grupos: grupo control (seguimiento según práctica clínica habitual) frente a un grupo intervención (seguimiento mediante la metodología del International Consortium for Health Outcomes Measurement adaptada al entorno español) durante un período de 6 meses. Las variables recogidas incluirán aspectos demográficos (edad, sexo, apoyo familiar), clínicos (hábito tabáquico, comorbilidades, capacidad pulmonar), del tumor (histología, estadiaje, mutaciones), farmacoterapéutico (esquema de tratamiento, modificaciones y complicaciones), grado de salud (estado funcional, calidad de vida, satisfacción y supervivencia)

## KEYWORDS

Quality of life; Lung cancer; Protocol; Oncology;  
Patient-reported outcomes.

## PALABRAS CLAVE

Calidad de vida; Cáncer de pulmón; Protocolo; Oncología;  
Resultados referidos por los pacientes.



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

sumption (emergency visits, hospital admissions and time spent by health providers). The PeOple study protocol has been approved by the Ethics Committee for Research into Medicinal Products of the Gregorio Marañón General University Hospital and will be conducted in compliance with prevailing ethical principles and standards.

**Conclusions:** The PeOple study will explore how patient-reported outcomes collection can be developed and integrated with the clinical processes used in the management of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer what patient-reported outcomes can be measured with systems that can conveniently be used both by patients and by healthcare providers. Systematic evaluation of patient-reported outcomes will help determine their impact in terms of effectiveness (survival), safety (complications of systemic therapy), and quality of life and patient satisfaction. The multidisciplinary and multicenter nature of the study will facilitate a comprehensive view of the subject analyzed and allow external reproducibility.

## Introduction

There is currently a generalized consensus between patients, healthcare providers and administrators around the need to move towards a healthcare system that is based on the creation of value. Our healthcare system is at present in the throes of a trend towards placing the patient at the center of all care processes, striving to ensure that healthcare goals are aligned with patients' needs and expectations<sup>1</sup>. Patients must be the protagonists of the steps taken to follow-up their condition and of all the decisions made regarding their disease. Evaluating and integrating patient-reported outcomes (PROs) is a key factor in achieving this goal<sup>2,3</sup>. These PROs are basically related to the quality-of-life dimension, which encompasses the patients' health status and/or symptoms as well as adherence to treatment, among other factors. Evaluation of PROs is normally performed by means of questionnaires that are rigorously developed and validated to ensure their clarity, reliability and reproducibility. Among other aspects, PROs have shown that the patients' perception on the severity of their symptoms and on the latter's impact on their quality of life is different from that measured by healthcare providers<sup>4,6</sup>.

There are a series of conditions that make PROs particularly noteworthy such as those pertaining to chronic or end-stage conditions, diseases that result in disability or which are associated with a high social or occupational impact or treatment with limited effectiveness or a high incidence of adverse events. Generally speaking, the higher the variability of a given process and the greater the uncertainty regarding its results, the higher the impact of PROs. Despite the benefits of evaluating PROs in some of these situations, their use in clinical practice is anecdotal. As a first step to expand their application, significant work has been done in recent years to systematize their collection and analysis.

The International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) was created with the aim of promoting the development of value-based healthcare. With that purpose in mind, the ICHOM developed a series of standard sets of patient-centered outcome measurements<sup>7</sup>. These standard sets have to date been developed for 40 conditions, including five malignant neoplasms: colorectal cancer, breast cancer, lung cancer, localized prostate cancer and advanced prostate cancer. Cancer patients are prime candidates for benefiting from the ICHOM health outcomes assessment methodology. This is clearly exemplified by lung cancer patients. Approaches to metastatic lung cancer is becoming increasingly complex, mainly due to the appearance of novel high-impact medicines and the short life expectancy of patients. Against a background where treatments are usually not curative and may in addition hamper the patients' quality of life with meagre increases in survival, the role of PROs becomes particularly significant<sup>8</sup>.

The evidence on the impact that these healthcare interventions have on the health status of patients with lung cancer in clinical practice is very limited. This is due to several reasons such as the fact that many healthcare providers are not aware of the existence of this methodology, the difficulty to integrate PROs with healthcare information systems, and above all, the lack of a systematic method for gathering and evaluating them<sup>9</sup>. In order to promote implementation of PROs in the Spanish health system, an adaptation of ICHOM's standard set of outcome measurements for

global) y consumo de recursos (visitas a urgencias, ingresos hospitalarios y tiempo dedicado por los profesionales sanitarios). El protocolo del estudio PeOple ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y se realizará respetando los principios y las normas éticas básicas.

**Conclusiones:** El estudio PeOple explorará cómo se pueden desarrollar e integrar los procesos de medición de resultados en salud centrados en los pacientes, especialmente los *patient-reported outcomes*, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en la práctica clínica. La evaluación sistemática de estos *patient-reported outcomes* permitirá conocer su impacto en términos de efectividad (supervivencia), seguridad (complicaciones de la terapia sistémica) y calidad de vida y satisfacción. El carácter multidisciplinar y multicéntrico facilitará una visión integral y su reproducibilidad externa.

lung cancer was made taking into considerations the characteristics of the Spanish health system<sup>10</sup>.

Systematic evaluation of the health outcomes from real-world individuals, not restricted by the stringent criteria of clinical trials, favors the participation of patients in decision-making, optimizing results and spearheading the sustainable management of resources<sup>11</sup>.

The purpose of this study is therefore to design a protocol to evaluate patient-centered health outcomes in individuals with locally advanced metastatic or non-small cell lung cancer (NSCLC) obtained following adaptation and implementation of ICHOM's standard set.

## Methods

### Design

A multicenter longitudinal ambispective observational study will be conducted aimed at evaluating the implementation of PRO measurements following the ICHOM methodology. A control group, comprising patients followed up through standard clinical practice, will be retrospectively compared with an experimental group, comprising patients prospectively followed up through the methodology proposed in the study. The recruitment period will last 12 months while the follow-up period in both groups will be of 6 months.

### Scope

Patients will be recruited from three university hospitals from the Madrid region (Gregorio Marañón General University Hospital, La Paz University Hospital, and Fuenlabrada University Hospital).

### Studied population

An sample size of 100 patients (50 in each arm) is envisaged.

Inclusion criteria:

- Control group: Adult patients with early-onset (unresectable stage IIIB or IV) locally advanced or metastatic NSCLC started on palliative anti-neoplastic treatment (chemotherapy, immunotherapy or targeted oral therapies) within 6 months prior to recruitment.
- Experimental group: Adult patients with early-onset (unresectable stage IIIB or IV) locally advanced or metastatic NSCLC started on palliative anti-neoplastic treatment (chemotherapy, immunotherapy or targeted oral therapy).

Exclusion criteria:

- Patients presenting with language, cultural or cognitive barriers that prevent them from participating in the study interview or understanding the questionnaires that need to be filled out.
- Patients started on treatment at a facility different from those participating in the study.
- Patients started on treatment within the context of a clinical trial.

### Variables

The variables collected as part of the PeOple study in the course of the interviews conducted with patients, as well as their frequency and sources of information are described in table 1. The main endpoint of the study will

be health-related quality of life as evaluated using the EQ-5D questionnaire. An analysis will be made of the association between type of treatment (chemotherapy; immunotherapy, chemotherapy + immunotherapy or targeted oral therapy) and the result of the main endpoint.

## Sources and management of data

The information will be obtained from the patients' medical records and from the questionnaires they filled in during the clinical interviews. Qua-

lity-of-life questionnaires will be prepared by pharmacists. Adverse events will be recorded jointly by pharmacists and oncologists, on the basis the CTCAE v5.0. classification. Moreover, other PROs not contemplated by the ICHOM tool will be measured such as the PRO-CTCAE items, as well as other outcomes related to the health system itself such as the consumption of resources. The identity of participants will be pseudonymized in an encrypted file only the members of the research team will be able to access (by introducing a password). The data will be recorded using the REDCap

**Table 1.** Variables of the PeOpLe study: sources, collection frequency and measurement instruments

Variables	Information source	Experimental group				Control group
		Initial visit	Follow-up visits			
			Intermediate visits*	Visit at 3 months	Visit at 6 months	
<b>Demographic</b>						
Age	CR	X				X
Sex	CR	X				X
Family support (yes/no)	Patient	X				X
Educational level*	Patient	X				X
<b>Clinical</b>						
Previous weight loss	Patient	X				X
Smoking**	Patient	X				X
Comorbidities (SCQ questionnaire)	CR	X				X
Lung function (FEV1)	CR	X				X
<b>Tumor</b>						
Date of diagnosis	CR	X				X
Histology	CR	X				X
Clinical and pathological staging (TNM)	CR	X				X
Mutations (EGFR, ALK, ROS1, PDL1)	CR	X				X
<b>Pharmacotherapeutic</b>						
Treatment regimen (start and end dates)	CR	X				X
Treatment line change	CR	X	X	X	X	X
Side effects (PRO- CTCAE & CTCAE)	CR & patient		X	X	X	X
Adherence (dispensing record and Morisky-Green test)	CR & patient			X	X	X
<b>Health status</b>						
Function (ECOG scale)	Patient	X	X	X	X	X
Quality of life (EQ-5D, LCSS***)	Patient	X		X	X	X
Perceived satisfaction	Patient				X	X
Overall survival (death date and cause)	CR				X	X
Factors related with patients' end of life (place of death and Earle's criteria****)	CR				X	X
<b>Resource consumption</b>						
Number of visits to the emergency room or admissions	CR		X	X	X	X
Time dedicated by healthcare providers	Healthcare provider	X	X	X	X	X

ALK: anaplastic lymphoma kinase; CR: clinical record; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermal growth factor receptor; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FEV1: Forced exhaled volume in 1 second; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; PDL1: Programmed death ligand 1; PRO-CTCAE: patient-reported outcome (PRO) measurement system; ROS1: receptor tyrosine kinase encoded by ROS1 gene; SCQ: Self-administered Comorbidity Questionnaire.

\*Intermediate visits: visits prior to consultations with the oncologists that do not coincide with the 3 or 6-month consultations. \*(0) Uneducated; (1) primary education (2) secondary education; (3) university education. \*\*Pack years + smoking classification: never smoker (< 100 cigarettes per lifetime), ex-smoker (quit the habit > 1 year prior to diagnosis), smoker. \*\*\*The symptoms defined in ICHOM's standard set, fatigue, pain, cough and dyspnea, are collected through the LCSS questionnaire. \*\*\*\*Earle's criteria: (1) patient receives chemotherapy or some other antineoplastic therapy during the last 14 days of life; (2) the patient starts a new antineoplastic treatment in the last month of life; (3) the patient visits the emergency room more than once during the last month of life or is admitted to the intensive care unit; (4) the patient dies in an acute patient unit; (5) the patient does not receive palliative care before death; (6) the patient was started on palliative care within 72 hours before death.



system, a secure web application used for creating databases for research and clinical trials (Project-redcap.org).

## Data collection

### 1. Recruitment and initial interview.

Control group: Patients who meet the inclusion criteria and who have been on active treatment for at least 6 months will be scheduled for a visit to the pharmacy department during which they will sign their informed consent form and participate in an interview where the data will be collected. These patients will only be scheduled for one visit at 6 months from the beginning of treatment.

Experimental group: At their first appointment with the oncologist after diagnosis, patients who meet the inclusion criteria will be given the relevant details about the study. Patients who agree to participate will be scheduled for a visit to the pharmacy department during which they will sign their informed consent form and participate in their initial (data-gathering) interview.

### 2. Follow-up visits.

Patients in the experimental group will be followed up until the end of the study, death or loss to follow up. All the defined variables will be measured, according to the frequencies described in table 1. Follow-up visits will always take place before the different appointments with the oncology department and may be held onsite or remotely depending on whether the patient has an onsite or remote appointment with their oncologist.

The final follow-up visit will coincide with the patients' 6<sup>th</sup>-month appointment with the oncologist.

### 3. Evaluation of the healthcare providers' perception.

A record will be made of the length of time and the resources needed to develop, integrate and implement the PRO measurement protocol. At the end of the study, semi-structured interviews will be held with the members of the healthcare team to identify potential measures that could be taken to increase the sustainability and acceptability of systematic measuring PROs in the long term. Healthcare providers will be asked semi-structured questions to explore their perceptions on the impact that measuring PROs may have on their workload, on effective decision-making and on improving the infrastructure processes and factors needed to compile and use PROs in an efficient and clinically relevant way.

## Statistical analysis

The results of continuous variables will be presented as means and standard deviation. For categorical variables, results will be presented as frequencies and percentages. Numerical variables with non-normal distribution will be presented as medians and interquartile ranges (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile). The normality analysis will be conducted through the Kolmogorov-Smirnov test. Numerical variables will be compared using Student's t test or the Mann-Whitney test, depending on the normality of data distribution and on the total number of patients in each group. The association between qualitative variables will be analyzed using the Pearson's chi-squared test or Fisher's Exact Test. The corresponding measures of risk and association will be calculated along with their confidence intervals. Overall survival will be calculated by means of Kaplan-Meier curves. The statistical analysis will be carried out using the SPSS v. 21.0. software package. Results will be considered statistically significant if the p value < 0.05.

## Limitations

The main limitations associated with systematizing the evaluation of PROs in clinical practice are related with the need to implement technological tools capable of facilitating the process, the integration of PROs in the established workflows, and the necessary engagement of healthcare providers and patients. The development of pilot studies and the publication of work methodologies and fresh scientific evidence, such as the one arising from the PeOple study, are likely to contribute to the gradual breakdown of those barriers.

## Ethical considerations

The protocol for the PeOple study was approved by the Ethics Committee for Research into Medicinal Products of the Gregorio Marañón General University Hospital (study code: VEV-PUL2017-01). The study will be undertaken abiding by the basic ethical principles and norms included in the current version (adopted in Fortaleza in 2013) of the Declaration of Helsinki, adopted by the World Medical Association and the Oviedo Convention, and by the regulatory requirements contained in Royal Decree 957/2020 of 3 November, which regulates the way in which observational studies on medicinal products for human use should be conducted.

The study will be carried out in accordance with what has been stated in this protocol. The performance of the study will under no circumstances interfere with physicians' prescribing habits. Suspected adverse reactions will be recorded and reported in accordance with the current legislation and best pharmacovigilance practices.

To participate in the study, patients will be required to sign an informed consent form.

Data will be collected in a data logbook (Redcap®). The collection, processing and analysis of data will be carried out in accordance with the General Data Protection Regulation [Regulation (EU) 2016/679 of 27 April], Organic Law 03/2018 of 5 December on the protection of personal data and digital right guarantees, and Law 41/2002, of 14 November, which regulated patient autonomy and the rights and obligations in the field of clinical information and documentation.

## Discussion

The PeOple study was developed with the aim of adapting and implementing ICHOM's standard sets tool in clinical practice in Spain, identifying the barriers that may prevent its adoption, and propose solutions that allow incorporation of this innovative way of measuring health outcomes in the Spanish healthcare system.

The PeOple study will allow an analysis of the impact of systematically evaluating PROs in patients with locally advanced or metastatic NSCMC in terms of effectiveness (survival), safety (complications from systemic therapy), quality of life and satisfaction, identifying the healthcare interventions capable of contributing the highest value. It will also allow an evaluation and a comparison of the PROs obtained from different pharmacotherapeutic alternatives (chemotherapy, immunotherapy and targeted oral therapies) in order to provide evidence that may guide healthcare providers in their decision-making processes, particularly when high-impact medicines are involved.

Several publications exist that report on different experiences of the implementation of ICHOM standard sets in clinical practice for conditions such as hip and knee osteoarthritis<sup>2</sup>, harelip and cleft palate<sup>3</sup>, coronary artery disease<sup>4</sup>, and Parkinson's disease<sup>5</sup>. According to those reports, the standard sets have had a positive impact at all the different stages of the process. As regards cancer care, there is nowadays a growing debate on the value added by the use of PROs in daily clinical follow-up. Several studies on cancer patients have shown that systematic measurement of PROs is associated with more effective physician-patient communication<sup>6</sup>, higher patient satisfaction levels<sup>7</sup>, and improved symptoms control<sup>8</sup>. Basch *et al.* observed that managing the symptoms reported by patients on chemotherapy improved their quality of life, decreased the frequency of their visits to the emergency room, enhanced their tolerance of chemotherapy, and improved survival<sup>9</sup>. Despite these benefits, implementation of PRO measurement in clinical practice is still scarce. Classical recording of PROs is associated with a series of drawbacks such as the requirement of additional resources, transcription and the difficulties inherent in keeping a real-time and continuous record. The PeOple study will explore how PRO compilation processes can be developed and integrated, what PROs can be measured with systems that can conveniently be used both by patients and by healthcare providers<sup>20</sup>. The study will also look into the consumption of resources required by the development and integration of a systematic and longitudinal assessment of PROs at hospital level. On the one hand, the multidisciplinary approach of the PeOple study, which will involve hospital pharmacists and oncologists, will produce results based on a comprehensive perspective of the care administered to patients with lung cancer. The project will strengthen the

relationship and coordination between pharmacy and oncology professionals and improve the care provided to patients. However, the circuit should be adapted as efficiently as possible to the needs of each hospital. In this regard, the role of nurses may be very significant, particularly in those facilities with advanced nurse practitioners on staff or those that have no pharmacist in their daycare centers. On the other hand, the multicenter nature of the study will make it possible to extrapolate the methodology used to implement the tool to other facilities, contributing to the reproducibility of the study and to the measurement of patient-reported outcomes in clinical practice.

## Funding

This study has been funded by a grant under the 2016-2017 Oncology Research and Innovation Program sponsored by the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH).

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Annex 1

PeOPLe study researchers team:

Rosa Álvarez Álvarez. Oncology Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Antonio Calles Blanco. Oncology Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Julia Calzas Rodríguez. Oncology Department. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Beatriz Candel García. Pharmacy Department. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Gema Casado Abad. Pharmacy Department. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Roberto Collado Borrell. Pharmacy Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Javier de Castro Carpeño. Oncology Department. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Vicente Escudero Vilaplana. Pharmacy Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Ana Beatriz Fernández Román. Pharmacy Department. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Mar Galera López. Oncology Department. Oncology Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Eva González-Haba Peña. Pharmacy Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Javier Letellez Fernández. Pharmacy Department. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Belén Marzal Alfaro. Pharmacy Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Francisco Moreno Ramos. Pharmacy Department. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

José Luis Revuelta Herrero. Pharmacy Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Ana Sierra Muñoz. Pharmacy Department. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Cristina Villanueva Bueno. Pharmacy Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

## Bibliography

- Center for Drug Evaluation, Research. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development [Internet]. *Fda.gov*. 2020 [accessed 07/08/2021]. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>
- Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, editores. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* [Internet]. 3.<sup>o</sup> ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
- Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW, Velikova G, Terwee CB, Snyder CF, *et al*. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res*. 2013;22(8):1889-905. DOI: 10.1007/s11136-012-0344-y
- Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med*. 2010;362(10):865-9. DOI: 10.1056/NEJMp0911494
- Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh YC, Beer TM. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol*. 2004;22(17):3485-90. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.025
- Pakhomov SV, Jacobsen SJ, Chute CG, Roger VL. Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record. *Am J Manag Care*. 2008;14(8):530-9.
- Basch E, Spertus J, Dudley RA, Wu A, Chuahan C, Cohen P, *et al*. Methods for Developing Patient-Reported Outcome-Based Performance Measures (PRO-PMs). *Value Health*. 2015;18(4):493-504. DOI: 10.1016/j.jval.2015.02.018
- Efficace F, Collins GS, Cottone F, Giesinger JM, Sommer K, Anota A, *et al*. Patient-Reported Outcomes as Independent Prognostic Factors for Survival in Oncology: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health*. 2021;24(2):250-67. DOI: 10.1016/j.jval.2020.10.017
- Ashley L, Jones H, Thomas J, Newsham A, Downing A, Morris E, *et al*. Integrating patient reported outcomes with clinical cancer registry data: a feasibility study of the electronic Patient-Reported Outcomes From Cancer Survivors (ePOCS) system. *J Med Internet Res*. 2013;15(10):e230. DOI: 10.2196/jmir.2764
- Escudero-Vilaplana V, Calles A, Collado-Borrell R, Belén Marzal-Alfaro M, Polanco C, Garrido C, *et al*. Standardizing Health Outcomes for Lung Cancer. Adaptation of the International Consortium for Health Outcomes Measurement Set to the Spanish Setting. *Front Oncol*. 2020;10:1645. DOI: 10.3389/fonc.2020.01645
- Graupner C, Kimman ML, Mul S, Slok AHM, Claessens D, Kleijnen J, *et al*. Patient outcomes, patient experiences and process indicators associated with the routine use of patient-reported outcome measures (PROMs) in cancer care: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2021;29(2):573-93. DOI: 10.1007/s00520-020-05695-4
- Ackerman IN, Cavka B, Lippa J, Bucknill A. The feasibility of implementing the ICHOM Standard Set for Hip and Knee Osteoarthritis: a mixed-methods evaluation in public and private hospital settings. *J Patient Rep Outcomes*. 2018;2:32. DOI: 10.1186/s41687-018-0062-5
- Arora J, Hoj M. Implementing ICHOM's Standard Sets of Outcomes: Cleft lip and Palate at Erasmus University Medical Centre in the Netherlands [Internet]. London, UK: International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM); 2016 [accessed 07/08/2021]. Available at: [www.ichom.org](http://www.ichom.org)
- Arora J, Tavella R. Implementing ICHOM's Standard Sets of Outcomes: Coronary Artery Disease in the Coronary Angiogram Database of South Australia (CADOSA) [Internet]. London, UK: International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM); 2017 [accessed 07/08/2021]. Available at: [www.ichom.org](http://www.ichom.org)
- Arora J, Lewis S, Cahill A. Implementing ICHOM's Standard Sets of Outcomes: Parkinson's disease at Aneurin Bevan University Health Board in South Wales, UK [Internet]. London: International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM); 2017 [accessed 07/08/2021]. Available at: [www.ichom.org](http://www.ichom.org)
- Detmar SB, Muller M, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(23):3027-34. DOI: 10.1001/jama.288.23.3027
- Chen J, Ou L, Halis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:211. DOI: 10.1186/1472-6963-13-211
- Boyes A, Newell S, Girgis A, McElduff P, Sanson-Fisher R. Does routine assessment and real-time feedback improve cancer patients' psychosocial well-being? *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006;15(2):163-71. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2005.00633.x
- Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, *et al*. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):557-65. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.0830
- Estratégicas y objetivos L. de Atención Farmacéutica al Paciente Oncológico y Hematológico [Internet]. *Sefh.es* [accessed 08/01/2021]. Available at: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2021/Recientes/20210525\\_Plan\\_estrategico\\_2025-V03.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2021/Recientes/20210525_Plan_estrategico_2025-V03.pdf)