

**ANALISIS DE LA EFICIENCIA Y CALIDAD DEL  
TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA EN LA RED  
SANITARIA DE ANDALUCÍA.**

**Tesis doctoral**

Jaime Peña Díaz

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Jaime Peña Díaz  
D.L.: Gr. 2593-2008  
ISBN: 978-84-691-7891-1



**D. JULIO J. GÁLVEZ PERALTA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA,**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de Tesis Doctoral titulado: *“Análisis de la eficiencia y calidad del tratamiento de quimioterapia en la red sanitaria de Andalucía”* ha sido realizado por el Licenciado en Farmacia D. Jaime Peña Díaz en este departamento.

**Y A LOS EFECTOS LEGALES, SE FIRMA EL PRESENTE CERTIFICADO EN GRANADA A CINCO DE SEPTIEMBRE DE 2008.**

Fdo.: Julio J. Gálvez Peralta.-



**D. ANTONIO GARCÍA RUIZ Y D. ANTONIO ZARZUELO ZURITA, PROFESOR TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA Y CATEDRÁTICO DE FARMACOLOGÍA DE LAS UNIVERSIDAD DE GRANADA RESPECTIVAMENTE, COMO DIRECTORES,**

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo de Tesis Doctoral titulado: *“Análisis de la eficiencia y calidad del tratamiento de quimioterapia en la red sanitaria de Andalucía”* presentado por el Licenciado en Farmacia D. Jaime Peña Díaz, ha sido realizada bajo su dirección y reúne todos y cada uno de los requisitos para se defendida y optar al grado de Doctor.

**Y A LOS EFECTOS LEGALES, SE FIRMA EL PRESENTE CERTIFICADO EN GRANADA A CINCO DE SEPTIEMBRE DE 2008.**

Fdo.: Antonio García Ruíz.-

Fdo.: Antonio Zarzuelo Zurita.-

## Agradecimientos:

Antonio García Ruiz y Antonio Zarzuelo Zurita, Directores de la Tesis. Eduardo Briones de la Blanca, director del Proyecto de investigación “*Variaciones en la Utilización de Citostáticos en Cáncer Avanzado en el Sistema Sanitario Público Andaluz*”. Proyecto de Investigación FIS-URM04/42013. Dra. Fernández-Feijo, directora de la unidad centralizada de preparación de citostáticos del HUVN. Mercedes Castillo Tello, PTU de la Universidad de Granada. Pedro Belón, que empezó todo.

Dedicado a mi Padre y a mi Madre

## Índice:

Anexo: Proceso de formación de un tumor y fármacos antitumorales.....	6
1. Introducción.....	21
2. Objetivos.....	21
3. Material y Métodos.....	22
4. Fase I: Disponibilidad de datos.....	23
Material y métodos.....	24
Resultados.....	24
5. Fase II: Evaluación de los Tratamientos.....	27
Introducción.....	27
Objetivos.....	29
Material y Métodos.....	29
Resultados	
Cáncer de Mama.....	34-41
Cáncer de Colon y Recto.....	42-48
Cáncer de Pulmón no micocítico.....	49-53
Cáncer de Ovario.....	54-57
Cáncer de cabeza y cuello.....	58-61
Cáncer de Cerebro.....	62
6. Fase III: Evaluación económica.....	64
Material y métodos.....	48
Resultados	
Paclitaxel.....	69-73
Docetaxel.....	74-78
Irinotecan.....	79-82
Doxorubicina Liposomal.....	82
Raltitrexed.....	82
Topotecan.....	82
Oxaliplatino.....	83-86
Vinorelbina.....	87-90
Gemcitabina.....	91-96
Trastuzumab.....	97-100
Capecitabina.....	101-104
7. Resultados.....	105
8. Sesgos.....	110
9. Discusión.....	111
10. Conclusiones.....	114
11. Bibliografía.....	115
12. Gráficos y tablas.....	127



**ANEXO: PROCESO DE FORMACIÓN**

**DEL TUMOR Y FÁRMACOS**

**ANTITUMORALES**



## **I.-PROCESO DE FORMACIÓN DE UN TUMOR.**

Son el conjunto de mutaciones sucesivas que ocurren en la célula para que escape a los sistemas de control de la proliferación

El proceso de aparición de un tumor o carcinogenesis es un proceso que requiere de la sucesión de una serie de acontecimientos genéticos que desembocan en una célula cancerosa y de los mecanismos que hacen que escape a los sistemas de control del organismo para acabar formando un tumor. Aunque la etiología de los tumores es diversa, al final siempre acaba en el mismo punto y es la pérdida de los mecanismos de control de la proliferación celular.

Cuando el ADN se daña, fundamentalmente por causas exógenas, responsables del 80-90 % de todas las neoplasias, se ponen en funcionamiento los sistemas de reparación celular para tratar de recuperar el fallo, pero si estos sistemas también fallan se pone en funcionamiento el mecanismo de apoptosis o muerte celular programada para evitar que la célula crezca descontroladamente

Existen genes que están directamente relacionados con la aparición de tumores, son los *oncogenes* y los *protooncogenes*, genes que codifican proteínas relacionadas con el ciclo celular y que si se alteran producen un crecimiento descontrolado.

Del mismo modo también existen genes relacionados con la restricción al crecimiento celular, son los *antioncogenes* o genes supresores de tumores

Los protooncogenes codifican para diversas proteínas relacionadas con la proliferación celular como son factores de crecimiento, receptores hormonales, proteínas de transducción de señales de membrana, o proteínas de unión al ADN que actúan como promotores de genes del ciclo celular, y cuya mutación produciría una señal constante de crecimiento en el núcleo y un crecimiento descontrolado.

Existen oncogenes víricos y celulares; Un protooncogén que pierde los mecanismos de control se convierte en un oncogén, esto puede ocurrir por algún tipo de mutación en el gen o los sistemas reguladores de este ( promotores, factores de transcripción... ) , o bien puede ocurrir que cuando un protooncogen pasa de una célula a un virus por

recombinación de su ADN tras infectar una célula, pierde los mecanismos de control de la transcripción ya que su expresión ya solo estará controlada por los promotores víricos y al infectar una nueva célula la transcripción de esa proteína se hará de forma descontrolada y favorecerá el desarrollo celular. Otra posible causa de la capacidad cancerígena de los oncogenes es que produzcan proteínas alteradas cuya acción no puede ser regulada.

Estas mutaciones en los oncogenes tienen carácter dominante ya que un oncogén puede desencadenar el proceso de proliferación aunque el otro alelo no haya sufrido mutación

p.e. un receptor de membrana para un determinado factor de crecimiento que sufre una mutación, esta puede hacer que la unión con el ligando sea irreversible y por lo tanto la señal de estimulación del receptor constante, lo que produciría que la señal que llega al núcleo también sea constante y por lo tanto se active indefinidamente el tipo de señal de crecimiento producida por el ligando. También puede ocurrir que esa mutación haga que el receptor este constantemente activado sin requerir la presencia de la señal hormonal

La mutación en los antioncogenes también puede desembocar en un tumor ya que se pierden los limitadores de la proliferación celular. Los genes activadores de la apoptosis o muerte celular programada destruyen la célula en caso de que los daños en el ADN sean irreparables,

Una mutación en los dos alelos de estos genes haría que la célula cancerosa evitara la apoptosis y pueda proliferar indefinidamente, ya que un antioncogen por si solo tiene esta actividad supresora del crecimiento, aunque el otro alelo haya mutado y ya no tenga esta capacidad

Cuando en una célula fallan los mecanismos de control en la proliferación celular y se vuelve cancerosa, existe un segundo frente para evitar la proliferación del tumor mediado por el sistema inmune

## **II.- CARACTERISTICAS DE UN TUMOR**

Las células tumorales tienen una morfología alterada que depende de la diferenciación y de la anaplasia. La diferenciación celular de un tumor es el grado en el que las células parenquimatosas se asemejan a las células normales de las que proceden, tanto morfológica como funcionalmente. Generalmente los tumores benignos son bien diferenciados y los cánceres varían desde bien diferenciados a indiferenciados. La anaplasia es la ausencia de diferenciación que conlleva a una falta de especialización o de función celular y generalmente cuanto más anaplásico sea un cáncer más alta es su velocidad de crecimiento.

Cuando una célula se hace cancerosa tras evitar todos los sistemas de control genético, adquiere una serie de características:

- Las células se encuentran constantemente en el ciclo celular
- No se deja influir por factores externos ni factores de crecimiento
- La división celular no está sincronizada con las células de su entorno
- Generan mecanismos para eludir al sistema inmune
- Nunca entran en apoptosis
- Son capaces de secretar diferentes factores de crecimiento como el VEGF o de crecimiento vascular para crear nuevos vasos sanguíneos en torno al tumor para obtener todos los nutrientes necesarios
- Capacidad proteolítica con la que son capaces de destruir y atravesar la membrana basal y la matriz intercelular con lo que adquieren una gran capacidad expansiva por el tejido en el que se encuentran y adyacentes
- Pierden la propiedad de adherencia entre células pudiendo desprenderse hacia el torrente sanguíneo creando una nueva masa tumoral de las mismas características morfológicas que el tumor primario en la nueva localización que

se conoce como metastasis. Estas son la principal causa de muerte del cáncer ya que hacen perder funcionalidad al nuevo tejido en el que se aloja

### **III.- TIPOS DE ANTITUMORALES**

Las opciones terapéuticas en oncología varían en función del mecanismo de acción del antineoplásico. En función de este los podemos diferenciar en:

#### **A. AGENTES FASE ESPECIFICOS**

Actúan sobre una fase concreta del ciclo celular. A partir de un determinado rango terapéutico los incrementos de la dosis no se siguen de una mayor respuesta, pero su efectividad si puede verse favorecida por una expansión prolongada, ya que ello permite extender su acción sobre un mayor número de células. Representantes de este grupo son los *Epipodofilotoxinas* y los *Alcaloides de la Vinca*.

#### **B. AGENTES NO ESPECIFICOS DE FASE**

##### **1 CICLO ESPECIFICOS**

Destruyen las células que están dentro del ciclo celular, independientemente de la fase en que se encuentren. No actúan sobre las células en reposo. Como ejemplo tenemos los *agentes alquilantes* y el *cisplatino*.

##### **2 CICLO INESPECIFICOS**

Son efectivos tanto para las células en división como para las que están en fase de reposo.

**III.1-FARMACOS ANTIMETABOLITOS:** Son medicamentos análogos a metabolitos celulares que interfieren en la síntesis de ADN y/o ARN, y al no poder formarse los ácidos nucleicos, la célula muere.

#### II.1.1- ANALOGOS DEL ACIDO FOLICO

El más utilizado es el **Metotrexato** inhibidor de la dihidrofolato-reductasa, enzima limitante de la vía que transforma el ácido fólico en ácido folínico, metabolito activo que actúa como cofactor en reacciones de transferencia de grupos monocarbonados

**Raltitrexed** (Tomudex), derivado del ácido glutámico que inhibe la timidilato-sintetasa, enzima necesaria para la síntesis de ADN. Los antagonistas del ácido fólico destruyen células durante la fase S del ciclo celular y tienen su mayor eficacia cuando inician la fase logarítmica de su proliferación.

#### II.1.2- ANALOGOS DE LAS BASES NITROGENADAS

El principal es el **5-Fluorouracilo** (5-FU), análogo del Uracilo, que incorpora un átomo de fluor en posición 5 en lugar de hidrógeno. Lesiona las células por dos mecanismos: inhibe la timidilato-sintetasa y se incorpora al ARN evitando su polimerización.

La **Gemcitabina** (Gemzar) es un análogo de la citosina de más reciente utilización, que inhibe la síntesis de ADN.

La **Capecitabina** (Xeloda) es una Fluoropirimidina oral de reciente aparición con ventajas sobre el 5-FU intravenoso y es el ahorro de los costes hospitalarios, la comodidad para el paciente al ser tratamiento oral, y una activación selectiva en el tumor reduciendo la toxicidad sistémica

### **III.2-FARMACOS QUE SE FIJAN A LA TUBULINA.**

#### II.2.1- ALCALOIDES DE LA VINCA

La **vinorelbina** (Navelbine) es un alcaloide de vinca relativamente nuevo, descubierto en la mitad de los años 90. Ésta es un derivativo semisintético de la vinblastina, y como los otros alcaloides de la vinca, ésta es derivada de compuestos producidos por una especie de la planta del bigaro, *Vinca rosea*. Actúa preferentemente sobre los microtúbulos mitóticos y sólo afecta a los microtúbulos axonales a concentraciones elevadas. Interaccionan con la tubulina, proteína que forma los microtúbulos del huso acromático en la mitosis, mediante asociación específica con los dímeros proteicos impidiendo su polimerización para formar los microtúbulos. Detienen la mitosis en metafase.

## II.2.2- TAXANOS

**Paclitaxel.** (Taxol) En 1967 se aisló el del árbol del tejo pacífico (*Taxus brevifolia*) y fue investigado como un agente antitumoral en roedores. El mecanismo de acción para paclitaxel fue descubierto en 1980. En diciembre del 1992, el FDA aprobó paclitaxel para el tratamiento del cáncer de lo ovario. El paclitaxel es un alcaloide de planta que se deriva de la corteza del tejo del Pacífico que crece en suelos húmedos y pueden ser encontrados en la costa pacifica de toda América del norte. El tratamiento que cada paciente toma aproximadamente es de 2 gramos de paclitaxel (3-10 árboles). Varias poblaciones del tejo están en una decadencia posiblemente seria por su fama con los leñadores y también porque es la única fuente de paclitaxel aprobada por el FDA. El paclitaxel es obtenido por medio de un proceso semisintético del árbol del tejo inglés, *Taxus baccata*.

El mecanismo de acción del paclitaxel es diferente de la vincristina y la vinblastina, los cuales previenen el ensamblaje de los microtúbulos. En vez de esto, el paclitaxel tiene la acción opuesta; el fármaco se une a los microtúbulos para prevenir su colapso (se liga a las sub-unidades b –tubulina), produciendo formaciones o haces anormales de microtúbulos a lo largo del ciclo celular y además de múltiples ésteres de microtúbulos durante la mitosis. El movimiento de los cromosomas replicados durante la mitosis, requiere la polimerización de la tubulina así como el desensamblaje de estos microtúbulos. Los cromosomas son incapaces de moverse a los lados opuestos bajo la presencia de paclitaxel porque los microtúbulos no se desarman. La división celular para, en la fase G2 y M de la mitosis. y la muerte celular es inducida.

**Docetaxel** (Taxotere) es una droga sintética basada en químicos del árbol del tejo. Su mecanismo de acción es similar al de paclitaxel que inhibe la degradación de microtubulos y la división celular.

### **III.3- INHIBIDORES DE TOPOISOMERASAS.**

II.3.1- Análogos de la camptotecina, incluyendo el **Topotecan**, **Irinotecan** y su metabolito SN-38, actúan inhibiendo la topoisomerasa I, una enzima celular que mantiene la estructura topográfica del ADN durante la translación, la trascripción y la mitosis. La topoisomerasa I alivia la tensión de torsión de la doble hélice de ADN durante la replicación y la trascripción rompiendo de forma transitoria una de las cadenas de la doble hélice --formándose un complejo ADN- topoisomerasa -- y volviéndola a soldar. Los derivados de la camptotecina se fijan al complejo topoisomerasa-ADN e impiden que se produzca esta soldadura.

II.3.2- Las Antraciclinas también actúan inhibiendo la topoisomerasa II. Son antibióticos obtenidos de la bacteria Streptomyces. Las antraciclinas más comunes son la daunorubicina, **doxorubicina** y epirubicina. Además son capaces de intercalarse entre bases adyacentes del ADN

### **III.4- AGENTES ALQUILANTES.**

Provocan su acción citotóxica mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleofílicas presentes en las células. Actúan preferentemente a nivel del ADN y, en concreto, de las bases nitrogenadas. También pueden reaccionar con los grupos fosfato y alquilar bases del ARN.

### **III.5- COMPUESTOS DE PLATINO**

CisPlatino y sus derivados oxaliplatino y carboplatino. Actúan preferentemente sobre las bases del ADN, en particular con el nitrógeno en posición 7 de la guanina debido a su gran nucleofilia. Además, se comporta como un agente bifuncional produciendo enlaces cruzados entre las dos hebras del ADN.

## **IV.- EFECTOS TOXICOS DE LOS ANTINEOPLASICOS**

### **IV.1.- EFECTOS TOXICOS AGUDOS**

#### **MIELOTOXICIDAD**

Es la toxicidad más frecuente y generalmente es el factor limitante de toxicidad aguda para los citostáticos. Puede afectar cualquiera de las series celulares, pero las más frecuentes son la neutropenia y la trombocitopenia. Debido a las diferencias entre las vidas medias de leucocitos (48 horas) y plaquetas (7 días), generalmente las drogas que producen mielosupresión inducen primero leucopenia, seguida de trombocitopenia. Si bien la mayoría de los citostáticos son potencialmente mielotóxicos, el riesgo no es igual para todos.

La mielotoxicidad suele manifestarse de 7 a 10 días después de una dosis o serie de tratamiento, pero en algunos casos puede ser más tardía (por ejemplo, 4-6 semanas en el caso de las *nitrosoureas*). Las infecciones y hemorragias que se asocian a esta toxicidad pueden ser causa de muerte asociada al tratamiento antineoplásico.

#### **TOXICIDAD EN BOCA Y TUBO DIGESTIVO**

Los epitelios digestivos tienen un activo recambio celular. Muchas drogas producen mucositis ya sea en boca o en el tracto gastrointestinal. (p. ej., *fluorouracilo*, *actinomicina D*, *metotrexato*). Puede constituir una toxicidad limitante y se trata con protectores de mucosas y una dieta adecuada. La mucositis en tubo digestivo puede afectar al esófago, estómago y/o intestinos y sus síntomas dependen del órgano afectado y de la severidad de la lesión.

#### **ALOPECIA**

Es otro efecto adverso frecuente, debido a citotoxicidad sobre las células del folículo piloso. En algunas personas tiene connotaciones psíquicas importantes. En el caso de deberse solo a la quimioterapia es reversible.

## **TOXICIDAD PARA LAS CELULAS GERMINALES**

Los quimioterápicos antineoplásicos son tóxicos para las células germinales. Los efectos varían según los fármacos, por lo que no pueden generalizarse.

## **NAUSEAS y VOMITOS**

El efecto emetizante es muy común entre los quimioterápicos, llegando a tener una incidencia cercana al 100 % con algunas drogas (p. ej., *cisplatino*). Suele ser un efecto mucho más molesto y angustiante para el paciente, que otros efectos adversos (más graves). Para su tratamiento pueden utilizarse bloqueantes D2 (*metoclopramida*, *drogas antipsicóticas*) o bloqueantes 5-HT3 (*ondansetrón*, *granisetron*), asociados o no a *glucocorticoides* y/o *benzodiazepinas*. Los *cannabinoides* son los antieméticos eficaces conocidos.

## **TOXICIDAD CARDIOVASCULAR**

La toxicidad aguda cardiovascular ha sido bien estudiada en los últimos años. Se han descrito alteraciones eléctricas (p. ej., arritmias por *antraciclinas*) y alteraciones isquémicas (p. ej., cuadros anginosos por *fluorouracilo*).

Algunos fármacos (p. ej., *ciclofosfamida*) presentan toxicidad miocárdica cuando se las utiliza en esquemas con dosis elevadas.

## **NEFROTOXICIDAD**

El *cisplatino* es la droga más frecuentemente asociada a toxicidad renal. Se ha intentado relacionar este efecto con su capacidad de reaccionar con los grupos sulfhidrilo de la ATPasa-Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-dependiente. La lesión se manifiesta como alteraciones de la función tubular con trastornos electrolíticos como hipocalcemia, hipomagnesemia, etc. Puede llegar a presentarse insuficiencia renal. La toxicidad es mayor si la droga se administra en bolo y parece depender de la concentración de cisplatino y sus metabolitos activos en la luz tubular, lo que explica que la mejor medida preventiva sea una abundante hidratación intravenosa antes, durante y después de la infusión del fármaco. El *manitol* también tiene efecto protector.

Un tipo de nefropatía diferente es la que producen el *metotrexato* y sus metabolitos. Por ser de relativamente baja solubilidad en agua, pueden precipitar y causar obstrucción tubular. Los 2 principales metabolitos del metotrexato, *7-0H-metotrexato* (originado en los microsomas hepáticos) y *DAMPA* (ácido diamino-metilpterico, producido por las bacterias intestinales) son menos hidrosolubles que el fármaco madre. La ingesta abundante de agua es una medida eficaz para prevenir esta reacción adversa. Durante la infusión de altas dosis de metotrexato se exceden los límites de saturación del antifólico y/o de sus metabolitos en orina de pH 5, por lo que se produce la precipitación. La *actinomicina D* es otra droga que puede tener con frecuencia toxicidad renal, pero es poco usada actualmente. Con otros citotóxicos, la toxicidad renal se observa menos frecuentemente que con los arriba indicados. En algunos casos (p. ej., *nitrosoureas*) el daño renal puede continuar agravándose luego de finalizado el tratamiento antineoplásico, avanzando hacia la insuficiencia renal crónica.

## **UROTOXICIDAD**

Las oxazafosforinas (*ciclofosfamida*, *ifosfamida*, etc.) son profármacos. Algunos de sus metabolitos activos (p. ej., *acroleina*) se excretan por orina y producen lesión del epitelio vesical. En un principio, la única consecuencia observada fueron las macro y/o microhematurias (cistitis hemorrágica), pero a medida que un número importante de pacientes expuestos alcanzó sobrevidas prolongadas, se puso de manifiesto un aumento de frecuencia de cáncer de vejiga. Esta toxicidad es prevenible con *mesna* (mercaptoetanosulfonato sódico) ya sea por vía intravenosa u oral. Este fármaco (que difunde con dificultad al interior de las células) se transforma en un dímero inactivo (*dimesna*) que filtra en el glomérulo renal y es captado por las células del túbulo proximal. En éstas, el *dimesna* se transforma en *mesna*, que se excreta por orina, donde su grupo sulfhidrilo reacciona con el metabolito alquilante, inactivándolo, sin modificar la potencia citotóxica del fármaco a nivel sistémico.

## HEPATOTOXICIDAD

La toxicidad hepática ha sido asociada a casi todos los citotóxicos, pero casi siempre se trata de casos aislados, excepto para algunas drogas como el metotrexato.

El *metotrexato* es la droga antineoplásica más frecuentemente asociada a daño hepático (necrosis y fibrosis). Esta toxicidad parece ser dependiente de la dosis total y del tiempo de exposición, y puede observarse tanto en pacientes neoplásicos como en aquellos que reciben dosis bajas de metotrexato durante períodos prolongados, para tratamiento de psoriasis o enfermedades reumáticas.

La hepatotoxicidad de las *antraciclinas* parece estar relacionada con su capacidad de producir radicales libres y de agotar los mecanismos de detoxificación dependientes del glutatión. Por este motivo, no solamente puede observarse toxicidad directa de estos antibióticos, sino también la potenciación de otros tóxicos hepáticos como el *paracetamol*.

Se ha descrito aumento de enzimas hepáticas en suero de pacientes tratados con *nitrosoureas* o *citarabina*, degeneración grasa por *L-asparaginasa*, necrosis aguda por *plicamicina* y colestasis o necrosis por *mercaptopurina* y *azatioprina*.

## NEUROTOXICIDAD

Los *compuestos* de *platino* y los *alcaloides* de *la vinca* pueden producir neuropatías periféricas. La toxicidad sobre SNC se observa con poca frecuencia, pues las drogas citotóxicas en su mayoría no atraviesan la barrera hematoencefálica, aunque debe tenerse presente que la cirugía y la radioterapia craneanas aumentan la permeabilidad de la barrera. No está claro por qué algunos pacientes presentan cuadros de toxicidad severa del SNC asociados al empleo de agentes alquilantes. Los compuestos de platino son *ototóxicos* y pueden potenciarse con otros ototóxicos como los *aminoglucósidos* o los *diuréticos del asa*. Para casi todos los grupos de antineoplásicos se ha reportado efectos adversos oftalmológicos. .

La meningitis aséptica y la mielopatía son manifestaciones frecuentes de la neurotoxicidad asociada a la administración intratecal de quimioterápicos antineoplásicos.

## **TOXICIDAD LOCAL**

La mayoría de los quimioterápicos antineoplásicos son drogas de alta toxicidad local y muchos solamente pueden ser administrados por vía intravenosa. Si se extravasan, pueden producir serias lesiones, con necrosis del tejido subcutáneo. Por este motivo, el ideal es inyectarlos en una línea de infusión intravenosa o en dispositivos especialmente diseñados para ello.

## **III.2.- EFECTOS TOXICOS CRÓNICOS**

### **TOXICIDAD CARDIACA**

Diversos quimioterápicos pueden producir toxicidad crónica a nivel cardíaco, llegando a producir insuficiencia cardíaca y muerte. Este efecto es especialmente marcado con las *antraciclinas* y se lo ha vinculado con su capacidad de aumentar la producción de radicales libres.

Para cada antraciclina se recomienda una dosis acumulativa máxima en función de este riesgo, que constituye así la toxicidad más importante para limitar la dosis total. Diversos factores incrementan el riesgo de cardiotoxicidad y deben ser tenidos en cuenta, incluyendo la edad del paciente, la irradiación mediastinal, la enfermedad cardíaca previa y la asociación con drogas de efecto similar, incluyendo otros antineoplásicos (como la *ciclofosfamida*).

### **TOXICIDAD PULMONAR**

El daño pulmonar causado por los tratamientos antineoplásicos es un evento infrecuente con las dosis usuales, pero es grave. Habitualmente se presenta como un cuadro de disnea, tos seca y fiebre, frecuentemente asociados a anorexia, malestar general y pérdida de peso, en ausencia de infección pulmonar y con el antecedente

claro de exposición, generalmente prolongada, al citotóxico. Aunque no son específicos, se suele encontrar un patrón restrictivo y defectos en la difusión alveolar. Desde un punto de vista histológico, la forma más común es la neumonitis intersticial o la alveolitis fibrosante.

Los fármacos más comúnmente asociadas con daño pulmonar son la *bleomicina*, el *busulfán* y el metotrexato, seguidos de otros agentes alquilantes como la *ciclofosfamida*. Para la *bleomicina*, el fármaco más estudiado, se han descrito como factores de riesgo de importancia clínica: la edad avanzada, la enfermedad pulmonar previa, el daño pulmonar por irradiación, oxígeno terapia (incluyendo la administración de oxígeno durante la anestesia), otros fármacos con toxicidad pulmonar (como los *agentes alquilantes*). Todas estas condiciones tienen en común facilitar la producción de radicales libres de O<sub>2</sub> que, aparentemente, serían los que causan el daño intersticial pulmonar. Como siempre sucede con los factores de riesgo, en un paciente individual no puede predecirse si presentará o no toxicidad pulmonar con una dosis dada de bleomicina, salvo en términos de probabilidad.

## **EFFECTO CARCINOGENICO**

El desarrollo de una segunda neoplasia (especialmente leucemia) como complicación tardía del tratamiento del cáncer con citostáticos es una consecuencia de los efectos citotóxicos y mutagénicos de los citostáticos.

Las segundas neoplasias más frecuentes son la leucemia aguda no linfocítica y el linfoma no Hodgkin, aunque para algunas drogas particulares puede encontrarse un aumento significativo de otros tumores, (p. ej., cáncer de vejiga en pacientes tratados con *ciclofosfamida*)

## **TOXICIDAD FETAL**

La mayoría de los citotóxicos han probado ser teratógenos en los estudios preclínicos. Con metotrexato existen evidencias de malformaciones en fetos humanos, incluyendo trastornos del cierre del tubo neural pero con otros citotóxicos (como sucede con la mayoría) no hay suficientes evidencias en humanos. A esta falta de evidencias pueden

contribuir varios factores: edad avanzada de la mayoría de las pacientes con cáncer, abortos precoces (incluyendo toxicidad en las primeras 2 semanas del desarrollo fetal), menor frecuencia de embarazos en pacientes con cáncer, etc.

## **1. Introducción**

En los últimos años los tratamientos oncológicos han sufrido importantes cambios debido al desarrollo de nuevos fármacos con nuevas dianas farmacológicas gracias a una mejora del conocimiento del propio cáncer y de los mecanismos bioquímicos que lo controlan, lo que ha propiciado un rápida introducción en el arsenal terapéutico disponible de nuevos fármacos quimioterápicos. Esta situación no se ha traducido en una mejora de los resultados clínicos y de calidad de vida del paciente, pero si ha repercutido en un incremento importante del gasto farmacéutico al aumentar tanto su consumo.

Frecuentemente se prescriben estos citostáticos en indicaciones que no están recogidas en la ficha técnica del producto, es decir en indicaciones no aprobadas, sin una evaluación adecuada sobre su efectividad y coste. Así, esta practica ha producido que en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, que el gasto por tratamiento y paciente se haya duplicado en un periodo de tres años, y según los datos de consumo de los Hospitales públicos de Andalucía, entre los años 2000 y 2002 se produjese un aumento del gasto sanitario en los tratamientos oncológicos del SSPA de un 72,5% que no se corresponde con un aumento en la eficacia de los resultados ni con un aumento tan significativo del numero de pacientes.

## **2. Objetivos**

El objetivo del presente estudio es la evaluación de los tratamientos oncológicos recibidos por todos los pacientes tratados en el año 2004 en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves para tumores de gran incidencia, con citostáticos que han sufrido un gran incremento en su consumo y con ello poder determinar la calidad del tratamiento oncológico y las posibles repercusiones económicas que pueda generar el uso de indicaciones no aprobadas, es decir, aquellas recogidas en la ficha técnica del producto. Este estudio lleva implícito el análisis previo de los sistemas de información y

registro disponibles para los medicamentos de nuestro estudio a fin de disponer de una fuente fiable de datos

### **3. Material y Métodos**

Este estudio... pretende demostrar la eficacia del tratamiento oncológico .....y de cómo repercute en el constante aumento del gasto farmacéutico correspondiente en los Hospitales públicos Andaluces<sup>1,2</sup>

El estudio se basa en el uso de indicaciones no autorizadas de los citostáticos<sup>3</sup> y el incremento del gasto farmacéutico producido por el uso de estos medicamentos en actuaciones no indicadas.

Para ello, en una primera fase se analizarán los sistemas de información disponibles en los diferentes servicios de farmacia y/o unidades de preparación de citostáticos, y la calidad de los mismos para ver que datos se pueden utilizar para el estudio.

En una segunda fase, y en función de los datos disponibles, se evaluarán los tratamientos recibidos en una muestra de pacientes según los protocolos de actuación de farmacia, de la sociedad española de oncología médica y/o la ficha técnica de los medicamentos

Por último, en una tercera fase se evaluarán la calidad y los costes sanitarios de los tratamientos no indicados y se compararán con el gasto que se habría generado usando el protocolo de actuación estándar

De esta forma se pretende demostrar la repercusión económica derivada de la ineficiencia o falta de eficacia en los tratamientos oncológicos.

## **4. Fase 1: Disponibilidad de datos**

### **Introducción:**

Las pautas de tratamiento quimioterápico están cambiando rápidamente debido a factores como la aparición de nuevos citostáticos y el uso de nuevos esquemas y asociaciones en diferentes indicaciones<sup>1</sup>. Sin embargo, los avances sólo se van traduciendo lentamente en mejoras discretas en los resultados, restringidas a algunas indicaciones y combinaciones específicas, presentando en general escaso impacto en la supervivencia de los pacientes, ajustada por calidad de vida<sup>2-7</sup>.

Un análisis en profundidad de la práctica clínica en un hospital regional de Andalucía puso de manifiesto este fenómeno de rápida introducción de nuevos fármacos e indicaciones, así como la existencia de abordajes conflictivos en la adecuación de la terapéutica del cáncer<sup>7-8</sup>. Este estudio supuso el primer paso en el análisis de los tratamientos quimioterápicos en los hospitales andaluces en el marco del Plan Integral de Oncología de Andalucía (PIOA), que abarca otras iniciativas para mejorar la calidad asistencial en oncología y los resultados en estos pacientes. Recientemente, en Cataluña, se ha informado sobre los riesgos del uso de fármacos en indicaciones no autorizadas y las consecuencias para el médico, para el paciente y para la propia administración sanitaria. El informe, que analiza los estudios elaborados en el ámbito internacional sobre este problema, estima un uso de medicamentos oncológicos en indicaciones no autorizadas en torno al 75%<sup>9</sup>.

Un segundo estudio andaluz puso de manifiesto que en el conjunto de hospitales de Andalucía se ha producido un incremento medio del consumo de fármacos citostáticos dirigidos a fases avanzadas, entre los años 2000 y 2002, superior al 110 %, lo que supone un aumento en el gasto de más de 9 millones de euros<sup>10</sup>. Este incremento no se produce de forma homogénea, sino que existe una considerable variabilidad entre hospitales, detectándose al mismo tiempo deficiencias y limitaciones importantes en los sistemas de información que impiden un análisis en mayor profundidad. Estas deficiencias en los registros hacen imposible determinar con precisión las indicaciones utilizadas, pautas de prescripción y la comparación entre servicios y localizaciones tumorales, siendo muy difícil realizar evaluaciones de adecuación de uso, efectividad y eficiencia en este campo<sup>11</sup>.

### **Material y Métodos:**

Se elaboró un cuestionario sobre la situación de los registros, incluyendo variables relativas a la cobertura de información sobre los pacientes y sus tratamientos, grado de informatización y otras características organizativas. Los cuestionarios se administraron en septiembre de 2005 mediante encuesta al jefe de Servicio de Farmacia o responsable de oncología de los 19 servicios de farmacia de los hospitales del Servicio Andaluz de Salud que tratan pacientes oncológicos. Las encuestas se realizaron por un solo encuestador por vía telefónica salvo en dos hospitales donde se realizó in situ.

Un primer grupo de preguntas estaba dirigida a conocer la cobertura de la unidad respecto a todos los ciclos administrados en el hospital, el grado de informatización, la antigüedad de los datos disponibles para una posible investigación posterior, así como otras características organizativas y logísticas de las mismas. La segunda batería de preguntas estaba dirigida a identificar si se registraban o no las principales variables relativas a los pacientes y sus tratamientos quimioterápicos.

Por último, una tercera batería de preguntas se encaminó a conocer el grado de registro de la dispensación de medicamentos citostáticos de uso hospitalario y el registro de la prescripción de medicamentos de suministro por oficinas de farmacia extrahospitalarias. Para ello se eligieron la temozolamida y la capecitabina y se preguntó sobre la existencia de registro específico de los tratamientos prescritos para ambos fármacos; esto se debe a que son fármacos orales de prescripción hospitalaria pero que no los suministra la farmacia hospitalaria (en el año 2004 la Capecitabina no se dispensaba en las farmacias y era la farmacia del hospital la que se la suministraba a los pacientes)

### **Resultados:**

Todos los hospitales incluidos en el estudio han cumplimentado el cuestionario. Uno de los hospitales no contaba con unidad centralizada de citostáticos por lo que el Servicio de Farmacia no disponía de ningún dato salvo para temozolamida, raltitrexed y trastuzumab; así como los registros de uso compasivo y medicación extranjera

La cobertura de la preparación de citostáticos en la unidad centralizada del Servicio de Farmacia para las distintas áreas del hospital en el total de la muestra es muy variable: el 89% de las unidades preparan mezclas para hospital de día, el 84%

para pacientes ingresados, el 79% para pacientes hematológicos y el 58% para pacientes pediátricos. Dado que tres de los hospitales no tienen pacientes pediátricos de tipo oncológico la cobertura para este grupo es realmente del 69%. En la Tabla 1 se muestran los datos según la categoría del hospital.

El registro sistemático de los citostáticos gestionados como medicación extranjera o uso compasivo está disponible en el 74% y 79% de los hospitales respectivamente. Por categorías fueron: regionales 80% y 100%, generales 78% y 78% y comarcales 60% y 60%.

El registro está informatizado sólo en 13 hospitales (68%), existiendo grandes diferencias en los programas informáticos usados por cada hospital. El programa *Oncofarm*® se utiliza en 4 hospitales mientras que *Oncogest*® sólo usa en 1 de los centros. 8 hospitales utilizan su propio programa específico, que generalmente consiste en una base de datos realizada *ad hoc*. Uno de los hospitales entrevistados se encuentra en proceso de instalación del programa *Oncowin*®. La distribución de la proporción de unidades informatizadas por categoría del hospital es la siguiente: regionales 60%, de especialidades 78% y comarcales 60%.

Respecto a la antigüedad de los datos, 10 de los 13 hospitales con sistemas informatizados disponían de datos anteriores al 1 de enero de 2004, 1 desde junio de 2004, 1 desde mayo de 2005 y 1 desde junio de 2005. El registro de la dispensación de temozolamida y de los pacientes en tratamiento con capecitabina sólo se lleva a cabo en el 68% y 42% de los casos, respectivamente. La Tabla 2 recoge el número y porcentaje de hospitales que registran cada uno de los ítems relacionados con los pacientes y el tratamiento y sobre los que se preguntaba en la encuesta.

Cabe destacar, en primer lugar, que la cobertura de las distintas áreas donde se generan tratamientos quimioterápicos por la unidad centralizada es muy variable, posiblemente dado el carácter voluntario con que muchas de ellas se han desarrollado y las dificultades técnicas, económicas y de personal que su instalación y ampliación suelen llevar aparejadas. Llama positivamente la atención el hecho de que sólo uno de los hospitales carece de unidad centralizada de elaboración. Sin embargo, sólo un 68% de estas unidades están informatizadas, lo que limita la realización de estudios de utilización de citostáticos en nuestra comunidad en el futuro. La mejor cobertura en los hospitales comarcales y generales, de menor complejidad, no parece lógica, pues son

los hospitales regionales los que cuentan con la mayor infraestructura para la atención al paciente oncológico, siendo de referencia para muchos tumores de baja prevalencia.

Como es lógico, los datos imprescindibles para la elaboración y administración de la quimioterapia tales como el nombre del paciente, del citostático y de la dosis están disponibles en todos los servicios con unidad centralizada. Sin embargo, hay que destacar que el nombre del protocolo al que se vincula el citostático sólo está registrado en la mitad de los casos. Así mismo, el número de historia clínica no se recoge en tres de estos servicios siendo este dato fundamental para estudios que se pudieran basar en el cruce de información de bases de datos.

También, destacar que aquellos otros datos que permitirían evaluar una posible adecuación de los tratamientos a sus indicaciones aprobadas están recogidos de forma insuficiente y en una proporción mucho menor. Tal es el caso del diagnóstico o el estadiaje, por ejemplo. Un 26,3% de los hospitales no registra la clasificación del tumor por ninguno de los dos métodos, y sólo el 15.8% aporta esta información aunque de forma parcial y no para todos los casos. Un 26.3% de los hospitales registran de forma completa la clasificación por al menos uno de los métodos mencionados. Sólo tres centros registran los tres métodos.

Hay una mayoría de hospitales en que estaría disponible la información de tratamientos de uso compasivo y con medicación extranjera, pudiéndose investigar las indicaciones no aprobadas más solicitadas. Sin embargo, trabajos previos muestran como un alto número de tratamientos para los que no se solicitó el uso compasivo se hicieron en base a indicaciones no aprobadas<sup>8</sup>. Por ello, sería interesante estudiar cuáles se derivan a este trámite y cuáles se prescriben sin más y qué factores lo determinan.

## **5. Fase 2: Evaluación de los Tratamientos**

### **Introducción:**

Los medicamentos se pueden utilizar, legalmente, de tres formas distintas: en las indicaciones y condiciones de uso autorizadas por la Agencia Española del Medicamento e inscritas en el Registro de Especialidades Farmacéuticas, y que, a su vez, son las que figuran en la ficha técnica de cada especialidad; en el ámbito de un ensayo clínico o mediante la modalidad del uso compasivo. Las dos últimas vienen definidas en el Real Decreto 561/1993, por el que se establecen los requisitos para realización de ensayos clínicos. La modalidad del uso compasivo se contempla en el artículo 23: “Se entiende como uso compasivo la utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de productos en fase de investigación clínica, o también *la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas a las autorizadas*, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización”.<sup>51</sup>

Cuando un medicamento se usa en condiciones diferentes a las detalladas en el prospecto, ya sea por diferente vía de administración, dosis etc...., estamos ante un uso no autorizado.

En atención primaria no está justificado por el amplio arsenal terapéutico existente. Las posibles causas son: desconocimiento del médico de las indicaciones autorizadas, exceso de burocracia para solicitar un uso compasivo, la inexistencia de alternativas en pacientes terminales, publicidad y el poco interés de la industria

Desde el punto de vista del oncólogo, la petición de usos compasivos es una tarea que ralentiza el tratamiento del paciente ya que se debe solicitar a la farmacia hospitalaria junto con documentación avalando su uso. Farmacia lo tramita haciendo un estudio sobre la indicación y de la bibliografía existente para autorizar o no dicha indicación, y se le remite a la comisión de farmacia para la evaluación de usos compasivos, y la dirección médica decide si aprobar o no la petición. El principal factor que inhibe un uso no autorizado es la aparición de una RAM (reacción adversa del medicamento)

El uso por parte de un médico de un medicamento en indicación no autorizada es una actuación irregular, esto no implica que este contraindicado ya que no viene así recogido en el prospecto, pero la responsabilidad es del médico, y si se considera adecuado su uso se debe solicitar un uso compasivo ya que en caso contrario, si aparece una RAM la responsabilidad pasa del laboratorio al médico prescriptor.

Un uso compasivo debe contar con el consentimiento informado del paciente, un informe clínico que lo justifique y la autorización de la AEM<sup>9</sup>

El uso en indicaciones no autorizadas, especialmente de los nuevos fármacos, en algunos casos se puede pensar que viene de la presión de la industria farmacéutica para ampliar cuota de mercado, esto es importante porque la cuota de mercado es un factor principal que determina el PVP final del medicamento, por lo que la ampliación posterior de las indicaciones aumenta considerablemente el beneficio económico. Este tipo de uso es uno de los principales factores del aumento del gasto farmacéutico<sup>9</sup> farmacéutica en estudiar determinadas patologías poco frecuentes

Cabe destacar que tras la petición a farmacia de la relación de tratamientos de uso compasivo en el hospital para indicaciones no aprobadas de medicamentos, la respuesta fue que en todo el 2004 no se tramitó ningún uso compasivo para ninguna de las doce drogas del estudio, por lo que cualquier indicación no aprobada no estará respaldada por su uso compasivo.

## **Objetivos:**

En esta fase del estudio se pretende evaluar si los tratamientos recibidos por nuestra muestra de pacientes se adecuan a las indicaciones autorizadas en la ficha técnica de cada citostático

## **Material y Métodos:**

Para la evaluar los tratamientos el estudio se centra en la utilización de 12 citostáticos de incorporación reciente y que han experimentado una mayor variabilidad e incremento en su consumo entre los años 1998 y 2002: OXALIPLATINO, VINOURELBINA, GEMCITABINA, IRINOTECAN, TOPOTECAN, DOCETAXEL, PACLITAXEL, TRASTUZUMAB, TEMOZOLAMIDA, DOXORUBICINA LIPOSOMIAL, RALTITREXED, CAPECITABINA y dirigidos al tratamiento de cáncer metastásico o localmente avanzado de MAMA, OVARIO, CEREBRO, CABEZA Y CUELLO, COLORRECTAL Y PULMÓN NO MICROCÍTICO, cinco de los canceres sólidos de mayor incidencia.

Así, se toman como criterios de inclusión todos los pacientes que hayan sido tratados con cualquiera de las drogas y sus posibles asociaciones para tratar alguna de las anteriores patologías en estado localmente avanzado o metastasico. También se incluirán aquellos pacientes que no tengan clasificación TNM o estadio pero en la historia clínica se muestre la existencia de metástasis a distancia

Se han tomado como muestra todos los pacientes oncológicos tratados en el 2004 en el Hospital universitario Virgen de las Nieves de Granada, y acotando los pacientes según los criterios de inclusión.

Se han excluido historias por no poder aportar alguno de los datos anteriores o alguno de los considerados fundamentales como son la clasificación del tumor o datos para la identificación del paciente, o bien por la imposibilidad de su extracción de la historias por la ilegibilidad de las mismas.

Recogida de datos en el Hospital universitario Virgen de las Nieves:

1. Petición a la farmacia hospitalaria de una relación de todos los pacientes tratados en el año 2004 con cualquiera de las drogas del estudio, en total 598 pacientes
2. En el servicio de registro del hospital se completaron los números de historia que faltaban a un gran número de pacientes ya que este dato es el requisito fundamental para pedir las historias clínicas en registro
3. Para la obtención y consulta de las historias clínicas se acude al servicio de documentación del hospital

La consulta de los 598 pacientes tratados concluyó con los siguientes resultados:

- Sobre el total de 598 pacientes, se accede a 369 historias para su estudio, lo que representa el 61,7%
- De las 369 historias revisadas, 228 cumplen los criterios de inclusión del estudio lo que representa un 61,7% y son válidas para el estudio
- De las 228 Historias, 15 son cáncer de cabeza y cuello (6,6%), 4 cáncer de cerebro (1,7%), 55 cáncer de colon y recto (24%), 72 cáncer de mama (31,5%), 25 cáncer de ovario (11%), y 36 de pulmón no microcítico (15,8%)

### Grafico 1

#### **Distribución de Pacientes por tipo de Cáncer**



■ Cabeza y cuello	■ Cerebro	■ CCR
■ Mama	■ Ovario	■ Pulmon no m.

En el caso de los tratamientos oncológicos, especialmente en cáncer avanzado o metastásico, hay que tener en cuenta de que hay pocas alternativas terapéuticas y poco tiempo de actuación, además son medicamentos cuyas indicaciones están sujetas a muchas restricciones, valga como ejemplo las indicaciones aprobadas<sup>13</sup> para el Paclitaxel, uno de los citostáticos más usado en terapia contra el cáncer:

Indicaciones aprobadas para el Paclitaxel:

**Carcinoma de ovario:**

- En 1ª Línea en combinación con cisplatino en enfermedad avanzada o residual tras laparotomía inicial
- En 2ª Línea en carcinoma metastásico tras fracaso de terapia estándar con derivados del platino

**Carcinoma de mama:**

- En 1ª Línea en enfermedad metastásica o avanzada en combinación con trastuzumab, en tumores que sobreexpresen HER2 en el rango 3+, determinado por inmunohistoquímica, y no este indicado un tratamiento con antraciclinas
- En pacientes que han fracasado o no son candidatos al tratamiento con derivados de antraciclinas

**Carcinoma de pulmón no microcítico:**

- En combinación con cisplatino en no candidatos a cirugía y/o radioterapia

Aquí surge un problema, y es el de cuando saber si un paciente no es candidato a una determinada terapia debido a la estructura de la historia clínica,

La determinación por inmunohistoquímica de la sobreexpresión del HER2 (receptores estrogénicos) en el rango 3+ es un dato que aparece con poca frecuencia en las historias clínicas

Otro ejemplo, el tratamiento con antraciclinas está contraindicado en un paciente cuando tiene una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50% o existen antecedentes de enfermedad previa o ha recibido antes antraciclinas. Entre el 50 y 100% de fracción de eyección y tratamiento previos no hay una política definida (ver criterios de inclusión para un ensayo clínico)

Estos datos como la fracción de eyección ventricular, o la determinación inmunohistoquímica no suelen estar en la historia clínica del paciente, de esta forma, cualquier criterio de inclusión o contraindicación de los tratamientos para los pacientes se dará por válido según el criterio médico, dedicando el estudio a la adecuación de la indicación del tratamiento al tipo de cáncer y teniendo en cuenta otros datos como tratamientos previos recibidos, y el esquema terapéutico administrado

Para evaluar los tratamientos separaremos a los pacientes en los seis diferentes tipos de cáncer, que a su vez se dividirán según línea de tratamiento, de primera a tercera ya que para sucesivas no hay protocolos.

Una vez que se han agotado las opciones de cirugía y/o radioterapia para el tratamiento de carcinomas recurrentes y/o metastásicos, la probabilidad de curación disminuye sustancialmente y el objetivo terapéutico vira hacia la paliación de síntomas, es lo que se llama quimioterapia paliativa

Para determinar que pacientes se incluyen en cáncer localmente avanzado o metastásico se incluyen aquellos con estadio del tumor de IIIa, IIIb y IV, y/o una clasificación TNM que corresponda con las siguientes<sup>14, 15</sup>

Grafico 2

Tipo de estadio	
III A	T0, N2, M0
	T1, N2, M0
	T2, N2, M0
	T3, N1, M0
	T3, N2, M0
III B	T4, N0, M0
	T4, N1, M0
	T4, N2, M0
III C	Cualquier T, N3, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

En esta fase se toma nuestra muestra de pacientes y se separan los pacientes por tipo de cáncer y dentro de este por línea de tratamiento tomando como dato identificador el número de historia del paciente

Cada tratamiento será evaluado según su adecuación a ficha técnica de la AEMPS y/o EMEA modificadas hasta 2004.

Los pacientes se han agrupado en función de la última línea de tratamiento recibida en el 2004, las líneas de tratamiento en cáncer corresponden a los diferentes tratamientos recibidos por un paciente, así la primera línea será el primer tratamiento recibido y se administrara hasta que se demuestre que el tratamiento no es eficaz por progresión del tumor o intolerancia del paciente, o deje de ser eficaz<sup>16</sup>

Los resultados obtenidos son los que se desarrollan a continuación.

## Resultados según Tipo de Cáncer:

### Cáncer de mama

En la clasificación basada en el sistema TNM de la UICC, el cáncer de mama localmente avanzado incluye las etapas clínicas IIIa, IIIb y IV regional

Se obtuvieron 68 pacientes tratadas de cáncer de mama en 2004, lo que supone más del 30% del total de pacientes.

#### 1ª línea: 25 pacientes

Tratamientos recibidos

- **Paclitaxel:** 16 pacientes tratadas según indicación.

Existe un parámetro que no es posible determinar, esto es cuando un tratamiento con antraciclinas esta contraindicado, por la dificultad de obtener datos debido a la propia estructura de las historias clínicas y a la falta de datos en las mismas, por lo que se aceptan como validos todos los tratamientos que no han fracasado a antraciclinas y que por tanto serian pacientes en las que estarian contraindicadas según el criterio médico.

- **Paclitaxel +Trastuzumab:** tres pacientes tratadas según indicación aprobada.
- **Docetaxel:** dos pacientes tratadas con Docetaxel en primera línea. Un paciente ha recibido el tratamiento asociado a epirubicina, equivalente en respuesta a doxorubicina<sup>55</sup> y otro paciente ha sido tratado en monoterapia que es una **indicación no aprobada** ya que se especifica que en primera línea debe ir asociado a doxorubicina. En monoterapia solo se autoriza su uso en segunda línea tras fracaso de tratamiento citotóxico.
- **Docetaxel+ Vinorelbina:** una paciente tratada. Estos medicamentos están indicados para cáncer de mama pero la vinorelbina en monoterapia, y el docetaxel asociado a doxorubicina o tratuzumab. Existen estudios avalando su uso<sup>17</sup>, pero al tratarse de la primera línea de tratamiento existen otros esquemas terapéuticos aprobados y su uso no esta justificado. Indicación no aprobada.

- **Gemcitabina:** una paciente tratada, en indicación no aprobada ya que solo se admite en segunda línea, ya sea en monoterapia o asociado a Paclitaxel según requisitos. Existe bibliografía avalando su uso<sup>18</sup> pero existen otros esquemas terapéuticos aprobados para primera línea.
- **Paclitaxel + Gemcitabina:** un paciente tratado en indicación no aprobada ya que esta combinación solo se acepta en segunda línea de tratamiento. Existen estudios en fase II que indican que es bien tolerado en pacientes en las que estén contraindicadas las antraciclinas<sup>17, 19</sup> pero el uso de esta combinación no está indicado y existen otras alternativas terapéuticas.
- **Vinorelbina:** un paciente, indicación aprobada.

Grafico 3: Resultados

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	porcentaje
Paclitaxel	si	16	64%
Paclitaxel +Trastuzumab	si	3	12%
Docetaxel	<b>No*</b>	2	8%*
Docetaxel+ Vinorelbina	<b>no</b>	1	4%
Gemcitabina	<b>no</b>	1	4%
Paclitaxel + gemcitabina	<b>no</b>	1	4%
Vinorelbina	si	1	4%
<b>Total</b>		25	Total no indicados
			16%

\*Un tratamiento se ha asociado a epirubicina y otro ha sido en monoterapia

De 25 tratamientos de cáncer de mama avanzado o metastásico en primera línea, cuatro (16%) han sido en indicaciones no aprobadas y no pertenecen a ensayos clínicos ni consta ninguna petición de uso compasivo para estos medicamentos.

De estas cinco indicaciones no aprobadas, el uso de docetaxel en primera línea en monoterapia en dos pacientes no queda justificado ni se encuentra bibliografía que demuestre su efectividad en este esquema de administración,

Existen ensayos clínicos sobre la efectividad y seguridad de los otros tres tratamientos no indicados, es decir, la asociación de docetaxel con vinorelbina<sup>17, 57-60</sup>, la asociación de paclitaxel a gemcitabina y el uso de gemcitabina sola, pero al tratarse de la primera línea de tratamiento existen otras muchas posibilidades terapéuticas: esquemas EC, CMF, FEC, vinorelbina en monoterapia, paclitaxel asociado a antraciclinas o trastuzumab, y docetaxel asociado a doxorubicina o trastuzumab.

No existe petición de uso compasivo para ninguna de las asociaciones no aprobadas, por ello, todos los tratamientos en indicaciones no aprobadas en primera línea se tomarán como mal indicados ya que hay otras alternativas ni se ha solicitado su uso compasivo

Dos indicaciones no aprobadas vienen del uso y asociación incorrecta de gemcitabina, y tres por el uso de docetaxel en monoterapia de primera línea o su mala asociación.

## 2ª línea: 16 pacientes

- **Paclitaxel+Trastuzumab:** cuatro pacientes tratados con esta combinación que solo se permite en pacientes que no han recibido quimioterapia previa<sup>13,21</sup> (primera línea) por lo que en segunda línea es una indicación no aprobada. El uso de paclitaxel en segunda línea solo se permite en monoterapia. Un ensayo clínico fase III que concluye que este esquema es seguro y activo para pacientes que sobreexpresen HER2<sup>20</sup>
- **Paclitaxel:** dos pacientes según indicación aprobada.
- **Gemcitabina:** un paciente, solo se admite el uso de gemcitabina asociado a paclitaxel en cáncer refractario tras fracaso de una terapia previa que contenga antraciclinas salvo que estén contraindicadas. Indicación no aprobada

Tratamiento previo: Paclitaxel+trastuzumab

- **Trastuzumab:** dos pacientes, indicación no aprobada, su uso en monoterapia solo se admite en 3ª línea<sup>13,21</sup>, Su uso en segunda línea no está autorizado ni la bibliografía encontrada avala su uso<sup>29</sup>
- **Trastuzumab+Vinorelbina:** un paciente, son medicamentos indicados para el cáncer de mama pero su asociación no está indicada, ya que el trastuzumab debe ir asociado a taxanos en primera línea o en monoterapia en tercera; o bien la vinorelbina que solo se autoriza su uso en monoterapia en primera línea<sup>13</sup>. estudios en fase II concluyen que su asociación es bien tolerada y con buena efectividad para este tipo de pacientes pero en 1ª línea<sup>24,25</sup>.
- **Docetaxel+Capecitabina:** un paciente; indicación aprobada.
- **Paclitaxel+Gemcitabina:** un paciente; indicación aprobada.
- **Gemcitabina+Carboplatino:** Dos pacientes, asociación no aprobada. La gemcitabina en segunda línea se debe asociar a paclitaxel<sup>13</sup> tras recurrencia a tratamiento quimioterápico, el cual deberá de contener una antraciclina a no ser que estuviera contraindicada. un ensayo clínico en fase II concluye en que este esquema tiene buena efectividad, es de fácil administración y muy bien tolerado para este tipo de pacientes<sup>22</sup>. Otro estudio (2005) en fase II afirma que el uso de este esquema es una buena opción para pacientes recurrentes<sup>26</sup>.

Tratamiento previo Paciente 1: EPI+ Paclitaxel.

Tratamiento previo Paciente 2: CMF.

- **Vinorelbina+Capecitabina:** asociación no aprobada. La capecitabina solo se puede asociar a docetaxel en segunda línea. La vinorelbina no tiene autorizado su uso en 2ª línea. Un estudio<sup>27</sup> (2005) en fase I/II concluye que este esquema es un opción con una toxicidad manejable y una eficacia significativa para pacientes tras fallo de antraciclinas o taxanos, como es el caso de esta paciente cuyo tratamiento previo fue Paclitaxel+Gemcitabina.
- **Vinorelbina:** los protocolos de Farmacia solo autorizan su uso en primera línea. Según la ficha técnica del medicamento, está autorizado en segunda línea en monoterapia tras recaída o refractariedad de un régimen quimioterápico que contenga antraciclinas y taxanos. Indicación aprobada

Tratamiento previo EPI+Paclitaxel

- **Trastuzumab+ Gemcitabina:** asociación no aprobada. La gemcitabina en segunda línea se debe asociar a Paclitaxel<sup>13</sup>, el uso de trastuzumab esta restringido a 1<sup>a</sup> ó 3<sup>a</sup> línea asociado a taxanos o en monoterapia respectivamente. estudios de la ASCO en fase II<sup>28, 30</sup> (2005) concluye que este esquema aumenta la supervivencia respecto a la esperada administrando ambos fármacos por separado.

Grafico 4: Resultados

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	porcentaje
Paclitaxel+trastuzumab	<b>no</b>	3	18,7%
Paclitaxel	si	2	12,5%
Trastuzumab	<b>no</b>	2	12,5%
Gemcitabina+carboplatino	<b>no</b>	2	12,5%
Gemcitabina	<b>no</b>	1	6,25%
Trastuzumab+Vinorelbina	<b>no</b>	1	6,25%
Docetaxel+Capecitabina	si	1	6,25%
Paclitaxel+Gemcitabina	si	1	6,25%
Vinorelbina+Capecitabina	<b>no</b>	1	6,25%
Vinorelbina	si	1	6,25%
Trastuzumab+Gemcitabina	<b>no</b>	1	6,25%
<b>Total</b>		16	Total no indicados
			68,7%

De los 16 tratamientos de cáncer de Mama en 2<sup>a</sup> línea, 11 (68,7%) han sido con medicamentos en indicaciones no aprobadas

La bibliografía encontrada que demuestre su beneficio respecto a otros esquemas aprobados de las indicaciones no aprobadas demuestra que los ensayos clínicos para los tratamientos Paclitaxel+ trastuzumab y carboplatino+gemcitabina pueden avalar el uso no indicado de estos, aunque no se tramitó su petición como uso compasivo

Los ensayos con Trastuzumab<sup>31</sup>, Trastuzumab+Vinorelbina, Vinorelbina+Capecitabina, no explican su elección para el tratamiento en segunda línea

Un estudio retrospectivo de trastuzumab<sup>32</sup> sobre 80 pacientes afirma que es un tratamiento bien tolerado para pacientes que han fallado a quimioterapia previa.

Los datos disponibles sobre la asociación Trastuzumab+Gemcitabina arrojan buenos resultados pero en ensayos Fase II

- 8 de los tratamientos no indicados incluyen Trastuzumab (73%)
- 3 de los tratamientos no indicados incluyen vinorelbina (27%)

### 3ª línea: 14 pacientes

- **Capecitabina:** tres pacientes, tratamiento indicado. En dos pacientes han fracasado al tratamiento con taxanos y/o antraciclinas (indicado). Una paciente no ha recibido ni taxanos ni antraciclinas, pero se consideraran como contraindicadas según el criterio médico, por lo que su administración será correcta.
- **Vinorelbina:** dos pacientes, En protocolos de farmacia solo se admite su uso en 1ª línea. Según la ficha técnica debe ser un paciente refractario o con recaída tras régimen que contenga taxanos y antraciclinas.  
  
Tratamientos previos Paciente 1: 1ª línea EPI+Paclitaxel; 2ª Línea: Trastuzumab + Paclitaxel. Indicación aprobada.  
  
Tratamientos previos Paciente 2: 1ª línea tamoxifeno; 2ª línea Docetaxel. Indicación aprobada.
- **Docetaxel+Vinorelbina:** no indicado. No es una asociación aprobada ni se permite su uso en 3ª línea.
- **Gemcitabina+Capecitabina:** asociación no aprobada. La capecitabina esta indicada en 3ª línea solo en monoterapia.
- **Gemcitabina+Carboplatino:** no aprobado. Solo se permite el uso de gemcitabina asociado a paclitaxel en 2ª línea.

- **Docetaxel:** aprobado su uso en monoterapia tras fracaso de terapia citotóxica. Indicación aprobada.
- **Paclitaxel:** aprobado su uso en monoterapia tras fracaso de terapia con antraciclinas o que estén contraindicadas. Indicación aprobada.
- **Paclitaxel+Trastuzumab.** Aprobado.
- **Trastuzumab+Gemcitabina:** asociación no aprobada. Solo se permite el uso de gemcitabina asociado a paclitaxel en 2ª línea.
- **Trastuzumab+Gemcitabina+Vinorelbina:** asociación no aprobada. Solo se permite el uso de gemcitabina asociado a paclitaxel en 2ª línea. el uso de trastuzumab en en 3ª línea solo se permite en monoterapia. La vinorelbina solo tiene su uso permitido en 1ª línea en monoterapia.

Grafico 5: Resultados

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	porcentaje
Capecitabina	si	3	21,4%
Vinorelbina	si	2	14,3%
Docetaxel	si	2	14,3%
Gemcitabina+Capecitabina	<b>no</b>	1	7,5%
Gemcitabina+Carboplatino	<b>no</b>	1	7,5%
Docetaxel+Vinorelbina	<b>no</b>	1	7,5%
Paclitaxel	si	1	7,5%
Paclitaxel+Trastuzumab	si	1	7,5%
Trastuzumab+Gemcitabina	<b>no</b>	1	7,5%
Trastuzumab+Gemcitabina+Vinorelbina	<b>no</b>	1	7,5%
<b>Total</b>		14	Total no indicados
			35,5%

En tercera línea. 5 de 14 pacientes, El 35,5% de los tratamientos han sido realizados con medicamentos fuera de indicación.

Los tratamientos aprobados para tercera línea son dos, capecitabina en monoterapia, y trastuzumab en monoterapia.

No se han encontrado estudios que utilicen vinorelbina en tercera línea

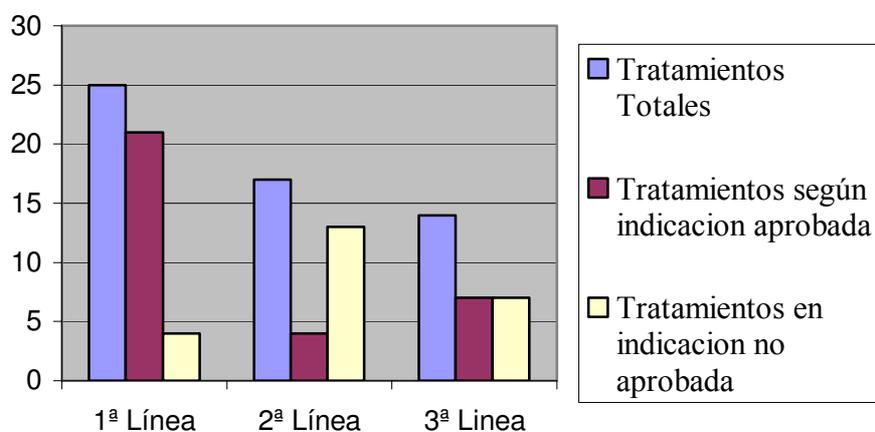
## Resultados Cáncer de Mama

En la siguiente tabla (III) se muestra el porcentaje de pacientes tratados fuera de indicación según línea de tratamiento, en cáncer de mama

	Numero de pacientes	Tratamientos fuera de indicación	Porcentaje
1ª Línea	25	4	16%
2ª Línea	17	13	76%
3ª Línea	14	7	50%
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>24</b>	<b>35,3%</b>

El 35,3% de los tratamientos de cáncer de mama ha sido según indicación no aprobada, de ellos, el 33% de los tratamientos no indicados no hay bibliografía avalando su uso, El 16% no están indicados pero existe bibliografía avalando su uso (trastuzumab + gemcitabina<sup>16</sup> y vinorelbina en monoterapia<sup>13</sup>)

Grafico 7: Resultados Cáncer de Mama



## Cáncer Colorrectal

Se consideran pacientes de CCR avanzado o metastásico aquellos cuyo estadio sea III o IV, o bien sus equivalentes TNM, que para estadio III es cualquier T, N 1,2,3 o 4, y M 0. Para estadio IV cualquier T y N, y M 1. Los equivalentes de la clasificación Dukes son C1, C2, C3 y D<sup>34</sup>

Grafico 8:

Tipos de estadio	
III	T0, N2, M0
	T1, N2, M0
	T2, N2, M0
	T3, N1, M0
	T3, N2, M0
	T4, N0, M0
	T4, N1, M0
	T4, N2, M0
	Cualquier T, N3, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

Según estos criterios, la muestra queda en 52 pacientes tratados, un 24% de la muestra de pacientes, de los cuales cuatro en 4ª línea que no se toman en cuenta ya que no existen indicaciones terapéuticas tras el fallo de la tercera línea, quedando en total 48 pacientes.

### 1ª línea: 36 pacientes

- **Capecitabina:** un paciente, indicación aprobada
- **Capecitabina+Oxaliplatino.** seis pacientes, cinco de ellos están fuera de indicación ya que solo se permite o bien Capecitabina sola, o bien Oxaliplatino asociado a FU. Un paciente pertenece a ensayo clínico TTD 03-00123/08/04 por lo que no esta fuera de indicación
- **Irinotecan:** once pacientes: El Irinotecan en primera línea solo se permite su uso asociado a 5FU, asociación que han seguido todos salvo un paciente que ha

recibido el tratamiento en monoterapia o no aparecen los datos de administración de FU por lo que esta fuera de indicación

- **Irinotecan+Oxaliplatino:** tres pacientes tratamiento no indicado, ambos medicamentos solo se admiten en primera línea por separado y asociados a 5FU, su asociación no esta autorizada.
- **Oxaliplatino:** trece pacientes. En primera línea solo se admite su uso asociado a 5FU, todos los tratamientos se han asociado con FU estando dentro de indicación.

Cuatro pacientes pertenecen a ensayos clínicos

Ensayo clínico NO16966C paciente n° 8168

Ensayo clínico TTD-03-01

Ensayo clínico TTD-OXA-2003-01

Ensayo clínico.03-TTD-01 brazo Oxaliplatino +FU

- **Raltitrexed:** dos pacientes. indicación aprobada

Grafico 9: Resultados

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	porcentaje
Capecitabina	si	1	2,7%
Capecitabina+oxaliplatino	<b>no</b> *(5)	6	16,6%
Irinotecan	si ***(10)	11	30,5%
Irinotecan+Oxaliplatino	<b>no</b>	3	8,3%
Oxaliplatino	si	13	36,1%
Raltitrexed	si	2	5,5%

			Total no indicados***
Total		36	24,9%

\*un paciente pertenece a ensayo clínico por lo que no esta fuera de indicación

\*\*en un paciente no constan datos de asociación de FU por lo que el tratamiento esta fuera de indicación.

\*\*\*Como un paciente de tratamiento no indicado es de ensayo clinico y por tanto valido, y un paciente de tratamiento indicado no esta asociado correctamente, el porcentaje final no varia.

Total: de 36 tratamientos en primera línea, nueve han sido bajo indicaciones no aprobadas, pero uno pertenece a ensayo clínico por lo que su uso queda justificado, lo que nos deja con ocho pacientes tratados con medicamentos en indicaciones no autorizadas, lo que supone un 24,9% del total de tratamientos de primera linea. Cabe destacar que el 100% de los tratamientos no indicados ocurren por la asociación de Oxaliplatino a tratamientos aprobados (capecitabina sola o irinotecan+FU)

La bibliografía encontrada avala el uso de la asociación de oxaliplatino a capecitabina (esquema XELOX) frente a la terapia con oxaliplatino solo (esquema FOLFOX) ya que puede conllevar un ahorro de economico del 46%, con unos resultados clinicos semejantes pero con menos efectos secundarios para el paciente gracias a la terapia oral con capecitabina<sup>35</sup>

Otros estudios concluyen de que el esquema irinotecan+ oxaliplatino respecto a la terapia de Raltitrexed tiene buena respuesta y perfiles aceptables de toxicidad recomendando su uso como terapia de primera linea<sup>36</sup>. otros estudios tambien concluyen que es una asociación con buenos resultados y toxicidades aceptables<sup>37</sup>

y que la asociación de irinotecan y oxaliplatino + FU es tan efectiva como irinotecan +FU<sup>38</sup>

Así, la bibliografía encontrada sobre los tratamientos no indicados en primera línea de CCR demuestran que aunque no autorizados, si hay ensayos clínicos previos que puedan explicar su uso, aunque no se hayan tramitado las peticiones para uso compasivo de ninguno de ellos

### 2ª línea: 10 pacientes

- **Capecitabina:** un paciente, el uso de capecitabina en monoterapia solo se admite en 1ª línea por lo que es un tratamiento no indicado.

El tratamiento previo recibido por el paciente (de 1ª Línea) es un ensayo clínico: ensayo GOTI (irinotecan+xeloda) 7 ciclos

- **Capecitabina+Oxaliplatino:** un paciente, es una asociación no indicada, estos medicamentos solo tienen autorizado su uso en primera línea, la capecitabina en monoterapia, y el oxaliplatino asociado a FU; su uso en segunda línea y su asociación no están autorizadas.

Tratamiento previo: Raltitrexed (indicado)

- **Irinotecan:** tres pacientes, dos aprobados y otro no

Paciente 1: tratamiento previo: Oxaliplatino+Raltitrexed. Se admite el

Irinotecan en segunda línea en monoterapia tras fracaso de terapia que contenga FU, no siendo este el caso por lo que es una indicación no aprobada

Paciente 2: tratamiento previo: Irinotecan + FU + Oxaliplatino. Indicado porque la terapia anterior contenía FU

Paciente 3: este paciente ha recibido FU para enfermedad no metastásica, como primera línea Oxaliplatino + FU (indicado) y en segunda línea irinotecan en monoterapia, estando indicado porque la terapia previa contenía FU

- **Irinotecan + Oxaliplatino:** tres pacientes, asociación no indicada ya que solo se admite el uso de irinotecan en segunda línea en monoterapia, y el uso de oxaliplatino no esta autorizado en esta línea de tratamiento

Paciente 1. Tratamiento previo: Irinotecan+FU (indicado)

Paciente 2. Tratamiento previo: Oxaliplatino+Ralitrexed (no indicado)

Paciente3. Tratamiento previo: Oxaliplatino+FU (indicado)

- **Oxaliplatino:** dos pacientes. no esta autorizado su uso en 2ª línea, por lo que es un tratamiento no indicado. Tratamiento previo en ambos casos: Irinotecan+FU (indicado)

Grafico 10: Resultados

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	porcentaje
Capecitabina	<b>no</b>	1	10%
Capecitabina+oxaliplatino	<b>no</b>	1	10%
Irinotecan	<b>no</b> (1) si (2)	3	10%+20%
Irinotecan+Oxaliplatino	<b>no</b>	3	30%
Oxaliplatino	<b>no</b>	2	20%
Total		10	Total no indicados
			80%

De 10 tratamientos, 8 (80%) han sido tratados con citostaticos en indicaciones no aprobadas

Respecto a la bibliografía encontrada sobre el uso de las indicaciones no aprobadas se ha encontrado que la combinación de Capecitabina con Oxaliplatino en estudios en fase II ha demostrado ser una buena opción terapéutica<sup>39</sup> y tiene perfiles de efectividad y toxicidad semejantes a otros esquemas de Oxaliplatino<sup>40</sup>

No se ha encontrado bibliografía que avale el uso de Capecitabina en segunda línea en monoterapia

El uso de la combinación de Oxaliplatino e Irinotecan está bastante documentada<sup>41, 42, 43,44</sup> como un esquema que tiene mejor respuesta que ambos medicamentos solos y con una toxicidad aceptable. Un estudio posterior a la utilización de los tratamientos<sup>45</sup> concluye que es una asociación con una buena tasa de efectividad

El uso de oxaliplatino en monoterapia para el tratamiento de 2ª línea está ampliamente documentado y viene siendo usado desde hace años<sup>46, 47, 48,49</sup>

Los únicos tratamientos autorizados para el tratamiento de segunda línea son Irinotecan en monoterapia o asociado a Cetuximab.

Para los tratamientos no autorizados anteriores no se solicitaron los usos compasivos para su uso fuera de indicación.

### 3ª línea: 2 pacientes

- **Irinotecan:** Un paciente

Tratamientos previos: 1ª línea: capecitabina; 2ª Línea capecitabina+irinotecan.

- **Irinotecan+Oxaliplatino+FU.** Un paciente

Tratamiento previos: 1ª Línea: capecitabina; 2ª línea: oxaliplatino+irinotecan.

Los protocolos de farmacia no especifican indicaciones para 3ª línea en CCR por lo que los tratamientos de 3ª línea para CCR no se tendrán en cuenta

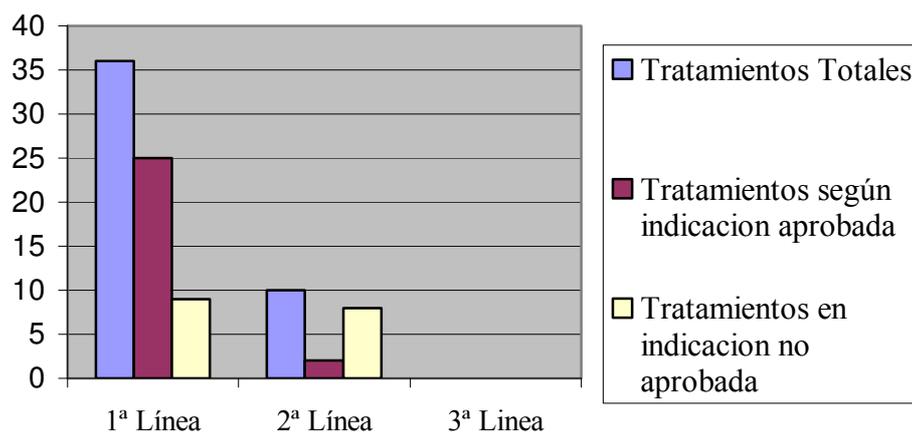
## Resultados CCR

En la siguiente tabla (IV) se muestra el porcentaje de pacientes tratados fuera de indicación según línea de tratamiento, en cáncer CCR

	Numero de pacientes	de Tratamientos fuera de indicación	Porcentaje
1ª Línea	36	9	24,9%
2ª Línea	10	8	80%
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>17</b>	<b>36,9%</b>

De 46 tratamientos de cáncer colorectal avanzado o metastásico en primera y segunda línea de tratamiento (se excluye la tercera línea de tratamiento al no existir protocolos de actuación para este caso) diecisiete (36,9%) han sido fuera de indicación

Grafico 11



## **Cáncer de Pulmón no microcítico**

Clasificación de estadios para el cáncer de pulmón no microcítico<sup>50</sup>. Se consideran como cáncer avanzado o metastásico los estadios III y IV

- Estadio IIIA T1-3 N2 M0 / T3 N1 M0
- Estadio IIIB T4 N0-3 M0 / T1-3 N3 M0
  
- Estadio IV T1-4 N0-3 M1

El Cáncer de pulmón no microcítico supone el 80-85% de los cánceres de pulmón. A su presentación sólo el 25% son estadios localizados, y un 35% son estadios localmente avanzados (estadio III o IV). Aproximadamente el 80% de los pacientes con este tipo de cáncer presentan enfermedad metastásica en alguna de sus fases evolutivas: 30-40% al diagnóstico, 50% por recidiva de los estadios I-II y 80% por progresión o recaída de los estadios III, y su supervivencia es muy pobre.

Existe una peculiaridad sobre el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico y es que los citostáticos aprobados no tienen líneas de tratamiento específicas en los que deban ser usados

Se obtuvieron 36 pacientes tratados de Cáncer de pulmón no microcítico lo que representa un 16% del total

## 1ª línea: 21 pacientes tratados

- **Gemcitabina:** nueve pacientes. indicado
- **Gemcitabina + Vinorelbina.** Un paciente. Tratamiento indicado ya que ambos medicamentos están indicados para cáncer de pulmón sin especificar asociaciones o líneas de tratamiento
- **Paclitaxel + Carboplatino:** nueve pacientes. El Paclitaxel debe ir en combinación con carboplatino y solo se puede administrar este esquema a pacientes no candidatos a cirugía o radioterapia

El paciente 1 ha sido operado del tumor y ha recibido radioterapia

Los pacientes 2 y 3 han recibido radioterapia

El paciente 4 ha sido operado del tumor

Así, tenemos cinco tratamientos bajo indicación y cuatro que pueden estar no indicados, ya que los datos referidos a radioterapia y cirugía son de toda la progresión del tumor, y las condiciones del paciente cambian conforme progresa la enfermedad, y existe la posibilidad de que sea una recidiva no operable de un tumor operado. Se toman como válidos bajo criterio médico

- **Vinorelbina:** dos pacientes. tratamiento indicado

## Grafico 12: Resultados

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	porcentaje
Gemcitabina	si	9	42,8%
Gemcitabina+ vinorelbina	si	1	4,7%
Paclitaxel + carboplatino	si	9	42,8%
Vinorelbina	si	2	9,5%
Total		21	Total no indicados
			0%

Resultados: el 100% de los pacientes ha sido tratado con medicamentos autorizados.

### 2ª línea: 15 pacientes

- **Gemcitabina:** dos pacientes , indicado
- **Irinotecan:** un paciente. el Irinotecan no esta indicado para el cáncer de pulmón, pero es quimioterapia paliativa por lo que no queda fuera de indicación
- **Paclitaxel+ carboplatino:** dos pacientes. indicado
- **Vinorelbina:** diez pacientes. tratamiento indicado

Grafico 13: Resultados:

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	porcentaje
Gemcitabina	si	2	13,3%
Irinotecan (paliativo)	si	1	6,6%
Paclitaxel + carboplatino	si	2	13,3%
Vinorelbina	si	10	66,6%
Total		15	Total no indicados
			0%

El 100% de los tratamientos en 2ª línea han sido tratados con medicamentos autorizados

3ª línea: no existen pacientes

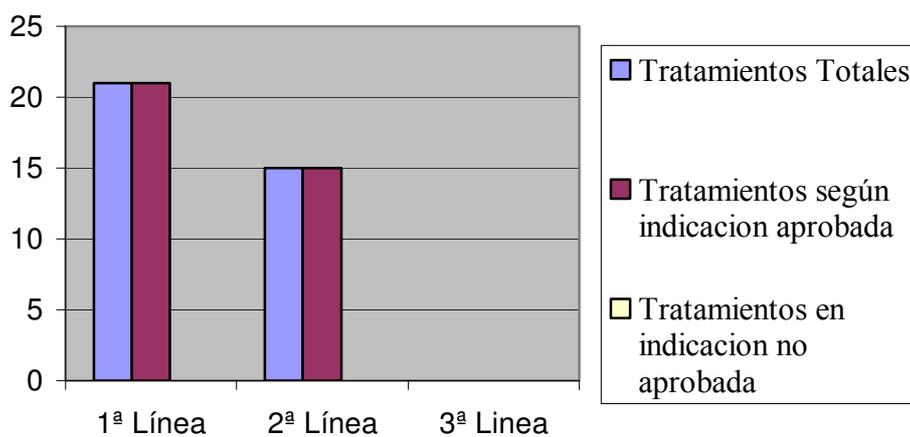
## Resultados Cáncer de Pulmón no Microcítico

En la siguiente tabla (V) se muestra el porcentaje de pacientes tratados fuera de indicación según línea de tratamiento, en cáncer de Pulmón no microcítico

	Numero de pacientes	de Tratamientos fuera de indicación	Porcentaje
1ª Línea	21	0	0%
2ª Línea	15	0	0%
3ª Línea			
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>

El 100% de los pacientes han sido tratados con indicaciones aprobadas

Grafico 14



## Cáncer de Ovario

En los ovarios se presentan varios cánceres. El carcinoma epitelial del ovario es uno de los cánceres ginecológicos más comunes y la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres. Se consideran avanzados o metastásicos los estadios III y IV

1ª Línea: 6 pacientes

- **Paclitaxel+ Carboplatino:** indicación aprobada. Seis pacientes

Grafico 14: Resultados:

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	de porcentaje
Paclitaxel+carboplatino	si	6	100%
Total		6	Total no indicados
			0%

2ª Línea: 10 pacientes

- **Doxorubicina liposomal:** Tratamiento indicado en cáncer de ovario avanzado o metastásico cuando ha fracasado 1ª línea que contenga platino:  
100% pacientes han fracasado a esquema taxol+carboplatino: indicado

- **Topotecan:** en cáncer de ovario avanzado o metastasico cuando ha fracasado 1ª línea o posteriores: indicado

Grafico 15: Resultados:

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	porcentaje
Doxorubicina liposomal	si	7	70%
topotecan	si	3	30%
Total		10	Total no indicados
			0%

3ª Línea: 4 pacientes

- **Doxorubicina liposomal:** dos pacientes. indicado ya que ambas pacientes han fracasado en 1ª línea a terapia con platino
- **Topotecan:** Un paciente, indicado ya que han fracasado dos líneas de tratamiento
- **Gemcitabina+Oxaliplatino (9295792).** Tratamientos previos: 1ª línea Doxorubicina l. (no indicado en 1ª línea), 2ª línea Docetaxel ( no indicado en 2ª Línea) es una paciente trasladada. Tratamiento indicado ya que es cancer recurrente

Grafico 16: Resultados:

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	porcentaje
Doxorubicina liposomal:	si	2	50%
Topotecan	si	1	25%
Gemcitabina+Oxaliplatino	si	1	25%
total		4	total no indicados
			0%

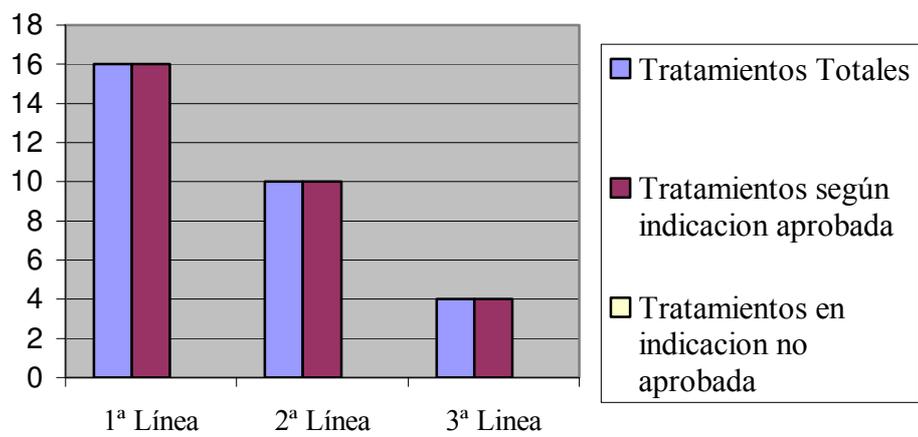
## Resultados Cáncer de Ovario

En la siguiente tabla (VI) se muestra el porcentaje de pacientes tratados fuera de indicación según línea de tratamiento, en cáncer de Ovario

	Numero de pacientes	Tratamientos fuera de indicación	Porcentaje
1ª Línea	6	0	0%
2ª Línea	10	0	0%
3ª Línea	4	0	0%
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>

El 100% de los tratamientos para cáncer de ovario han sido según indicacion

Grafico 17



## Cáncer de Cabeza y cuello

El término cáncer de cabeza y cuello abarca muchos tipos diferentes de cáncer. Con comportamientos diferentes en función del lugar de origen del tumor primario; por ejemplo, un cáncer en las cuerdas vocales tiene una conducta muy distinta a uno de hipofaringe, a menos de tres centímetros de las cuerdas vocales.

El tipo de cáncer más común de cabeza y cuello es el carcinoma de células escamosas, que aparece en las células que revisten el interior de la nariz, la boca y la garganta

Se consideran tumor localmente avanzado o metastásico de cabeza y cuello a los estadios III y IV

### 1ª Línea: 6 pacientes

- **Docetaxel+Cisplatino:** tres pacientes, el docetaxel esta indicado en cancer de cabeza y cuello en combinación con cisplatino y FU.
- **Paclitaxel+Carboplatino:** un paciente, no indicado, solo se puede usar para cáncer de ovario, mama, pulmón no microcitico y S. Kaposi.
- **Paclitaxel:** un paciente, no indicado, solo se puede usar para cáncer de ovario, mama, pulmón no microcitico y S. Kaposi.
- **Vinorelbina+Cisplatino:** un paciente, no indicado, la vinorelbina solo esta indicada en cáncer de mama y pulmón no microcitico.

Grafico 18: Resultados

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	de porcentaje
Docetaxel+ Cisplatino	Si	3	50%
Paclitaxel+carboplatino	no	1	16,6%
Paclitaxel	no	1	16,6%
Vinorelbina+cisplatino	no	1	16,6%
Total		6	total no indicados
			50%

50% de los tratamientos han sido con medicamentos en indicación no aprobada

2ª Línea: 4 pacientes

- **Docetaxel+Cisplatino+FU:** dos pacientes, indicación aprobada.

Tratamiento previo paciente 1: Carboplatino

Tratamiento previo paciente 2: Cisplatino

- **Docetaxel:** dos pacientes, indicación no aprobada, el Docetaxel debe ir asociado a cisplatino y FU.

Tratamiento previo paciente 1: Carboplatino

Tratamiento previo paciente 2: Cisplatino +FU

Grafico 19: Resultados

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	de porcentaje
Docetaxel+cisplatino	si	2	50%
Docetaxel	<b>no</b>	2	50%
total		4	total no indicados
			50%

3ª Línea: 2 pacientes

- **Docetaxel+cisplatino:** un paciente, indicación aprobada  
Tratamientos previos: 1ª Línea quimioterapia concomitante no determinada;  
2ª línea ensayo clínico 1839IL/0504
- **Paclitaxel + Carboplatino:** un paciente, indicación no aprobada. No esta permitido el uso de paclitaxel en este tipo de cáncer.  
Tratamientos previos: 1ª Línea cisplatino+FU; 2ª línea Carboplatino + FU

Grafico 20: Resultados

Esquema	Adecuación a ficha técnica	Numero de pacientes	de porcentaje
Docetaxel+cisplatino	si	1	50%
Docetaxel	<b>no</b>	1	50%
total		2	total no indicados
			50%

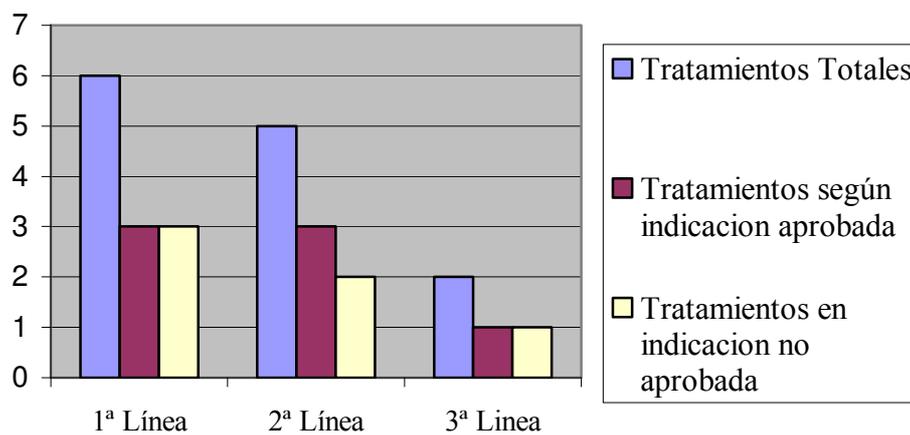
## Resultados Cáncer de Cabeza y Cuello

En la siguiente tabla (VII) se muestra el porcentaje de pacientes tratados fuera de indicación según línea de tratamiento, en cáncer de cabeza y cuello

	Numero de pacientes	Tratamientos fuera de indicación	Porcentaje
1ª Línea	6	3	50%
2ª Línea	5	3	60%
3ª Línea	2	1	50%
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>54%</b>

El 54% de los tratamientos realizados con nuestro grupo de citostaticos ha sido fuera de indicación

Grafico 21



## Cáncer de Cerebro

Tres pacientes tratados, dos pacientes en 2ª línea y uno en 3ª línea.

### 2ª línea: 2 pacientes

- Irinotecan: tratamiento no indicado. El Irinotecan solo esta permitido en CCR dos pacientes

Tratamiento previo paciente 1: Lomustina + Procarbicina + Vincristina

Tratamiento previo paciente 2: Temozolamida

### 3ª Línea: un paciente

- Gemcitabina: no indicado. El uso de Gemcitabina no esta autorizado para el cancer de cerebro. Tratamientos previos: 1ª línea: adriamicina+isofosfamida.  
2ª línea ET-743 dentro de ensayo clinico

## Resultados Cáncer de Cerebro

En la siguiente tabla (VIII) se muestra el porcentaje de pacientes tratados fuera de indicación según línea de tratamiento, en cáncer de cerebro

	Numero de pacientes	Tratamientos fuera de indicación	Porcentaje
2ª Línea	2	2	100%
3ª Línea	1	1	100%
<b>Total</b>	3	3	100%

En la siguiente tabla (IX) se muestran los tratamientos según indicación y el porcentaje de tratamientos no indicados

	Mama	CCR	Pulmón n.m	ovario	Cabeza y cuello	Cerebro	Total	No indicados	%Porcentaje de no indicados
OXALIPLATINO		28					28	14	50%
VINORELBINA	9		14				23	6	26,1%
GEMCITABINA	11		12				23	11	47,8%
IRINOTECAN		20	1			3	24	11	45,8%
TOPOTECAN				4			4	0	0%
DOCETAXEL	7				9		16	5	31,2%
PACLITAXEL	28		11	6	3		48	8	16,6%
TRASTUZUMAB	14						14	10	71,4%
TEMOZOLAMIDA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DOXORUBICINA L.				9			9	0	0%
CAPACETABINA	6	9					15	7	46,6%
RALTITREXED		2					2	0	0%
<b>Total</b>	75	59	38	19	12	3	206	59	<b>28,6%</b>

## **6. Fase 3: Evaluación económica**

### Material y métodos

En esta fase se tomarán los tratamientos en indicaciones no aprobadas y se evaluarán sus costes en función del tipo de protocolo y las dosis indicadas en ficha técnica, o bien por una media los protocolos encontrados

Se realizará una búsqueda de bibliografía que avale el uso de las indicaciones no aprobadas y/o puedan dar información sobre las dosis administradas para dichas indicaciones

Los costes de los medicamentos han sido facilitados por el Servicio de Farmacia del hospital y corresponden a los precios de los viales correspondientes en 2004, incluido un 4% de IVA, a los que se les obtiene una media de coste por miligramo ya que existen pequeñas variaciones en el precio del mismo según el tamaño de dichos viales.

Con el precio por mg. se puede calcular el coste de un determinado protocolo sabiendo la dosis administrada y el número de ciclos recibidos. Todos los esquemas han sido calculados para un individuo de 70 kg y 1,70 m<sup>2</sup> de superficie corporal. Se supone que no se desechan sobrantes y de no ser así, se estima que habría que incrementar estos costes en un 10-30% dependiendo de que el tamaño del envase esté más o menos ajustado a la posología.<sup>56</sup>

Una vez obtenido el coste de un determinado protocolo de actuación, se comparará con el precio de los tratamientos más caro y más barato para su indicación aprobada en su correspondiente línea de tratamiento. El valor negativo de algunos costes se refiere a un menor gasto respecto a la indicación aprobada

Solo se tendrán en cuenta los tratamientos en primera, segunda y tercera línea, ya que para posteriores no existen protocolos y las alternativas terapéuticas son muy escasas

Se omiten los costes de Doxorubicina Liposomal, Topotecan y Temozolamida ya que para estos medicamentos no se han encontrado usos no indicados.

Coste de los viales de los medicamentos y precio por mg:

### **Paclitaxel**

30 mg: 133,12 €

100 mg: 439,34 €

300 mg: 1.317,39 €      Coste medio de 4,40 €/mg

### **Docetaxel**

20 mg: 150 €

80 mg: 587 €      Coste medio de 7,41 €/mg

### **Vinorelbina**

10 mg: 17,44 €

50 mg: 79,77 €      Coste medio de 1,66 €/mg

### **Irinotecan**

100 mg: 175,38 €      Coste medio de 1,75 €/mg

### **Trastuzumab**

150 mg: 647,52 €      Coste medio de 4,31 €/mg

### **Capecitabina**

500 mg: 3,78 €      Coste medio de 0,0076 €/mg

### **Oxaliplatino**

50 mg: 218,79 €

100 mg: 437,59 €      Coste medio de 4,38 €/mg

### **Gemcitabina**

1000 mg: 113,99 €      Coste medio de 0,11 €/mg

### Raltitrexed

2 mg: 145,42 €      Coste medio de 72,71 €/mg

Ejemplo de cálculo del coste de tratamiento. Para una dosis de 145 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel de 8 ciclos: 145 mg/m<sup>2</sup> x 1,7 m<sup>2</sup> (superficie corporal) x 4,40 €/mg x 8 ciclos = 8.676,8 €

### **Opciones asistenciales para cáncer de mama metastásico o localmente avanzado según línea de tratamiento**

	<b>1ª Línea</b>	<b>2ª Línea</b>	<b>3ª Línea</b>
Epirrubicina	<b>X</b>		
Ciclofosfamida	<b>X</b>		
Metotrexato	<b>X</b>		
5-FU	<b>X</b>		
<b>Doxorrubicina</b>	<b>X</b>		
<b>Gemcitabina</b>		<b>X + paclitaxel</b>	
<b>Vinorelbina</b>	<b>X</b>		
<b>Paclitaxel</b>	<b>X +antraciclina ó + trastuzumab</b>	<b>X monoterapia</b>	
<b>Docetaxel</b>	<b>X +doxorrubicina ó + trastuzumab</b>	<b>X monoterapia ó + capecitabina</b>	
<b>Capecitabina</b>		<b>X + docetaxel</b>	<b>X monoterapia</b>
<b>Trastuzumab</b>	<b>X + taxanos</b>		<b>X monoterapia</b>

**Opciones asistenciales para cáncer de colorectal metastásico o localmente avanzado según línea de tratamiento**

	<b>1ª Línea</b>	<b>2ª Línea</b>	<b>3ª Línea</b>
5-FU			
<b>Oxaliplatino</b>	<b>X + 5FU</b>		
<b>Irinotecan</b>	<b>X + 5FU</b>	<b>X monoterapia</b>	
Cetuximab		<b>X + Irinotecan</b>	
Bevancicumab	<b>X + 5FU</b>		
<b>Raltitrexed</b>	<b>X</b>		
<b>Capecitabina</b>	<b>X</b>		

**Opciones asistenciales para cáncer de pulmón no microcítico metastásico o localmente avanzado según línea de tratamiento**

	<b>1ª Línea</b>	<b>2ª Línea</b>	<b>3ª Línea</b>
Cisplatino	<b>X politerapia</b>		
Isofosfamida	<b>X</b>		
<b>Gemcitabina</b>	<b>X</b>		
<b>Vinorelbina</b>	<b>X</b>		
<b>Docetaxel</b>	<b>X + cisplatino</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Paclitaxel</b>	<b>X + cisplatino</b>		

**Opciones asistenciales para cáncer de Ovario metastásico o localmente avanzado según línea de tratamiento**

	<b>1ª Línea</b>	<b>2ª Línea</b>	<b>3ª Línea</b>
5-FU	<b>X</b>		
<b>Topotecan</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Paclitaxel</b>	<b>X + Carboplatino</b>	<b>X monoterapia</b>	
Cisplatino	<b>X monoterapia ó politerapia</b>		
<b>Doxorubicina L.</b>	<b>X</b>		

**Opciones asistenciales para cáncer de cabeza y cuello metastásico o localmente avanzado según línea de tratamiento**

	<b>1ª Línea</b>	<b>2ª Línea</b>	<b>3ª Línea</b>
Cisplatino	<b>X politerapia</b>		
Cetuximab	<b>X+ Radioterapia</b>		
5-FU	<b>X</b>		
<b>Docetaxel</b>	<b>X + cisplatino+ FU</b>		

Las opciones de quimioterapia para cáncer de cerebro son bastante limitadas, solo se han encontrado indicaciones autorizadas de Temozolamida y Vincristina

## **PACLITAXEL**

### **Indicaciones terapéuticas<sup>69</sup>**

**Carcinoma de ovario:** en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, Paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de ovario o con enfermedad residual (> 1 cm), tras laparotomía inicial, en combinación con cisplatino

En segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, Paclitaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar con derivados del platino.

**Carcinoma de mama:** En el tratamiento adyuvante, Paclitaxel está indicado para el tratamiento de aquellas pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, después de haber recibido el tratamiento combinado con antraciclina y ciclofosfamida (tratamiento AC). El tratamiento adyuvante con Paclitaxel debería considerarse como una alternativa a la continuación del tratamiento AC.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de mama

metastásico o localmente avanzado tanto en combinación con una antraciclina en pacientes en los que el tratamiento con antraciclinas está indicado o en combinación con Trastuzumab, en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 en el rango 3+ determinado por inmunohistoquímica y en las cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas

Como agente único, Paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastático de mama en pacientes que han fracasado, o no son candidatos a la terapia estándar con derivados de antraciclina.

**Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado:** Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico

en pacientes que no son candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.

## **Tratamientos no indicados con PACLITAXEL**

### **Cáncer de mama:**

#### 1ª Línea:

**Paclitaxel+Gemcitabina.** Un Paciente. Esta asociación ha sido usada en primera línea cuando solo esta permitida en segunda.

Los protocolos con este esquema <sup>52, 53, 74,75</sup> administran una media de aproximadamente 145 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel y de 1.435 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina en 8 ciclos. El coste de este esquema es de 10.823,56 €

Así, los costes de los tratamientos autorizados en primera línea para el cancer de mama mas barato y mas caro son de 377, 53 € (Esquema AC) y de 7.767,53 € (esquema Taxol). El coste del tratamiento Paclitaxel mas gemcitabina es de 10.823,56 €, por lo que se ha producido un incremento del gasto de entre 10.446,03 y 3.056,03 €

#### 2ª Línea:

**Paclitaxel+Trastuzumab:** cuatro Pacientes. Esta combinación que solo se permite en pacientes que no han recibido quimioterapia previa<sup>13, 21, 69</sup> (primera línea) por lo que en segunda línea es una indicación no aprobada. El uso de Ppaclitaxel en segunda línea solo se permite en monoterapia.

Paciente 1 ha recibido la terapia según el esquema EPI+Taxol

Paciente 2 ha recibido la terapia según el esquema FEC.

Paciente 3 ha recibido la terapia según esquema FEC.

Paciente 4 ha recibido la terapia según el esquema CMF

Las pacientes 2, 3, 4 han recibido los esquemas para tratamiento de enfermedad metastásica por lo que se considera primera línea de tratamiento y la actual como segunda (esto es debido a que estos protocolos también pueden usarse en cáncer no metastásico)

La Diferencia de gasto respecto a los esquemas aprobados en 2ª línea de cáncer de mama (5.441,90 € para un esquema de Docetaxel en monoterapia y 10.823,56 € para un esquema Paclitaxel+Gemcitabina) oscila entre 6.635,9 € y 1.254,24 €, que por cuatro pacientes es de entre 26.543,6 € y 5.016,96 €

### **Cáncer de Cabeza y cuello:**

#### 1ª línea

**Paclitaxel + Carboplatino:** Un Paciente. Tratamiento no indicado, solo se puede usar para cáncer de ovario, mama, pulmón no microcítico y S. Kaposi con Ca. Epidermoide de laringe-hipofaringe. No ha recibido RT

Taxol: 45 mg/m<sup>2</sup> semanal x 6

CBDCA: AUC=2 semanal x 6

Coste: 2.236,28 €. <sup>56</sup>

6 ciclos (uno c/21d)

CBDCA: AUC 6-7 D1

Taxol: 175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas D1

Coste (6 ciclos, AUC 7): 8.611,21 €. <sup>56</sup>

El coste para un tratamiento de 60 mg/m<sup>2</sup> de Paclitaxel y carboplatino AUC=1 por 8 ciclos<sup>54</sup> es de 4.454,04 €. Los costes de los tratamientos mas caro y mas barato para esta indicacion son de 2.322,38 € para el esquema PFL, y de 129,69 € para un esquema de Al-Sarraf tres ciclos. Así, el uso de de este esquema Paclitaxel-carboplatino ha supuesto un incremento del gasto de entre 2.131,66 y 4.324,35 euros

**Paclitaxel:** Un paciente. Ca. Epidermoide de labio, no indicado, solo se puede usar para cáncer de ovario, mama, pulmón no microcitico y S. Kaposi.

Taxol: 80 mg/m<sup>2</sup> I.V. c/7d

Coste (3 meses): 7.180,8 €.

El incremento del gasto respecto al esquema PFL y para un esquema de Al-Sarraf de tres ciclos oscila entre 4.858,42 y 7.051,11 euros

### 3ª Línea

**Paclitaxel+Carboplatino:** un paciente, indicación no aprobada. No esta permitido el uso de paclitaxel en este tipo de cáncer.

Tratamientos previos: 1ª Línea cisplatino+FU; 2ª línea carboplatino+FU

Incremento del gasto de entre 2.131,66 y 4.324,35 euros (ver 1ª línea)

En total se han administrado 48 tratamientos con paclitaxel y/o sus asociaciones (28 en cáncer de mama de los cuales 5 no indicados; 11 en cáncer de pulmón no microcitico; 6 en cáncer de ovario y 3 en cabeza y cuello, los tres no indicados).

Así, de 48 tratamientos con paclitaxel, 8 (16,6%) han sido fuera de indicación según ficha técnica, bien por mala asociación o bien por estar fuera de indicación

En el siguiente cuadro se muestra la diferencia económica producida por los usos no autorizados respecto al coste de los tratamientos más caro y más barato autorizados para sus respectivas patologías y líneas de tratamiento:

Esquema/Uso	Diferencia Máxima	Diferencia Mínima
Paclitaxel+Gemcitabina. 1ª Línea Ca. Mama	10.446,03	3.056,03
Paclitaxel+Trastuzumab 2ª Línea Ca. Mama	26.543,6	5.016,96
Paclitaxel+Carboplatino 1ª Línea Ca. Cabeza y c.	4.324,35	2.131,66
Paclitaxel 1ª Línea Ca. Cabeza y c.	7.051,11	4.858,42
Paclitaxel+Carboplatino 3ª Línea Ca. Cabeza y c.	4.324,35	2.131,66
total	52. 689,44	17.194,73
	<b>Media: 34.942,085 €.</b>	

## **DOCETAXEL**

### **Indicaciones terapéuticas<sup>69</sup>**

#### **Cáncer de mama:**

TAXOTERE en combinación con Doxorubicina y ciclofosfamida está indicado como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable de nódulos positivos.

TAXOTERE en combinación con Doxorubicina, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.

TAXOTERE, utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia administrada previamente debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

TAXOTERE en combinación con Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han sido tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica.

TAXOTERE en combinación con Capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

#### **Cáncer de pulmón no microcítico:**

TAXOTERE está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, tras el fracaso de la quimioterapia previa.

TAXOTERE en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico,

no resecable, que no han sido tratados previamente con quimioterapia para esta enfermedad.

### **Cáncer de cabeza y cuello:**

TAXOTERE en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y localmente avanzado.

### **Tratamientos fuera de indicación para DOCETAXEL:**

#### **Cáncer de mama**

##### 1ª Línea

**Docetaxel:** una paciente tratada con en primera línea en monoterapia. Es una indicación no aprobada ya que se especifica que en primera línea debe ir asociado a Doxorubicina. En monoterapia solo se autoriza su uso en segunda línea tras fracaso de tratamiento citotóxico.

Taxotere: 36 mg/m<sup>2</sup> c/7d

Coste (3 meses): 5.441,90 €.

Los costes de los tratamientos autorizados para el cáncer de mama mas barato y mas caro son de 377, 53 € (Esquema AC) y de 7.767,53 € (esquema taxol) el incremento del gasto de este esquema respecto a los anteriores es de entre 5.064,37 y -2.325,63 €

**Docetaxel+ Vinorelbina:** Un paciente. Estos medicamentos están indicados para cáncer de mama pero la vinorelbina en monoterapia, y el docetaxel asociado a

Doxorrubicina o Trastuzumab. Existen estudios avalando su uso<sup>17</sup>, pero al tratarse de la primera línea de tratamiento existen otros esquemas terapéuticos aprobados y su uso no está justificado. Indicación no aprobada.

Las dosis medias encontradas para un esquema Docetaxel+Vinorelbina<sup>57-60</sup> son de docetaxel 63,5 mg/m<sup>2</sup> y Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> 6 ciclos cada 15 días con un coste de 5.307,42 €. Los costes de los tratamientos autorizados para el cáncer de mama más barato y más caro son de 377,53 € (Esquema AC) y de 7.767,53 € (esquema taxol), por lo que este uso en indicación no aprobada ha incrementado el gasto entre 4.929,89 € y -2.460,11 €.

### 3ª Línea

**Docetaxel+Vinorelbina:** un paciente. No es una asociación aprobada ni se permite su uso en 3ª línea.

Tratamientos previos: CMF 6 ciclos y docetaxel+EPI 6 ciclos

Los esquemas autorizados en 3ª línea son Capecitabina o Trastuzumab ambos en monoterapia, la dosis estándar para capecitabina en monoterapia<sup>77, 78</sup> es de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día x 14 días más una semana de descanso; el coste de 6 ciclos de este esquema es de 2.713,2 €. El coste de un esquema de trastuzumab en monoterapia a dosis de 4 mg/kg la dosis inicial seguido de 2 mg/kg x 6 ciclos es de 4.223,8 €. Teniendo en cuenta que el coste del esquema Docetaxel+vinorelbina es 5.289,06 €, la diferencia en el gasto oscila entre 2.575,86 € y 1.065,26 €

## Cabeza y cuello

### 2ª línea

**Docetaxel:** Dos pacientes, indicación no aprobada ya que el docetaxel debe ir asociado a cisplatino y FU.

Tratamiento previo paciente 1: Carboplatino (con remisión completa del tumor)

Tratamiento previo paciente 2: cisplatino+FU (esquema al sarraf)

La mayoría de esquemas que utilizan Docetaxel en monoterapia para cáncer de mama lo hacen a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días con una media de 4 ciclos<sup>61-68</sup> con lo que se obtiene un coste del esquema de 5.038,8 €

Los costes de los tratamientos mas caro y mas barato son de 2.322,38 € para el esquema PFL, y de 129,69 € para un esquema de Al-Sarraf tres ciclos. El incremento del gasto por este tratamiento oscila entre 3.145,5 y 5.338,19 €, que por dos tratamientos es de entre 6.291 € y 10.676,38 €

En total se han administrado 15 tratamientos de Docetaxel (7 en ca. Mama de los cuales 2 no indicados, y 8 en cabeza y cuello, de los cuales 2 no indicados), así, de 16 tratamientos, 5 (31,25%) han sido fuera de indicación

En total se han administrado 16 tratamientos de Docetaxel (7 en ca. Mama de los cuales 2 no indicados, y 9 en cabeza y cuello, de los cuales 3 no indicados), así, de 16 tratamientos, 5 (31,25%) han sido fuera de indicación

Suma de la diferencia de gasto máxima y mínima de los tratamientos no autorizados respecto a las indicaciones aprobadas más cara y más barata para su línea de tratamiento y media de incremento de gasto:

En el siguiente cuadro se muestra la diferencia económica producida por los usos no autorizados respecto al coste de los tratamientos más caro y más barato autorizados para sus respectivas patologías y líneas de tratamiento:

Esquema/Usos	Diferencia Máxima	Diferencia Mínima
Docetaxel 1ª Línea Ca. Mama	5.064,37	-2.325,63
Docetaxel+ Vinorelbina 1ª Línea Ca. Mama	4.929,89	-2.460,11
Docetaxel+ Vinorelbina 3ª Línea Ca. Mama	2.575,86	1.065,26
Docetaxel 2ª Línea Ca. Mama	10.676,38	6.291,00
total	23.246,5	2.570,52
	<b>Media: 12.908,51</b>	

## **IRINOTECAN**

### **Indicaciones terapéuticas<sup>69</sup>**

Irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado:

En combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico en pacientes sin una quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada.

En monoterapia para pacientes en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo.

### **Tratamientos fuera de indicación para IRINOTECAN**

#### **Cáncer colorrectal**

##### 1ª línea

**Irinotecan:** un paciente ha recibido irinotecan semanal en monoterapia por lo que esta fuera de indicación ya que como agente único solo se permite en segunda línea

CPT-11: 125 mg/m<sup>2</sup> semana x 4 c/6-7 semanas

Coste 6 ciclos: 8.925 €

Los costes de los tratamientos mas barato y mas caro para esta indicación son de 2.224,93 € para raltitrexed monoterapia y de 4.510,05 € (Esquema De Gramont) lo que supone un incremento del gasto de entre 6.700,07 € y 4.414,95 €

**Irinotecan+Oxaliplatino:** tres pacientes: paciente 1 en ciclos cada 21 días, y pacientes 2 y 3 en esquemas asociados a FU. Tratamiento no indicado, ambos medicamentos solo se admiten en primera línea por separado y asociados a 5FU, su asociación no esta autorizada

Los esquemas FOLFOXIRI administran una media de 95 mg/m<sup>2</sup> de Oxaliplatino y 165 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan, a los que se le asocia una cantidad variable de FU (entre 800 y 3800 mg/m<sup>2</sup>) cada dos semanas con una media de nueve ciclos <sup>70, 71,72</sup>. El coste de este esquema, a dosis media de FU de 2300 mg/m<sup>2</sup> es de 12.719,45 €

La adición de oxaliplatino a un esquema autorizado de irinotecan+FU en dosis de 95 mg/m<sup>2</sup> 9 ciclos incrementa el gasto en 6.366,33 €, que por tres pacientes supone un incremento de gasto de 19.098,99 € que no se ve reflejado en una mejora de la respuesta del tumor, pudiendo incrementar el gasto asistencial hasta en un 50%<sup>73</sup>

Los costes de los tratamientos autorizados en 1ª línea (excepto esquema Bevacicumab+FU) son:

Esquema FOLFOX De Gramont Con Oxaliplatino 6 ciclos: 4.510,05 €

Esquema FOLFIRI con CPT-11 6 ciclos: 3.948,86 €

Esquema de 6 ciclos de Raltitrexed monoterapia 3 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas: 2.224,93 €

Esquema de Capecitabina en monoterapia 6 ciclos a dosis de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días más una semana de descanso: 2.713,2 €

Así, el esquema más caro y mas barato para esta línea de tratamiento son FOLFOX y Raltitrexed en monoterapia

Incremento del gasto respecto a los esquemas autorizados: 10.494,52 € y 8.209,4 €, que por tres pacientes es de entre 31.483,56 € y 24.628,2 €

## 2ª línea

**Irinotecan+Oxaliplatino:** tres pacientes, asociación no indicada ya que solo se admite el uso de irinotecan en segunda línea en monoterapia, y el uso de oxaliplatino no está autorizado en esta línea de tratamiento

Paciente 1. Tratamiento previo: Irinotecan+FU (indicado)

Paciente 2. Tratamiento previo: Oxaliplatino+Ralitrexed (no indicado)

Paciente 3. Tratamiento previo: Oxaliplatino+FU (indicado)

El coste de este esquema, a dosis media de FU de 2300 mg/m<sup>2</sup> es de 12.719,45 €

Los costes de los tratamientos más caro y más barato autorizados para segunda línea son de 7.099,41 € para un esquema cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> + 250 mg/m<sup>2</sup> semanal más irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup> 6 ciclos, y de 8.874,26 € para un esquema de irinotecan en monoterapia a 125 mg/m<sup>2</sup> 6 ciclos, lo que supone un incremento del gasto de entre 5.620,04 € y 3.845,19 € por tratamiento, que por tres pacientes asciende a 16.860,12 € y 11.535,57 €

**Irinotecan** en segunda línea en monoterapia. Un paciente. Tratamiento previo: Oxaliplatino+Ralitrexed. El uso de irinotecan en monoterapia se admite el tras fracaso de terapia que contenga FU, no siendo este el caso por lo que es una indicación no aprobada. *En este caso el incremento del coste es cero ya que se trata de un tratamiento autorizado en segunda línea aunque este mal prescrito.*

En total se han administrado 24 tratamientos con irinotecan para cáncer avanzado, de los cuales 8 (30%) están fuera de indicación

En el siguiente cuadro se muestra la diferencia económica producida por los usos no autorizados respecto al coste de los tratamientos más caro y más barato autorizados para sus respectivas patologías y líneas de tratamiento:

Esquema/Usos	Diferencia Máxima	Diferencia Mínima
Irinotecan 1ª Línea CCR	6.700,07	4.414,95
Irinotecan+Oxaliplatino 1ª Línea CCR	31.483,56	24.628,20
Irinotecan+Oxaliplatino 2ª Línea CCR	16.860,12	11.535,57
total	55.043,75	40.578,72
	Media: <b>47.811,235 €</b>	

## **DOXORUBICINA LIPOSOMIAL**

Los nueve tratamientos con doxorubicina, siete para segunda línea y dos para tercera línea de cáncer de ovario, han sido administrados según indicación

## **RALTITREXED**

Dos pacientes en primera línea en CCR, indicados

## **TOPOTECAN**

Cuatro tratamientos para cáncer de ovario en 2ª y 3ª línea, todos indicados

## **OXALIPLATINO**

### **Indicaciones terapéuticas<sup>69</sup>**

El Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF) está indicado para:

Tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III (Duke's C) tras resección completa del tumor primario

Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

### **Tratamientos fuera de indicación para OXALIPLATINO**

#### **Cáncer colorrectal**

##### 1ª Línea

**Capecitabina + Oxaliplatino.** Seis pacientes, cinco de ellos están fuera de indicación ya que solo se permite o bien capecitabina sola, o bien oxaliplatino asociado a FU.

Un paciente pertenece a ensayo clínico TTD 03-00123/08/04 por lo que no esta fuera de indicación

Esquema Capecitabina/Oxaliplatino

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> x2/c24h D1-14 c/21d

Oxaliplatino: 130 mg/m<sup>2</sup> D1 c/21d

Coste 6 ciclos: 7.885,62 €

Los costes de los esquemas autorizados más caro y más barato son de 4.510,05 € para un esquema FOLFOX De Gramont Con Oxaliplatino 6 ciclos; y de 2.224,93 € para un esquema de 6 ciclos de raltitrexed en monoterapia 3 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas. La diferencia de gasto oscila entre 3.375,57 € y 5.660,69 €, que por cinco pacientes es de entre 16.877,85 € y 28.303,45 €

**Irinotecan+Oxaliplatino:** tres pacientes: tratamiento no indicado, ambos medicamentos solo se admiten en primera línea por separado y asociados a 5FU, su asociación no esta autorizada

Incremento del gasto respecto a los esquemas autorizados: 10.494,52 € y 8.209,4 € (ver tratamientos de 1ª Línea con Irinotecan). *Incremento del precio incluido en tratamientos de Irinotecan.*

## 2ª Línea

**Capecitabina+Oxaliplatino:** un paciente, es una asociación no indicada, estos medicamentos solo tienen autorizado su uso en primera línea, la capecitabina en monoterapia, y el oxaliplatino asociado a FU; su uso en segunda línea y su asociación no están autorizadas.

Esquema Capecitabina/Oxaliplatino

Capecitabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> x2/c24h D1-14 c/21d

Oxaliplatino: 130 mg/m<sup>2</sup> D1 c/21d

Coste 6 ciclos: 7.885,62 €

Los costes de los tratamientos mas caro y mas barato autorizados para segunda línea en CCR son de 7.099,41 € para un esquema cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> + 250 mg/m<sup>2</sup> semanal mas irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup> 6 ciclos, y de 8.874,26 € para un

esquema de irinotecan en monoterapia a 125 mg/m<sup>2</sup> 6 ciclos, lo que supone un incremento del gasto de entre 786,21 € y -988,64 €

**Irinotecan+Oxaliplatino:** tres pacientes. Asociación no indicada ya que solo se admite el uso de irinotecan en segunda línea en monoterapia, y el uso de oxaliplatino no está autorizado en esta línea de tratamiento

El uso de esta asociación en segunda línea (ver tratamientos de 2ª Línea con irinotecan) incremento del gasto de entre 5.620,04 € y 3.845,19 € por tratamiento.

*Incremento del precio incluido en tratamientos de irinotecan.*

**Oxaliplatino:** dos pacientes. 634328 y 660241. No está autorizado su uso en 2ª línea, por lo que es un tratamiento no indicado. Tratamiento previo en ambos casos: Irinotecan+FU (indicado)

EL coste 6 ciclos de Oxaliplatino: 130 mg/m<sup>2</sup> más 5-FU: 750 mg/m<sup>2</sup> es de 5.962,56 €, la diferencia con los tratamientos autorizados es de entre -1.136,85 y -2.911,7 €, que por dos pacientes es de -2.273,7 € y -5.823,4 €

De 28 tratamientos realizados con Oxaliplatino, 14 (50%) han sido fuera de indicación

En el siguiente cuadro se muestra la diferencia económica producida por los usos no autorizados respecto al coste de los tratamientos más caro y más barato autorizados para sus respectivas patologías y líneas de tratamiento:

Esquema/Usos	Diferencia Máxima	Diferencia Mínima
Capecitabina+Oxaliplatino 1ª Línea CCR	28.303,45	16.877,85
Capecitabina+Oxaliplatino 2ª Línea CCR	786,21	- 988,64
Oxaliplatino 2ª Línea CCR	-2.273,7	-5.823,40
total	26.815,96	10.065,81
	<b>Media: 33.697,34 €</b>	

## VINORELBINA

### Indicaciones terapéuticas<sup>69</sup>

Cáncer de pulmón no de células pequeñas.

Cáncer de mama avanzado.

### Tratamientos fuera de indicación para VINORELBINA

#### Cáncer de mama

##### 1ª Línea

**Docetaxel+ Vinorelbina:** una paciente. Estos medicamentos están indicados para cáncer de mama pero la vinorelbina en monoterapia, y el Docetaxel asociado a Doxorubicina o Trastuzumab. Existen estudios avalando su uso<sup>17</sup>, pero al tratarse de la primera línea de tratamiento existen otros esquemas terapéuticos aprobados y su uso no está justificado. Indicación no aprobada.

Como ya se ha visto en los tratamientos de 1ª línea de Docetaxel, se ha incrementado el gasto entre 4.929,89 € y -2.460,11 €.

*Incremento del precio incluido en tratamientos de Docetaxel.*

##### 2ª Línea

**Trastuzumab+Vinorelbina:** un paciente, son medicamentos indicados para el cáncer de mama pero su asociación no está indicada, ya que el Trastuzumab debe ir asociado a taxanos en primera línea o en monoterapia en tercera; o bien la Vinorelbina que solo se autoriza su uso en monoterapia en primera línea<sup>13</sup>.

Estudios en fase II concluyen que su asociación es bien tolerada y con buena efectividad para este tipo de pacientes pero en 1ª línea<sup>24,25</sup>.

Las dosis para un esquema Trastuzumab + Vinorelbina oscilan entre 30 y 60 mg/m<sup>2</sup> para la vinorelbina, y entre 4 y 8 mg/kg cada tres semanas para el trastuzumab, con unas dosis medias de 43.75mg/m<sup>2</sup> y 7 mg/kg respectivamente<sup>76,77,78,79</sup>

El Coste de un tratamiento de NVB 43.75 mg/m<sup>2</sup> mas trastuzumab 7 mg cada 21 días cuesta 13.408,79 €

Los costes para los tratamientos autorizados en 2ª línea oscilan entre 5.441,90 € para un esquema de Docetaxel en monoterapia y 10.823,56 € para un esquema Paclitaxel+Gemcitabina, por lo que se ha producido un incremento del gasto de entre 7.966,89 € y 2.585,23 €

**Vinorelbina+Capecitabina:** Un paciente, asociación no aprobada. La Capecitabina solo se puede asociar a Docetaxel en segunda línea. La Vinorelbina no tiene autorizado su uso en 2ª línea. Un estudio<sup>27</sup> (2005) en fase I/II concluye que este esquema es un opción con una toxicidad manejable y una eficacia significativa para pacientes tras fallo de antraciclinas o taxanos, como es el caso de esta paciente cuyo tratamiento previo fue Paclitaxel+Gemcitabina

La dosis administrada para este esquema<sup>27</sup> es de 1000mg/m<sup>2</sup> de Capecitabina x2 al día x 14 días mas dosis progresivas de 25 a 30 mg/m<sup>2</sup> con una media de 27,5 mg/m<sup>2</sup>. El coste de este esquema es de 2.451,06 €

Los costes para los tratamientos autorizados en 2ª línea oscilan entre 5.441,90 € para un esquema de Docetaxel en monoterapia y 10.823,56 € para un esquema Paclitaxel+Gemcitabina, la diferencia de coste oscila entre -5.441,9 € y -8.372,5 €

### 3ª Línea

**Docetaxel+Vinorelbina:** Un paciente .No es una asociación aprobada ni se permite su uso en 3ª línea.

Como ya se vio en los tratamientos de docetaxel, €, la diferencia en el gasto oscila entre 2.575,86 € y 1.065,26 €. *Incremento del precio incluido en tratamientos de Docetaxel.*

**Trastuzumab + Gemcitabina+ Vinorelbina:** Un paciente. Solo se permite el uso de Gemcitabina asociado a Paclitaxel en 2ª línea. el uso de Trastuzumab en en 3ª línea solo se permite en monoterapia. La Vinorelbina solo tiene su uso permitido en 1ª línea en monoterapia.

Las dosis encontradas para este esquema<sup>76</sup> son de Trastuzumab 4 mg/kg la dosis inicial seguido de 2 mg/kg mas 800 mg/m<sup>2</sup> de Gemcitabina mas 25 mg/m<sup>2</sup> de Vinorelbina, 6 ciclos, con un coste de 4.941,3 €

Los esquemas autorizados en 3ª línea son Capecitabina o Trastuzumab ambos en monoterapia, la dosis estandar para capecitabina en monoterapia<sup>77, 78</sup> es de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día x 14 días mas una semana de descanso; el coste de 6 ciclos de este esquema es de 2.713,2 €. El coste de un esquema de trastuzumab en monoterapia a dosis de 4 mg/kg la dosis inicial seguido de 2 mg/kg x 6 ciclos es de 4.223,8 €. La diferencia del gasto oscila entre 228,1 € y 717,5 €

### Cáncer de Cabeza y Cuello

#### 2ª Línea

**Vinorelbina+Cisplatino:** Un paciente, no indicado, la Vinorelbina solo esta indicada en cáncer de mama y pulmón no microcítico.

CDDP: 100 mg/m<sup>2</sup> D1 mas NVB: 25mg/m<sup>2</sup> D1 y 8 Coste 3 ciclos: 475,93 €. <sup>56</sup>

Los costes de los tratamientos mas caro y mas barato son de 2.322,38 € para el esquema PFL, y de 129,69 € para un esquema de Al-Sarraf tres ciclos. El incremento del gasto por este tratamiento oscila entre 346,24 € y -1.846,45 €.

En total se han administrado 23 tratamientos con vinorelbina, de los cuales 6 (26,1%) han sido administrados fuera de indicación

Suma de la diferencia de gasto máxima y mínima de los tratamientos no autorizados respecto a las indicaciones aprobadas más cara y más barata para su línea de tratamiento y media de incremento de gasto:

Esquema/Uso	Diferencia Máxima	Diferencia Mínima
Trastuzumab+Vinorelbina 2ª Línea Ca. Mama	7.966,89	2.585,23
Vinorelbina+Capecitabina 2ª Línea Ca. Mama	-5.441,9	-8.372,50
Trastuzumab+Gemcitabina+ Vinorelbina 3ª Línea Ca. Mama	717,5	228,10
Vinorelbina+Cisplatino 2ª Línea Ca. Cabeza y c.	346,24	-1.846,45
total	3.588,73	-3.712,72
	Media: - <b>61,99 €</b>	

## **GEMCITABINA**

### **Indicaciones terapéuticas<sup>69</sup>**

#### **Cáncer de ovario:**

Gemcitabina, en combinación con Carboplatino, está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario recurrente que hayan recaído, al menos, 6 meses después de un tratamiento basado en un platino.

#### **Cáncer de mama:**

Gemcitabina está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no susceptible de cirugía metastásico o localmente avanzado, en combinación con Paclitaxel, siempre que estos pacientes hayan recurrido tras un tratamiento quimioterápico previo adyuvante o neoadyuvante. El tratamiento quimioterápico previo deberá haber contenido una antraciclina a no ser que ésta estuviera clínicamente contraindicada.

#### **Cáncer de pulmón:**

Gemcitabina está indicada en el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico.

### **Tratamientos fuera de indicación para GEMCITABINA**

#### **Cáncer de mama**

##### 1ª Línea

**Gemcitabina:** Un paciente en indicación no aprobada ya que solo se admite en segunda línea, ya sea en monoterapia o asociado a Paclitaxel según requisitos. Existe bibliografía avalando su uso<sup>18</sup> pero existen otros esquemas terapéuticos aprobados para primera línea.

La dosis encontrada para un esquema de gemcitabina en monoterapia<sup>79</sup> es de 1200 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8,14 en ciclos de 28 días con un máximo de 8 ciclos. El coste de este esquema es de 3.168 €

Los costes de los tratamientos autorizados en primera línea para el cáncer de mama más barato y más caro son de 377,53 € (Esquema AC) y de 7.767,53 € (esquema taxol). La diferencia del gasto oscila entre 2.790,47 € y -4.599,53 €

**Paclitaxel + Gemcitabina:** Un paciente. Indicación no aprobada ya que esta combinación solo se acepta en segunda línea de tratamiento. Existen estudios en fase II que indican que es bien tolerado en pacientes en las que estén contraindicadas las antraciclinas<sup>17, 19</sup> pero el uso de esta combinación no está indicado y existen otras alternativas terapéuticas.

Gasto evaluado en tratamientos con Paclitaxel de entre 10.446,03 y 3.056,03 €

*Incremento del precio incluido en tratamientos de Paclitaxel.*

## 2ª Línea

**Gemcitabina+Carboplatino:** Dos pacientes, asociación no aprobada. La Gemcitabina en segunda línea se debe asociar a Paclitaxel<sup>13</sup> tras recurrencia a tratamiento quimioterápico, el cual deberá de contener una antraciclina a no ser que estuviera contraindicada.

Los costes para los tratamientos autorizados en 2ª línea oscilan entre 5.441,90 € para un esquema de Docetaxel en monoterapia y 10.823,56 € para un esquema Paclitaxel+Gemcitabina,

La dosis encontrada para este esquema es de 1000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 y carboplatino AUC 5 cada 21 días<sup>22</sup>. El coste de 6 ciclos de este esquema es de 914 €, la diferencia de gasto es de entre 7.052,89 € y 1.671,23 €, que por dos pacientes está entre 14.105,78 € y 3.342,46 €

**Gemcitabina:** Un paciente, solo se admite el uso de gemcitabina asociado a paclitaxel en cáncer refractario tras fracaso de una terapia previa que contenga antraciclinas salvo que estén contraindicadas. Indicación no aprobada

La dosis de gemcitabina en monoterapia para cancer de mama es de 1200 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15 cada 28 días 8 ciclos, con un coste de 5.385,6 €, con un incremento del gasto respecto a los tratamientos autorizados de entre -56,3 € y -5.437,96 €

*Esta indicación se aprobó meses después de la administración de este esquema por lo que se tomara como indicado.*

**Trastuzumab+ Gemcitabina:** Un paciente, asociación no aprobada. La gemcitabina en segunda línea se debe asociar a Paclitaxel<sup>13</sup>, el uso de trastuzumab esta restringido a 1<sup>a</sup> ó 3<sup>a</sup> línea asociado a taxanos o en monoterapia respectivamente. Estudios de la ASCO en fase II<sup>28, 30</sup> (2005) concluye que este esquema aumenta la supervivencia respecto a la esperada administrando ambos fármacos por separado.

Este esquema administra dosis de 1000mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15, cada 28 días y una dosis inicial de trastuzumab de 4 mg/kg seguidas de dosis de 2 mg/kg semanal por 8 ciclos, con un coste de 8.674 €, que incrementa el gasto respecto a las indicaciones aprobadas entre 3.232,1 € y -2.149,56 €

### 3<sup>a</sup> Línea

**Gemcitabina + Capecitabina:** Un paciente. La Capecitabina esta indicada en 3<sup>a</sup> línea solo en monoterapia.

La dosis de este esquema es de 1000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina días 1 y 8 mas capecitabina 1500 mg/m<sup>2</sup> x2 al dia dias 1 y 14, en ciclos cada tres semanas<sup>80</sup>, el coste de 6 ciclos es de 2.689,12 €

La diferencia de gasto entre los esquemas autorizados de monoterapia de capecitabina o trastuzumab oscila entre -24,08 € y -1.534,68 €

**Gemcitabina+ Carboplatino:** Un paciente. Solo se permite el uso de gemcitabina asociado a paclitaxel en 2<sup>a</sup> línea.

La dosis encontrada para este esquema es de 1000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 y carboplatino AUC 5 cada 21 días<sup>22</sup>. El coste de 6 ciclos de este esquema es de 914 €, la diferencia de gasto es de entre -1.799,2 € y -3.309,8 €

**Trastuzumab+Gemcitabina:** Un paciente. Solo se permite el uso de gemcitabina asociado a paclitaxel en 2<sup>a</sup> línea.

La dosis encontrada para este esquema es de 1250 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina días 1 y 8 en ciclos de 21 días, y la dosis estándar de trastuzumab de 4 mg/kg la dosis inicial seguido de 2 mg/kg cada 3 semanas<sup>81</sup>; el precio de 6 ciclos de este esquema es de 7.028,8 €.

La diferencia de gasto respecto a los esquemas autorizados es de entre 4.315,6 € y 2.805 €

**Trastuzumab + Gemcitabina+ Vinorelbina:** Un paciente. Solo se permite el uso de gemcitabina asociado a paclitaxel en 2<sup>a</sup> línea. el uso de trastuzumab en 3<sup>a</sup> línea solo se permite en monoterapia. La vinorelbina solo tiene su uso permitido en 1<sup>a</sup> línea en monoterapia. Como ya se ha visto en los tratamientos de vinorelbina, la diferencia del gasto oscila entre 2.228,1 € y 717,5 € *Incremento del precio incluido en tratamientos de Vinorelbina.*

## Cáncer de Cerebro

### 3ª Línea

**Gemcitabina:** Un paciente. El uso de gemcitabina no está autorizado para el cáncer de cerebro.

Tratamientos previos: 1ª línea: adriamicina+isofosfamida. 2ª línea ET-743 dentro de ensayo clínico

La dosis encontrada para monoterapia en cáncer de cerebro de 1000 mg/m<sup>2</sup> x3 en ciclos de 4 semanas. El coste de 6 ciclos de este tratamiento cuesta 3.366 €

Temozolamida: 200mg/m<sup>2</sup> D1-5 c/28d (150mg/m<sup>2</sup> si QT previa)

*Coste 6 ciclos: 9.664,45 €.<sup>56</sup>*

Esquema PCV modificado (c/28-35d)

BCNU: 100 mg/m<sup>2</sup> c/28-35d

VCR: 2 mg D1 y 8

Procarbazina: 60-75 mg/m<sup>2</sup> D8 al 21

*Coste 6 ciclos: 311,73 €<sup>56</sup>*

La diferencia de gasto oscila entre 3.054,27 € y -6.298,45 €

De 23 tratamientos con gemcitabina, 10 (43,5%) han sido realizados fuera de indicación, cabe destacar que los doce tratamientos para cáncer de pulmón han sido bajo indicación; los otros once tratamientos han sido usados para el cáncer de mama, y de estos once, diez han sido fuera de indicación (91%)

Suma de la diferencia de gasto máxima y mínima de los tratamientos no autorizados respecto a las indicaciones aprobadas más cara y más barata para su línea de tratamiento y media de incremento de gasto:

En el siguiente cuadro se muestra la diferencia económica producida por los usos no autorizados respecto al coste de los tratamientos más caro y más barato autorizados para sus respectivas patologías y líneas de tratamiento:

Esquema/Usos	Diferencia Máxima	Diferencia Mínima
Gemcitabina 1ª Línea Ca. Mama	2.790,47	-4.599,53
Gemcitabina+Carboplatino 2ª Línea Ca. Mama	14.105,78	3.342,46
Trastuzumab+Gemcitabina 2ª Línea Ca. Mama	3.232,10	-2.149,56
Gemcitabina+Capecitabina 2ª Línea Ca. Mama	-24,08	-1.534,68
Gemcitabina+Carboplatino 3ª Línea Ca. Mama	-1.799,20	-3.309,80
Trastuzumab+Gemcitabina 3ª Línea Ca. Mama	4.315,60	2.805,00
Gemcitabina 3ª Línea Ca. Cerebro	3.054,27	-6.298,45
total	25.674,94	-11.744,56
	Media: <b>6.965,19 €</b>	

## **TRASTUZUMAB**

### **Indicaciones terapéuticas<sup>69</sup>**

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático cuyos tumores sobreexpresen HER2:

a) en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastática. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.

b) en combinación con Paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastática y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

c) en combinación con Docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastática.

d) en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastático y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con Trastuzumab

## Tratamientos fuera de indicación para TRASTUZUMAB

### Cáncer de mama

#### 2ª Línea

**Paclitaxel+Trastuzumab:** cuatro pacientes. Esta combinación que solo se permite en pacientes que no han recibido quimioterapia previa<sup>13, 21</sup> (primera línea) por lo que en segunda línea es una indicación no aprobada.

Paciente 1 ha recibido la terapia según el esquema EPI+Taxol

Paciente 2 ha recibido la terapia según el esquema FEC.

Paciente 3 ha recibido la terapia según esquema FEC.

Paciente 4 ha recibido la terapia según el esquema CMF

Las pacientes 2, 3, 4 han recibido los esquemas para tratamiento de enfermedad metastásica por lo que se considera primera línea de tratamiento y la actual como segunda (esto es debido a que estos protocolos también pueden usarse en cáncer no metastásico)

La Diferencia de gasto respecto a los esquemas aprobados en 2ª línea de cáncer de mama (5.441,90 € para un esquema de Docetaxel en monoterapia y 10.823,56 € para un esquema Paclitaxel+Gemcitabina) oscila entre 6.635,9 € y 1.254,24 €

*Incremento del precio incluido en tratamientos de Paclitaxel*

**Trastuzumab:** Dos pacientes: su uso en monoterapia solo se admite en 3ª línea<sup>13, 21</sup>, Su uso en segunda línea no está autorizado ni la bibliografía encontrada avala su uso<sup>29</sup>

El coste de un esquema de Trastuzumab en monoterapia a dosis de 4 mg/kg la dosis inicial seguido de 2 mg/kg x 6 ciclos es de 4.223,8 €, la diferencia de gasto respecto a los esquemas autorizados en segunda línea de cancer de mama (Docetaxel en monoterapia y Paclitaxel+Gemcitabina) es de entre -1.218,1 € y -6.599,76 €

**Trastuzumab+Vinorelbina:** Un paciente, son medicamentos indicados para el cáncer de mama pero su asociación no esta indicada, ya que el trastuzumab debe ir asociado a taxanos en primera línea o en monoterapia en tercera; o bien la vinorelbina que solo se autoriza su uso en monoterapia en primera línea<sup>13</sup>. estudios en fase II concluyen que su asociación es bien tolerada y con buena efectividad para este tipo de pacientes pero en 1ª línea<sup>24,25</sup>

Como ya se ha visto en los tratamientos de Vinorelbina, el tratamiento produce un incremento del gasto de entre 7.966,89 € y 2.585,23 €

*Incremento del precio incluido en tratamientos de Vinorelbina*

**Trastuzumab+ Gemcitabina:** Un paciente. La Gemcitabina en segunda línea se debe asociar a Paclitaxel<sup>13</sup>, el uso de Trastuzumab esta restringido a 1ª ó 3ª línea asociado a taxanos o en monoterapia respectivamente. estudios de la ASCO en fase II<sup>28, 30</sup> (2005) concluye que este esquema aumenta la supervivencia respecto a la esperada administrando ambos fármacos por separado.

Como ya se ha visto en tratamientos de Gemcitabina, se produce un incremento del gasto respecto a las indicaciones aprobadas entre 3.232,1 € y -2.149,56 €

*Incremento del precio incluido en tratamientos de Gemcitabina*

### 3ª Línea

**Trastuzumab + Gemcitabina:** Un paciente. Solo se permite el uso de gemcitabina asociado a Paclitaxel en 2ª línea.

Como ya se ha visto en tratamientos de Gemcitabina, la diferencia de gasto respecto a los esquemas autorizados es de entre 4.315,6 € y 2.805 €

*Incremento del precio incluido en tratamientos de Gemcitabina*

**Trastuzumab+Gemcitabina+Vinorelbina:** Un Paciente. Solo se permite el uso de gemcitabina asociado a Paclitaxel en 2ª línea. El uso de Trastuzumab en en 3ª línea solo se permite en monoterapia. La vinorelbina solo tiene su uso permitido en 1ª línea en monoterapia. Como ya se ha visto en los tratamientos de vinorelbina, la diferencia del gasto oscila entre 2.228,1 € y 717,5 €

*Incremento del precio incluido en tratamientos de Vinorelbina*

De 14 tratamientos con trastuzumab, diez (71%) han sido en indicación no aprobada

En el siguiente cuadro se muestra la diferencia económica producida por los usos no autorizados respecto al coste de los tratamientos más caro y más barato autorizados para sus respectivas patologías y líneas de tratamiento:

Esquema/Uso	Diferencia Máxima	Diferencia Mínima
Trastuzumab 2ª Línea Ca. Mama	-1.218,1	-6.599,76
total	Media: <b>-3.908,93 €</b>	

## **CAPECITABINA**

### **Indicaciones terapéuticas<sup>69</sup>**

#### **Cáncer colorrectal:**

Xeloda está indicado para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes)

Xeloda está indicado como monoterapia en primera línea del cáncer colorrectal metastásico

#### **Carcinoma de mama:**

Xeloda en combinación con Docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Xeloda está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas

## **Tratamientos fuera de indicación para CAPECITABINA**

### **Cáncer de mama**

#### **2ª Línea**

**Vinorelbina+Capecitabina:** Un Paciente. La Capecitabina solo se puede asociar a Docetaxel en segunda línea. La Vinorelbina no tiene autorizado su uso en 2ª línea. Un estudio<sup>27</sup> (2005) en fase I/II concluye que este esquema es un opción con una toxicidad manejable y una eficacia significativa para pacientes tras fallo de antraciclinas o taxanos, como es el caso de esta paciente cuyo tratamiento previo fue Paclitaxel+Gemcitabina. Como se vio en tratamientos de Vinorelbina, la diferencia de coste oscila entre -5441,9 € y -8.372,5

*Incremento del precio incluido en tratamientos de Vinorelbina*

#### **3ª Línea**

**Gemcitabina +Capecitabina:** Un Paciente. La Capecitabina esta indicada en 3ª línea solo en monoterapia.

La diferencia de gasto entre los esquemas autorizados de monoterapia de Capecitabina o Trastuzumab oscila entre -24,08 € y -1.534,68 €

*Incremento del precio incluido en tratamientos de Gemcitabina*

## Cáncer colorrectal

### 1ª Línea

**Capecitabina+ Oxaliplatino.** Seis pacientes, cinco de ellos están fuera de indicación ya que solo se permite o bien capecitabina sola, o bien Oxaliplatino asociado a FU

Un paciente pertenece a ensayo clínico TTD 03-00123/08/04 por lo que no esta fuera de indicación

Como ya se ha visto en tratamientos de Oxaliplatino, la diferencia de gasto oscila entre 3.375,57 € y 5.660,69 €

*Incremento del precio incluido en tratamientos de oxaliplatino*

### 2ª Línea

**Capecitabina:** un paciente. El uso de Capecitabina en monoterapia solo se admite en 1ª línea por lo que es un tratamiento no indicado.

El tratamiento previo recibido por el paciente (de 1ª Línea) es un ensayo clínico: ensayo GOTI (irinotecan+xeloda) 7 ciclos

La dosis estandar para Capecitabina en monoterapia<sup>77, 78</sup> es de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al dia x 14 días mas una semana de descanso; el coste de 6 ciclos de este esquema es de 2.713,2 €. Los costes de los tratamientos mas caro y mas barato autorizados para segunda línea en CCR son de 7.099,41 € para un esquema Cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> + 250 mg/m<sup>2</sup> semanal mas Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup> 6 ciclos, y de 8.874,26 € para un esquema de Irinotecan en monoterapia a 125 mg/m<sup>2</sup> 6 ciclos, por lo que se ha producido una diferencia del gasto de entre -4.386,21 € y - 6.161,06 €

**Capecitabina+Oxaliplatino:** un paciente, es una asociación no indicada, estos medicamentos solo tienen autorizado su uso en primera línea, la Capecitabina en monoterapia, y el Oxaliplatino asociado a FU; su uso en segunda línea y su asociación no están autorizadas.

Tratamiento previo: raltitrexed (indicado)

Como ya se ha visto en los tratamientos de Oxaliplatino, se ha producido un incremento del gasto de entre 786,21 € y -988,64 €

*Incremento del precio incluido en tratamientos de oxaliplatino*

En total se han administrado 15 tratamientos con Capecitabina o sus asociaciones, seis para cáncer de mama y nueve para CCR; uno pertenece a ensayo clínico por lo que quedan 14 tratamientos, de los cuales 7 han sido administrados fuera de indicación

En el siguiente cuadro se muestra la diferencia económica producida por los usos no autorizados respecto al coste de los tratamientos más caro y más barato autorizados para sus respectivas patologías y líneas de tratamiento:

Esquema/Uso	Diferencia Máxima	Diferencia Mínima
Capecitabina 2ª Línea CCR	-4.386,21	y -6.161,06
total	Media: <b>-5.273,635 €</b>	

## **7. Resultados**

### Resultados por patologías:

#### **Cáncer de mama:**

De los 68 tratamientos de cáncer de mama, 24 (35,3%) han sido en indicaciones no autorizadas, encontrando tasas de tratamientos no indicados de 16%, 76% y 50% para 1ª, 2ª y 3ª línea respectivamente. El motivo de que no estén indicados es bien por una mala asociación de medicamentos autorizados, o bien por no respetar las líneas de tratamiento y/o tratamientos previos exigidos en la ficha técnica para autorizar su uso; de ellos, el 33% de los tratamientos no indicados no hay bibliografía avalando su uso, El 16% no están indicados pero existe bibliografía avalando su uso (Trastuzumab + Gemcitabina<sup>16</sup> y Vinorelbina en monoterapia<sup>13</sup>)

#### **Cáncer Colorrectal:**

En CCR encontramos una tasa de uso en indicaciones no autorizadas del 36,9%.

En primera línea se han analizado 36 tratamientos de los cuales el 24,9% han sido según indicaciones no autorizadas, de estos, El 100% son por la asociación no autorizada de Oxaliplatino a tratamientos aprobados (Capecitabina sola o Irinotecan+FU)

En segunda línea la tasa de tratamientos no autorizados aumenta al 80% de los diez pacientes estudiados, ocurriendo estos por la asociación de Oxaliplatino a tratamientos autorizados, o bien por no adecuarse a las exigencias de línea de tratamiento o tratamientos previos

### **Cáncer de Pulmón no microcítico**

El 100% de los 36 pacientes tratados de esta patología han sido tratados correctamente respecto a las indicaciones especificadas en la ficha técnica de los citostaticos utilizados, tomando siempre como validos los aquellos tratamientos que exijan radioterapia previa o bien cuando se trate de pacientes no candidatos a cirugía o radioterapia, según el criterio del medico prescriptor

### **Cáncer de Ovario**

El 100% de los tratamientos para cáncer de ovario han sido administrados según ficha técnica

### **Cáncer de Cabeza y cuello**

El 54 % de los 13 tratamientos administrados han sido usando medicamentos no autorizados, en este caso por el uso de citostaticos no indicados en este tipo de cáncer como son el Paclitaxel y la Vinorelbina, y dos casos de una mala asociación de medicamentos autorizados.

### **Cáncer de Cerebro**

El 100% de los tratamientos no están autorizados, esto se explica porque de nuestra muestra de medicamentos, ninguno esta autorizado para este tipo de cáncer (salvo Temozolamida, de la que no se dispone de datos)

Resultados por Medicamentos y evaluación económica:

Respecto a la calidad en el tratamiento clínico, teniendo en cuenta que nuestra muestra de medicamentos supone el 58,26% del consumo total de citostaticos en el Hospital Virgen de las Nieves, se puede hablar de una ineficacia en la prescripción de los tratamientos oncológicos del 28,6%.

Por medicamentos, encontramos las siguientes tasas de calidad en la administración de medicamentos:

<b>Citostatico</b>	<b>Calidad</b>
TOPOTECAN	100%
DOXORUBICINA L.	100%
RALTITREXED	100%
PACLITAXEL	83,4%
VINORELBINA	73,9%
DOCETAXEL	68,8%
IRINOTECAN	54,2%
CAPACETABINA	53,4%
OXALIPLATINO	50%
GEMCITABINA*	47,8%
TRASTUZUMAB	28,6%
TEMOZOLAMIDA	X

\* Cabe destacar este dato, ya que en cáncer de pulmón la tasa de calidad es del 100%, y del 0% en cáncer de mama.

Así, la media de efectividad de los tratamientos es del 69,1% lo que conlleva una ineficacia del 30,9%

Respecto a los consumos obtenidos por el uso de las indicaciones no aprobadas, hay que tener en cuenta que los gastos generados por una indicación no aprobada que afecte a dos o más citostaticos solo se ha sumado en el primero de ellos, lo que explica las diferencias de gasto entre medicamentos. Los incrementos máximo y mínimo representan la variación del gasto farmacéutico respecto a los tratamientos aprobados de mayor y menor coste para cada caso. Los resultados obtenidos son los que se muestran en la siguiente tabla:

	Incremento máximo en €	Incremento mínimo en €	Media en €
<b>Paclitaxel</b>	52. 689,44	17.194,73	34.942,08
<b>Docetaxel</b>	23.246,50	2.570,52	12.908,51
<b>Irinotecan</b>	55.043,75	40.578,72	47. 811,23
<b>Oxaliplatino</b>	26.815,96	10.065,81	18.440,88
<b>Vinorelbina</b>	3.588,73	-3.712,72	- 61,99
<b>Gemcitabina</b>	25.674,94	-4.744,56	10.465,19
<b>Trastuzumab</b>	-1.218,10	-6.599,76	-3.908,93
<b>Capecitabina</b>	-4.386,21	-6.161,06	-5.273,63
<b>Total</b>	181.455,01	49.191,68	<b>115.323,345</b>

Impacto económico:

En la siguiente tabla se muestra el incremento medio del gasto producido por los usos no autorizados de medicamentos respecto al consumo total de los 12 medicamentos estudiados y respecto al total de gasto en citostaticos del Hospital. Se detalla también el gasto eliminando la Temozolamida ya que no se han obtenido datos de este citostatico.

	€	% de incremento del gasto
Gasto total de citostáticos	5.064.225,43	2,27
Gasto de los 12 citostaticos estudiados	2.950.371,98	3,91
Gasto de los 12 citostaticos excepto Temozolamida*	2.684.401,91	4,29

\*No se dispone de datos de Temozolamida

Los Resultados del análisis de disponibilidad de datos se detallan en la pag. 5

## **8. Sesgos**

El precio de los tratamientos de Cisplatino y Carboplatino se obtiene a partir del libro de protocolos del HU Carlos Haya<sup>56</sup> de 2001, con lo que pueden existir pequeñas variaciones en los precios referidos a estos

Existe una gran limitación para el uso de citostaticos en función de la línea de tratamiento, asociaciones y tratamientos previos, que no tienen porque aparecer siempre en la ficha técnica, Ej.: asociación de Irinotecan con Cetuximab en cáncer colorrectal, que en la ficha técnica del primero no aparece pero si en el caso de la ficha de Cetuximab

Conforme se ha avanzado en la redacción de esta tesis, se han tenido que eliminar una serie de pacientes debido a que se ajustaban a los protocolos por la misma razón comentada en el parrafo anterior de que las fichas técnicas no son del todo complementarias en algunas asociaciones, o bien por errores en la ficha o historia clínica

Otro factor importante en las limitaciones de este estudio es cuando un determinado tratamiento depende de un análisis previo (tipo determinación de HER” por inmunohistoquímica, o bien cuando las antraciclinas están contraindicadas, esto es cuando la fracción de eyección en el ventrículo izquierdo sea inferior al 50%) que siempre se han dado como correctas bajo criterio médico

La propia estructura de las historias clínicas con un desorden y variabilidad sorprendentes

## **9. Discusión**

El coste de un tratamiento no es solo lo que cuesta el medicamento sino la suma de una serie de procesos que incluyen material, preparación, personal, gastos de estancia etc...De esta forma, un medicamento mas caro que requiera menos gastos asistenciales puede resultar mas barato a la administración que otro mas de menor coste pero de mayor gasto asistencial, esto ocurre generalmente con las formas orales de los medicamentos, como la Capecitabina, una Fluoropirimidina oral.

Se han partido de 228 historias clínicas que representan a todos los pacientes tratados con cualquiera de los 12 citostaticos del estudio para los diferentes tipos de cáncer incluidos en nuestro estudio, así lo que se acabara por determinar es la adecuación en los tratamientos para cada citostatico, ya que no se puede determinar el porcentaje de pacientes que representa nuestra muestra respecto al total para cada tipo de cáncer. En el caso del cáncer de mama y CCR si puede ser representativa del tratamiento de estas patologías puesto que la muestra de pacientes está cercana al 50%; en Cáncer cerebro y de Cabeza y cuello solo aparecen tratamientos que no están indicados debido a que los citostaticos estudiados no están indicados para esas patologías, por lo que no se obtiene un reflejo adecuado de estos tratamientos

Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico existen otras opciones de tratamiento (epirrubicina, ciclofosfamida, metotrexato) que determinan que la muestra de pacientes que tenemos no se pueda ajustar a un porcentaje concreto del total de tratamientos, pero esto solo ocurre en 1ª línea de tratamiento, ya que todas las opciones terapéuticas de 2ª y 3ª línea están incluidas en nuestro grupo de medicamentos por lo que se puede hacer una valoración fidedigna sobre la adecuación de los tratamientos en estas dos líneas de tratamiento

Para el CCR ocurre algo parecido, todas las opciones terapéuticas son medicamentos incluidos en nuestro estudio salvo el Bevacizumab en 1ª línea asociado a FU, la asociación de Cetuximab a Irinotecan en segunda línea se puede determinar por los tratamientos de Irinotecan.

Para cáncer de pulmón no microcítico, ovario, cerebro y cabeza y cuello existen bastantes alternativas terapéuticas que hacen que pacientes no tratados con nuestro grupo de citostáticos no aparezcan en los listados por lo que la adecuación de los tratamientos solo se puede valorar respecto a los citostáticos utilizados, sin ser una muestra representativa del tratamiento total de pacientes con estas patologías. Es decir, solo se podrá determinar cuantas veces se ha usado mal un determinado citostático y en que patología

Esto es debido a que los registros informativos del hospital para cada tipo de cáncer no discriminan entre cáncer avanzado o no, por lo que no se puede acceder a un listado de pacientes para cáncer avanzado para determinar que porcentaje de pacientes representa nuestra muestra respecto al total.

Respecto a los sistemas de Información, constituyen un pilar básico para la mejora de la calidad asistencial y para la planificación, gestión y evaluación de servicios, así como para las actividades de formación e investigación. Este estudio pone de manifiesto la situación en este campo y destaca la variabilidad de los sistemas empleados para la gestión de uso de citostáticos, especialmente en cuanto a la recogida de datos del paciente y al soporte informático. Esta situación hace aconsejable la ampliación de la cobertura de unidades centralizadas de quimioterapia, a la totalidad de los ciclos administrados en los centros y plantear a fondo las necesidades de informatización, integrándose en otros sistemas del hospital. De igual modo sería necesario unificar y estandarizar los sistemas de registro en los diferentes hospitales, ya que proporcionaría una herramienta fundamental para extracción, control y evaluación de tratamientos y que además facilitaría enormemente la realización de cualquier estudio investigación en el futuro.

En cuanto a las variaciones en el uso de citostaticos, son demasiado grandes para ser explicadas por las diferencias entre cada caso clínico, y no dependen de un único factor. Algunos de los que pueden influir son:

- Falta de alternativas terapéuticas en pacientes terminales
- Decisión personal del medico prescriptor de elegir un medicamento en particular entre varios existentes, basándose en la experiencia personal
- Desconocimiento de las indicaciones autorizadas por parte del medico prescriptor
- Presión de la industria farmacéutica para ampliar la cuota de mercado
- Capacidad de uso por parte del hospital, ya que debido al fuerte incremento de su utilización se crea un problema de falta de personal cualificado que afecta de forma diferente a cada medicamento
- Exceso de burocracia para solicitar un uso compasivo
- Practica clínica del Hospital
- Rápida aparición de nuevos citostaticos con lentos procesos de autorización para su uso

## **10. Conclusiones**

En definitiva se puede hablar de una ineficacia en el tratamiento citostático del 30,9% que genera un impacto económico directo del 4,29% cuando se trata de los 11 medicamentos de los que se disponen datos, y supone un incremento del 2,27% en el gasto de citostáticos del hospital

Extrapolando este dato del 4,29% al gasto total de citostáticos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada en el año 2004 (5.064.225,43 €) resulta una pérdida económica media de 217.255,27 € en el por esta causa.

Estimando que los datos obtenidos en el HU Virgen de las Nieves son estadísticamente extrapolables al resto de Hospitales que tratan cáncer en Andalucía y teniendo en cuenta que el gasto total de citostáticos en 2004 ascendió a 36.700.272,6 € (no incluye el gasto del Hospital de San Cecilio de Granada) se podrían haber perdido una media de 1.574.441,69 €.

## **11. Bibliografía**

- 01- Herbst RS, Bajorin DF, Bleiberg H, Blum D, Hao D, Johnson BE et al. Clinical cancer advances 2005: Major research advances in cancer treatment, prevention and screening - A report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 190-205
- 02- Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002;325:269-71.
- 03- Clegg A, Scott DA, Sidhu M, Hawitson P, Waugh N. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and vinorelbine in non-small-cell lung cancer. *Health Technology Assessment* 2001;5: 57-59
- 04- Jones LM, Hummel S, Bansback N, Orr B, Seymour N. A rapid and systematic review of the evidence and cost-effectiveness of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer. *Health Technology Assessment* 2001;5: 99-100
- 05- Ferguson JSJ, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatment for advanced cancer: and approach to prioritization. *Br. J. Cancer* 2000;83:1268-73.
- 06- Ioannidis AB, Pavlidis N. Levels of absolute survival benefit for systemic therapies of advanced cancer: a call for standards. *Eur J Cancer* 2003;39:1194-8.
- 07- Exposito J, Hernandez J, Fernandez-Feijo A, Briones E. New chemotherapy treatments for advanced cancer patients. *Acta Oncologica* 2003; 42: 895-902.
- 08- Expósito J, Hernández J, Fernández-Feijó A, Briones E. Evaluación de las prácticas y del coste-efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados. Sevilla, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Informe 2/2003.
- 09- Madrdejós R, Catalán A. Utilització de medicaments en indicacions no autoritzades. *Butlletí d'informació terapèutica* 2004;16:15-18.

- 10- Briones E, Corbacho B, Expósito J. Utilización de Citostáticos en Cáncer Avanzado en los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Patrones de consumo y valoración económica 2000-2002. Sevilla, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Informe 1/2005.
- 11- Meneu R, Márquez S. La incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de los fármacos. Relevancia de los estudios de utilización de medicamentos. *Farm Hosp* 2005;29:221-224.
- 12- Tamés MJ, Echarri E La farmacia de hospital en Europa. La farmacia hospitalaria española en relación con la del resto de Europa. CombinoPharm y SEFH. Ediciones Mayo 2002.
- 13- Protocolos para el tratamiento para cáncer avanzado o metastásico de la unidad de preparación de citostáticos del H.U. Virgen de las Nieves
- 14- *AJCC Cancer Staging Manual*. Sixth Edition
- 15- Información sobre los estadios del cáncer del seno (mama). NCI. Definiciones TNM. Agrupación por estadios de la AJCC
- 16- Diccionario de cáncer. NCI
- 17- Mayordomo JI, Milla A, Morales S, Yubero A, Lorenzo A, Baena JM, Modolell A, Sanz J, Illarramendi J, Garcia MJ, Machengs I, Burrilo MA, Tres A. Biweekly docetaxel and vinorelbine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Hospital Clinico Universitario, Zaragoza, *Clin Breast Cancer* 2004 Jun;5(2):131-5
- 18- M. Blackstein, C.L. Vogel, R. Ambinder, J. Cowan, J. Iglesias, A. Melemed *Oncology* 2002;62:2-8 (DOI: 10.1159/000048240) Gemcitabine as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Breast Cancer: A Phase II Trial
- 19- Colomer R, Llombart-Cussac A, Lluch A, Barnadas A. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain. Institut Catala d'Oncologia, Hospital Dr Josep Trueta, Girona, Spain
- 20- G. Fountzilas, D. Tsavdaridis, A. Kalogera-Fountzila, Ch. Christodoulou, E. Timotheadou, Ch. Kalofonos, P. Kosmidis, A. Adamou, P. Papakostas, H. Gogas, G. Stathopoulos, E. Razis, D. Bafaloukos and D. Skarlos. Weekly

- paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer . Publicacion Annals of oncology vol 12 num 11 nov 2001
- 21- Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. NICE Technology Appraisal Guidance – No.34.
- 22- J. A. Silva, L. M. Perez Michel, D. Gallardo Rincon; Gemcitabine plus carboplatin in recurrent and advanced breast cancer: A phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 877
- 23- R Lewis, A-M Bagnall,, S King,, N Woolacott, C Forbes, L Shirran, S Duffy, J Kleijnen, G ter Riet, R Riemsma. Health Technology Assessment 2002; Vol. 6: No. 14. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of vinorelbine for breast cancer: a systematic review and economic evaluation
- 24- Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, Friedlander RJ Jr, Gargiulo J, Strenger R, Vogel CL, Ryan PD, Ellis MJ, Nunes RA, Bunnell CA, Campos SM, Hallor M, Gelman R, Winer EP.  
Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2889-95.
- 25- Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, Gelman RS, Tribou L, Parker LM, Manola J, Younger J, Matulonis U, Bunnell CA, Partridge AH, Richardson PG, Clarke K, Shulman LN, Winer EP. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer.  
*J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2722-30.
- 26- R. A. Nagourney, J. Link, B. Sommers, W. Lyons, J. Blitzer, S. Hager and M. Flam. Carboplatin & gemcitabine repeating doublet in recurrent breast cancer
- 27- A. Welt, G. von Minckwitz, C. Oberhoff, D. Borquez, R. Schleucher, S. Loibl, A. Harstrick, M. Kaufmann, S. Seeber and U. Vanhoefer. Phase I/II study of

- capecitabine and vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer
- 28- Phase II trial of gemcitabine plus trastuzumab in minimally pretreated HER2 overexpressing metastatic breast cancer. 2005 ASCO Annual Meeting *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 704
- 29- Trastuzumab Use in Breast Cancer: Clinical Issues from Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center. Cancer Control 9(6):499-507, 2002. © 2002 H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc
- 30- N. W. Peacock, J. Bearden, F. Schnell, M. White, F. A. Greco, H. A. Burris, J. H. Barton, J. D. Hainsworth, D. R. Spigel, D. A. Yardley. Phase II trial of gemcitabine plus trastuzumab in minimally pretreated HER2 overexpressing metastatic breast cancer.
- 31- Sawaki M, Ito Y, Tada K, Mizunuma N, Takahashi S, Horikoshi N, Kasumi F, Akiyama F, Sakamoto G, Imai T, Nakao A, Hatake K. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in heavily pretreated patients with HER-2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. 2004 Jan-Feb;90(1):40-3
- 32- Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. Clin Breast Cancer. 2003 Jun;4(2):120-5.
- 33- Yasuhiro Suzuki, Yutaka Tokuda, Yuki Saito, Masatoshi Ohta and Tomoo Tajima Department of Surgery, Tokai University School of Medicine, Isehara, Kanagawa, Japan. Combination of Trastuzumab and Vinorelbine in Metastatic Breast Cancer. Jpn J Clin Oncol 2003;33(10)514–517
- 34- Antonio Gómez Gras, Natalia Uribe Quintana, María Angeles Cabrera Ferriols CANCER COLORRECTAL Guía de Actuación Clínica en atención primaria
- 35- Eco. Rosina Hinojosa , Dr. Carlos Battilana. Análisis Fármaco - Económico del tratamiento adyuvante para el cáncer Colorectal en el Perú: Xelox vs Folfox-4

- 36- Werner Scheithauer, Gabriela V. Kornek, Markus Raderer, Herbert Ulrich-Pur, Wolfgang Fiebiger, Claudia Gedlicka, Birgit Schüll, Stefan Brugger, Bruno Schneeweiss, Fritz Lang, Alfred Lenauer, Dieter Depisch. Randomized Multicenter Phase II Trial of Oxaliplatin Plus Irinotecan Versus Raltitrexed as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer
- 37- C. Fernandez-Martos, J. Aparicio, J. M. Vicent, I. Maestu, C. Llorca, I. Busquier, J. M. Campos, D. Asensio, R. Romero; *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 3563. Biweekly alternating FOLFOX and FOLFIRI in patients with previously untreated, advanced colorectal cancer (ACC): Updated results.
- 38- V. Heinemann, A. Schalhorn, L. Fischer von Weikersthal, D. Quietzsch, P. Maubach, G. Schlimok, H. Lambertz, K. Weigang-Köhler, M. Schulze, R. Schlag, J. Stamp, M. Grundeis, W. Hiddemann. Phase III trial: Irinotecan plus oxaliplatin versus irinotecan plus 5-fluorouracil/folinic acid (FA) for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (CRC).
- 39- Borner MM, Dietrich D, Stupp R, Honegger H, Wernli M, Herrmann R, Pestalozzi BC, Saletti P, Hanselmann S, Müller S, Braunchli P, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Roth AD. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first- and second-line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. Institute of medical Oncology, Inselspital, Switzerland
- 40- Pfeiffer P, Hahn P, Jensen HA. Short-time infusion of oxaliplatin (Eloxatin) in combination with capecitabine (Xeloda) in patients with advanced colorectal cancer. Department of Oncology, Odense University Hospital, Denmark.
- 41- Hejna M, Köstler WJ, Raderer M, Tomek S, Brodowicz T, Scheithauer W, Wiltshcke C, Zielinski CC. Phase II study of second-line oxaliplatin, irinotecan and mitomycin C in patients with advanced or metastatic colorectal cancer. Department of Medicine I, University Hospital, Vienna, Austria. *Anticancer Drugs*. 2000 Sep;11(8):629-34.
- 42- Cornella P, asaretti R, DE Rosa V, Avallone A, Izzo F, Fiore F, Lapemta L, Cornella G. Oxaliplatin plus irinotecan and leucovorin-modulated 5-fluorouracil triplet regimen every other week: a dose-finding study in patients

- with advanced gastrointestinal malignancies. Division of Medical Oncology A, National Tumour Institute, Naples, Italy. *Ann Oncol.* 2002 Dec;13(12):1874-8
- 43- Easserman E, Cuvier C, Lokier F, Goldwasser F, Kalla S, Méry-Mignard D, Ouldkaci M, Besmaine A, Dupont-André G, Mahjoubi M, Marty M, Misset JL, Cytkovic E. Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics. Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France.
- 44- Van Laarhoven HW, Punt CJ. Systemic treatment of advanced colorectal carcinoma. Department of Medical Oncology, University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen, the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Mar;16(3):283-9
- 45- Stathopoulos GP, Rigatos SK, Stathopoulos JG, Xynotroulas JP, Dimou E. Efficacy and tolerability of oxaliplatin plus irinotecan 5-fluouracil and leucovorin regimen in advanced stage colorectal cancer patients pretreated with irinotecan 5-fluouracil and leucovorin. First Oncology Dept, Errikos Dunant Hospital, Athens, Greece. *Am J Clin Oncol.* 2005 Dec;28(6):565-9
- 46- Misset JL. Chemotherapy of advanced colorectal cancers after failure of a treatment with fluoropyrimidine. FSMSIT, hôpital Paul-Brousse, Villejuif. 1997 Jun 15;47(12 Spec No):S29-35.
- 47- Wiseman LR, Adkins JC, Plosker GL, Goa KL. Oxaliplatin: a review of its use in the management of metastatic colorectal cancer. *dis International Limited, Auckland, Mairangi Bay, New Zealand.* 1999 Jun;14(6):459-75.
- 48- Culy CR, Clemett D, Wiseman LR. Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Adis International Limited, Mairangi Bay, Auckland, New Zealand.* 2000 Oct;60(4):895-924.
- 49- haller DG. Safety of oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. University of Pennsylvania Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2000 Dec;14(12 Suppl 11):15-20.

- 50- Ramón Donado J, Luis Paz-Ares L, Bartolomé A, Calzas J, Cortés-Funes H, Díaz-Hellín H, Izquierdo M, Jiménez A, Jurestche A. Guía Clínica DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO Cáncer de Pulmón. 2007 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. Fundación Médica Mutua Madrileña
- 51- DOCUMENTO DE CONSENSO PARA LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA MODALIDAD DE USO COMPASIVO EN LA TERAPÉUTICA ONCO/HEMATOLÓGICA.  
<http://gedefo.sefh.es/documentos/compasivo/index.html>. accedido el 12-02-08
- 52- Fountzilas G, Christodoulou C, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, Aravantinos G, Razis E, Kalofonos HP, Papakostas P, Karina M, Gogas H, Skarlos D. Paclitaxel and gemcitabine, as first-line chemotherapy, combined with trastuzumab in patients with advanced breast cancer: a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581045?ordinalpos=11&itool=EntrezSystem2>.
- 53- Khoo KS, Manzoor Zaidi SH, Srimuninnimit V, Song S, Nair R, Ngelangel CA, Bustam A, Reece WH, Lehnert M. Gemcitabine and split-dose paclitaxel or docetaxel in metastatic breast cancer: a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2006 Aug; 42(12):1797-806. Epub 2006 Jul 17.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846734?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846734?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 54- Chougule PB, Akhtar MS, Rathore R, Koness J, McRae R, Nigri P, Radie-Keane K, Kennedy T, Wanebo HJ, Ready N. Concurrent chemoradiotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin for locally advanced head and neck cancer: Long-term follow-up of a Brown University Oncology Group Phase II Study (HN-53). *Head Neck*. 2008 Mar; 30(3):289-96.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657799?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657799?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 55- Contreras Marcovich, María del Carmen; Dionicio Padilla, Crispín; Salas Sánchez, Fernando. Evaluación de la epirubicina VS doxorubicina en esquema

- combinado con y sin hormoterapia en el cáncer avanzado de la mama. *Acta cancerol*;21(2):31-6, 1990. tab. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=295191&indexSearch=ID>
- 56- Fajardo E. LIBRO DE PROTOCOLOS Sección de Oncología Médica. Departamento de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Carlos Haya
- 57- Riccardi A, Brugnattelli S, Danova M, Giordano M, Pugliese P, Luchena G, Grasso D, Trotti G, Bertè R, Pansini G, Tinelli C. Weekly docetaxel and gemcitabine following docetaxel plus epirubicin or vinorelbine as first-line treatment of metastatic breast cancer: results of a multicenter phase II study. *Tumori*. 2006 Jan-Feb;92(1):6-12.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16683377?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16683377?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).  
Accedido el 6-03-08
- 58- Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, Jahanzeb M, Lewis D. Phase II study of neoadjuvant docetaxel/ vinorelbine followed by surgery and adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide in women with stage II/III breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2006 Feb;6(6):511-7.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595034?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595034?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).  
Accedido el 6-03-08
- 59- Gómez-Bernal A, Cruz JJ, Olaverri A, Arizcun A, Martín T, Rodríguez CA, Martín G, Fonseca E, Sánchez P. Biweekly docetaxel and vinorelbine with granulocyte colony-stimulating factor support for patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2005 Jan;16(1):77-82.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613908?ordinalpos=11&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613908?ordinalpos=11&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).  
Accedido el 6-03-08
- 60- Mayordomo JI, Milla A, Morales S, Yubero A, Lorenzo A, Baena JM, Modolell A, Sanz J, Illarramendi J, Garcia MJ, Machengs I, Burrilo MA, Tres A. Biweekly docetaxel and vinorelbine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004 Jun;5(2):131-5.

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245617?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245617?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).  
Accedido el 6-03-08
- 61- Wang ZP, Sun Y, Zhang XR, Zhang MH, Wang XW, Yu XJ, Nan KJ, Li EX, Liu JW, Gao YJ, Guan XQ, Song SP, Sheng LJ, Wang DL, Wang ZX. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. Docetaxel in the treatment of advanced breast cancer 2006 Jun;28(6):468-70. Accedido el 6-03-08
- 62- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17152498?ordinalpos=15&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17152498?ordinalpos=15&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).  
Accedido el 6-03-08
- 63- Raff JP, Rajdev L, Malik U, Novik Y, Manalo JM, Negassa A, Hopkins U, Sarta C, Sparano JA. Albert Einstein Cancer Center, Montefiore Medical Center, Bronx, New York, NY 10461-2373, USA. Phase II study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004 Feb;4(6):420-7. Accedido el 6-03-08
- 64- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023243?ordinalpos=73&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023243?ordinalpos=73&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).  
Accedido el 6-03-08
- 65- Amat S, Bougnoux P, Penault-Llorca F, Fétissof F, Curé H, Kwiatkowski F, Achard JL, Body G, Dauplat J, Chollet P. Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast-conservation rate. *Br J Cancer*. 2003 May 6;88(9):1339-45.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778058?ordinalpos=84&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778058?ordinalpos=84&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).  
Accedido el 6-03-08
- 66- Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, Smith I, Walker LG, Eremin O; Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer*. 2002 Oct;3 Suppl 2:S69-74.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435290?ordinalpos=93&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435290?ordinalpos=93&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).  
Accedido el 6-03-08

- 67- Lissoni P, Bucovec R, Malugani F, Ardizzoia A, Villa S, Gardani GS, Vaghi M, Tancini G. A clinical study of taxotere versus taxotere plus the antiprolactinemic agent bromocriptine in metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines. *Anticancer Res.* 2002 Mar-Apr;22(2B):1131-4.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12168912?ordinalpos=97&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12168912?ordinalpos=97&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).  
 Accedido el 6-03-08
- 68- Figgitt DP, Wiseman LR. Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. *Drugs.* 2000 Mar;59(3):621-51.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10776837?ordinalpos=123&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10776837?ordinalpos=123&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).  
 Accedido el 6-03-08
- 69- Ficha técnica de los Medicamentos Autorizados en España (uso humano) AEMPS.  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 70- Comella P, Massidda B, Palmeri S, Putzu C, De Rosa V, Izzo F, Fiore F, Casaretti R, Sandomenico C. *Anticancer Drugs.* 2006 Sep;17(8):985-92. Biweekly oxaliplatin plus irinotecan and folinic acid-modulated 5-fluorouracil: a phase II study in pretreated patients with metastatic colorectal cancer.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940809?ordinalpos=40&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940809?ordinalpos=40&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 71- Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *U.O. Oncologia Medica, Istituto Toscano Tumori, Livorno, Italy.*  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)

- 72- Masi G, Allegrini G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Brunetti I, Fontana E, Ricci S, Andreuccetti M, Falcone A. First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Ann Oncol.* 2004 Dec;15(12):1766-72. Division of Medical Oncology, Department of Oncology, Hospital of Livorno and University of Pisa, Italy.
- 73- Maniadas N, Pallis A, Fragoulakis V, Prezerakos P, Georgoulas V. Economic analysis of a multicentre, randomised, phase III trial comparing FOLFOXIRI with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer in Greece. University General Hospital of Heraklion, Voutes 711 10, Crete, Greece. *Curr Med Res Opin.* 2007 Sep;23(9):2251-7. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706002?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706002?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 74- Vici P, Capomolla E, Foggi P, Carpano S, Conti F, Paoletti G, Cauchi C, Giacinti L, Leonetti C, Giannarelli D, Lopez M. High activity of salvage treatment with biweekly paclitaxel-gemcitabine combination in heavily pretreated breast cancer patients. Division of Medical Oncology B, Regina Elena Institute for Cancer Research, Rome, Italy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2006 Mar;25(1):39-44.
- 75- Tomao S, Romiti A, Tomao F, Di Seri M, Caprio G, Spinelli GP, Terzoli E, Frati L. A phase II trial of a biweekly combination of paclitaxel and gemcitabine in metastatic breast cancer. Department of Clinical Oncology, Regina Elena Cancer Institute of Rome *BMC Cancer.* 2006 May 24;6:137
- 76- Morabito A, Longo R, Gattuso D, Carillio G, Massaccesi C, Mariani L, Bonginelli P, Amici S, De Sio L, Fanelli M, Torino F, Bonsignori M, Gasparini G. Trastuzumab in combination with gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy for HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. Division of Medical Oncology, San Filippo Neri Hospital, Rome, Italy. *Oncol Rep.* 2006 Aug;16(2):393-8.

- 77- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. Department of Pharmacotherapy and Experimental Therapeutics, University of North Carolina Clin Ther. 2005 Jan;27(1):23-44
- 78- Ershler WB. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. Oncologist. 2006 Apr; 11(4):325-35.
- 79- M. Blackstein, C.L. Vogel, R. Ambinder, J. Cowan, J. Iglesias, A. Melemed. Gemcitabine as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Breast Cancer: A Phase II Trial. Oncology 2002;62:2-8
- 80- Benekli M, Yildiz R, Uner A, Er O, Yamac D, Alkis N, Coskun U, Camci C, Buyukberber S. Gemcitabine plus capecitabine combination in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. Oncology. 2007; 72(5-6):308-13.
- 81- Bartsch R, Wenzel C, Gampenrieder SP, Pluschnig U, Altorjai G, Rudas M, Mader RM, Dubsky P, Rottenfusser A, Gnant M, Zielinski CC, Steger GG. Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2008 Feb 7

## **12. Gráficos y Tablas**

**Tabla I.** Cobertura de la unidad centralizada de citostáticos según la complejidad del hospital

Tipo unidad cubierta	H. regionales (n = 5)	H. generales (n = 9)	H. comarcales (n = 5)	Todos los hospitales (n = 19)
Hospital de día	3/5 (60%)	9/9 (100%)	5/5 (100%)	17/19 (89%)
P. ingresados oncología	3/5 (60%)	8/9 (89%)	5/5 (100%)	16/19 (84%)
Pediatría	3/5 (60%)	6/9 (67%)	2/2 (100%)†	11/16 (69%)*
P. ingresados hematología	3/5 (60%)	8/9 (89%)	4/4 (100%)††	15/18 (83%)**
Todas unidades cubiertas	1/5 (20%)	6/9 (67%)	5/5 (100%)	12/19 (63%)

\*Sobre el total de hospitales con servicio de oncología pediátrica.

\*\*Sobre el total de hospitales con servicio de hematología.

**Tabla II.** Número y porcentaje de hospitales que registran cada uno de los ítems de la encuesta. Total y por complejidad

Ítem	H. regionales (n = 5)	H. generales (n = 9)	H. comárcales (n = 5)	Todos los hospitales (n = 19)
Nombre del citostático	4/5 (80%)	9/9 (100%)	5/5 (100%)	18/19 (95%)
Dosis del citostático	4/5 (80%)	9/9 (100%)	5/5 (100%)	18/19 (95%)
Nombre del paciente	4/5 (80%)	9/9 (100%)	5/5 (100%)	18/19 (95%)
Número de historia clínica	3/5 (60%)	8/9 (89%)	4/5 (80%)	15/19 (74%)
Diagnóstico	2/5 (40%)	6/9 (67%)	2/5 (40%)	11/19 (58%)
Peso/talla o sup. corporal	3/5 (60%)	5/9 (55%)	2/5 (40%)	10/19 (52%)
Nombre protocolo	3/5 (60%)	4/9 (44%)	2/5 (40%)	9/19 (47%)
Edad	3/5 (60%)	4/9 (44%)	2/5 (40%)	9/19 (47%)
Estadio	2/5 (40%)	3/9 (33%)	1/5 (20%)	6/19 (31%)
Lugar de residencia	1/5 (20%)	1/9 (11%)	2/5 (40%)	4/19 (21%)
Coste tratamiento/paciente	2/5 (40%)	2/9 (22%)	0/5 (0%)	4/19 (21%)

Clasificación TNM	0/5 (0%)	2/9 (22%)	1/5 (20%)	3/19 (16%)

Abreviaturas y nombres comerciales:

Paclitaxel=taxol®

Docetaxel=taxotere®

Carboplatino = CBDCA®

Cisplatino = CDDP®

Vinorelbina =NVB®

CPT-11=Irinotecan=Campto®

Raltitrexed=Tomudex®

Doxorubicina Liposomal = Caelyx®, Myocet®

Trastuzumab =Herceptin®

Capecitabina=Xeloda®

