

## Réplica

*Sr. Director:*

En su carta, los señores Solà-Morales y Pons cuestionan la validez y los resultados del ensayo clínico PROWESS, en el que se basa nuestra evaluación económica de drotrecogina alfa (activada) (DAA)<sup>1</sup>.

El ensayo clínico PROWESS<sup>2</sup> demostró una reducción del riesgo absoluto de mortalidad del 6,1% en el grupo de DAA respecto a placebo, a los 28 días del inicio del tratamiento, en todos los pacientes con sepsis grave incluidos en el estudio ( $p = 0,005$ ). Las autoridades reguladoras de Estados Unidos (FDA) y las europeas (EMA) aprobaron la indicación del fármaco para el tratamiento de los pacientes con mayor riesgo de mortalidad (puntuación mayor de 24 en la escala APACHE II en Estados Unidos y presencia de fracaso multiorgánico en Europa). Esta decisión se basó en el resultado del análisis de subgrupos planificado *a priori* en el protocolo<sup>2,3</sup>, que mostraba un mayor beneficio del fármaco en los pacientes más graves. Tanto los resultados del ensayo clínico PROWESS como la decisión de las agencias reguladoras justifican plenamente nuestra decisión de realizar un análisis de la relación coste-efectividad en todos los pacientes y en los que al menos presentan 2 fracasos orgánicos. La realización de un análisis de minimización de costes sugerida por los autores de la carta no tiene ningún fundamento, ya que en ambos grupos de pacientes DAA fue más eficaz que el tratamiento estándar.

En su carta, los autores ponen en duda los resultados del estudio PROWESS, el estudio que ha servido para que la FDA<sup>4</sup>, la EMA<sup>5</sup> y otras agencias reguladoras de todo el mundo hayan recomendado su utilización en pacientes adultos con sepsis grave y fallo multiorgánico o altas puntuaciones en la escala APACHE II. Los autores mencionan «distorsiones y falta de transparencia» debidas a algunas modificaciones en el protocolo, acusaciones difíciles de entender incluso para quien desconozca los estrictos criterios de evaluación aplicados por las autoridades reguladoras antes de autorizar un nuevo fármaco. Creemos, por tanto, que los destinatarios de la carta de Solà-Morales y Pons deberían haber sido las agencias reguladoras que aprobaron el uso de DAA.

Los autores de la carta no sólo cuestionan las decisiones de la FDA y de la EMA, sino las de diversas agencias de evaluación de gran prestigio, entre las que se encuentra el NICE (National Institute for Clinical Excellence)<sup>6</sup>, que en su evaluación preliminar de DAA recomienda su utilización en pacientes adultos con sepsis grave con fallo multiorgánico, tratados con medidas óptimas de cuidados intensivos. El Grupo de Evaluación consideró que, globalmente, el estudio PROWESS tenía una alta validez interna y que los cambios en el protocolo que se produjeron durante su curso no parecían haber sesgado los resultados del estudio de ninguna manera. El informe conjunto de la Sociedad de Cuidados Intensivos (Intensive Care Society), la Sociedad Escocesa de Cuidados Intensivos (Scottish Intensive Care Society) y otras señala que los cambios en el protocolo contribuyeron a me-

jorar la potencia del estudio<sup>7</sup>. En Canadá, el Human Drug Advisory Panel (HDA) del PMPRB (Patented Medicine Prices Review Board) recomendó que DAA se incluyera en la categoría 2 (fármaco que supone un importante avance o una mejora sustancial) basándose, entre otros, en el informe del HDA, que concluía que el fármaco representaba una mejora sustancial sobre todas las terapias disponibles en la actualidad<sup>8</sup>. En Australia, el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dependiente del Ministerio de Sanidad recomendó DAA para pacientes adultos con sepsis grave y con un alto riesgo de muerte determinado por disfunción orgánica aguda en al menos 2 órganos o una puntuación en el APACHE II de al menos 25, en base a su relación coste-efectividad aceptable<sup>9</sup>. Asimismo, un informe de la Comisión de Transparencia de la Agencia de Seguridad de Productos Franceses concluyó que la utilidad médica del fármaco es «importante» y que constituye un avance terapéutico<sup>10</sup>.

Los autores de la carta también cuestionan la eficacia a largo plazo del fármaco. De nuevo, hay que tener en cuenta que las autoridades sanitarias y las agencias de evaluación mencionadas basaron su recomendación en los datos de supervivencia a los 28 días, una variable relevante en una enfermedad aguda como la sepsis grave, cuyos efectos sobre la salud se observan fundamentalmente en las primeras semanas. El seguimiento de los pacientes del estudio PROWESS a largo plazo demostró que el efecto beneficioso se mantenía a los 3 meses para todos los enfermos ( $p = 0,048$ ). Aunque la diferencia no llega a ser significativa a los 30 meses ( $p = 0,097$ ), los enfermos tratados con DAA presentaron una mayor supervivencia y las 2 curvas nunca se cruzaron, tal como reconoce el NICE en su informe<sup>6</sup>, indicando probablemente un problema del tamaño de la muestra. Es preciso recordar que los datos de supervivencia a largo plazo provienen del seguimiento de los pacientes del estudio PROWESS, cuyo objetivo (y el tamaño muestral se calculó en función de dicho objetivo) no era determinar la supervivencia a largo plazo, sino a los 28 días.

Respecto a la evaluación económica, estamos de acuerdo con Solà-Morales y Pons, y así se indica en nuestro trabajo, que hubiera sido conveniente incluir todos los costes generados a largo plazo y no sólo los que se produjeron los primeros 28 días o hasta el alta. Reconocemos que, aunque los costes iniciales son los más importantes, el análisis hubiera sido más completo de haber contado con información sobre los costes a largo plazo. Hay una evaluación económica en la que los autores estimaron los costes a largo plazo, en la cual DAA demostró ser una opción con una buena relación coste-efectividad<sup>11</sup>.

Los autores de la carta comentan lo inapropiado de utilizar la estructura de costes de Estados Unidos. En la tabla 3 de nuestro trabajo<sup>1</sup> se presentan los resultados según el patrón asistencial europeo; por tanto, no entendemos esta crítica.

Las partes que más nos han sorprendido de la carta anterior son las conclusiones y el título. En el contexto de nues-

tro estudio, no entendemos la afirmación de que los recursos deberían centrarse en proporcionar a los pacientes un tratamiento antibiótico adecuado. El uso de DAA se ha aprobado señalando claramente que siempre debe asociarse a los mejores cuidados estándar, lo que incluye el tratamiento antibiótico adecuado. Por supuesto, utilizar correctamente los antibióticos es muy recomendable, al igual que pueden serlo una alimentación equilibrada o un correcto lavado de manos antes de la cirugía, pero no son éstas las recomendaciones que esperaríamos tras la evaluación crítica de nuestro estudio. Desconocemos cuál es la relación coste-efectividad de utilizar antibióticos adecuados desde el primer momento (entendemos que se están refiriendo al uso de antibióticos en pacientes con sepsis grave, frente a no utilizar antibióticos). Probablemente ésta es una opción muy eficiente, pero echamos de menos algún tipo de cuantificación (coste por año de vida ganado) que justifique su afirmación.

Creemos que el título de la carta no es acertado. Las críticas generalizadas a las evaluaciones económicas no son una práctica constructiva ni contribuyen al avance de la disciplina. Si, como ocurre en este caso, dicha crítica se basa en unos comentarios con un fundamento científico más que cuestionable, su descalificación es aún más rebatible.

Los comentarios de la carta están en contra de la evidencia disponible sobre la eficacia del fármaco y en contra de los resultados de las 12 evaluaciones económicas realizadas hasta este momento, que demuestran, consistentemente, una relación coste-efectividad favorable de DAA, especialmente en los pacientes más graves<sup>12</sup>. Tenemos serias dudas sobre si la función de una agencia de evaluación de tecnologías sanitarias es evaluar la eficacia y la seguridad de los medicamentos, responsabilidad que desde nuestro punto de vista recae en las agencias reguladoras. Igual que a los autores de la carta, nos preocupa el coste de oportunidad, y por ello tenemos dudas sobre la eficiencia de que las mismas tecnologías sean evaluadas una y otra vez. Pero a pesar de todo ello, nunca hubiéramos titulado nuestra carta «¡cuidado con las evaluaciones económicas!».

**José A. Sacristán<sup>a</sup>, Luis Prieto<sup>a</sup>, Teresa Huete<sup>a</sup>,  
Antonio Artigas<sup>b</sup> y Xavier Badía<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Departamento de Investigación Clínica, Lilly España.

<sup>b</sup>Hospital Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España. <sup>c</sup>Health Outcomes Research Europe. Barcelona. España.

---

## Bibliografía

1. Sacristán JA, Prieto L, Huete T, Artigas A, Badía X, Chinn C, et al. Coste-efectividad de drotrecogina alfa (activada) en el tratamiento de la sepsis grave en España. *Gac Sanit* 2004;18:50-7.
  2. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
  3. Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1030-4.
  4. Food and Drug Administration. Product approval information. Disponible en: [www.fda.gov/cder/biologics/products/drotrecogin112101.htm](http://www.fda.gov/cder/biologics/products/drotrecogin112101.htm)
  5. Xigris. European Public Assessment Report (EPAR) Scientific Discussion. Disponible en: [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xigris/xigris.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xigris/xigris.htm)
  6. NICE Final Appraisal Determination-Drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis [consultado 4/6/2004]. Disponible en: [www.nice.org.uk/pdf/FAD\\_Sepsis\\_Drotrecogin.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/FAD_Sepsis_Drotrecogin.pdf)
  7. NHS Scotland. Update of Glasgow Formulary 2002 (updated and sent to all prescribers). Disponible en: <http://www.show.scot.nhs.uk/gghb/adtc/Latest%20news/Update%20to%20Formulary%20valid%20until%20August%202003.pdf>
  8. Patented medicine prices review board reports on new patented drugs for human use. Disponible en: <http://www.pmprrb-cepmb.gc.ca/CMFiles/pm04-Xigris-e22JHA-2182004-8142.pdf>
  9. Positive Recommendations made by the PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Disponible en: <http://www.health.gov.au/pbs/pharm/listing/pbacrec/pbacrec-jun.htm>
  10. Comisión de la Transparencia Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Disponible en: <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/avisct/data/ct031334.pdf>
  11. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW, et al, for the PROWESS Investigators. Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris?) in severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1-11.
  12. Frampton JE, Foster RH. Drotrecogin alfa (activated). A pharmacoeconomic review of its use in severe sepsis. *Pharmacoeconomics* 2004;22:445-76.
-