

**TESIS DOCTORAL**

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO EN**

**MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA**



**EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL ESTABLECIMIENTO DE  
CRITERIOS DE USO EN LA SELECCIÓN DE  
MEDICAMENTOS**

**ASSESSMENT OF IMPACT IN SETTING UP CRITERIA FOR  
USE IN DRUG SELECTION**

**Ana Lozano Blázquez**

**Granada, 2015**

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autora: Ana Lozano Blázquez  
ISBN: 978-84-9125-250-4  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/40946>



# EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL ESTABLECIMIENTO DE CRITERIOS DE USO EN LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Memoria que presenta Ana Lozano Blázquez  
para aspirar al grado de Doctora en Farmacia

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

**Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández**, Jefe del Servicio de Farmacia del  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

**Dr. Fernando Martínez Martínez**, Profesor Titular del Departamento de  
Química Física de la Facultad de Farmacia de Granada.

La doctoranda Ana Lozano Blázquez y los directores de la tesis Miguel Ángel Calleja Hernández y Fernando Martínez Martínez garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Octubre de 2015

Directores de la Tesis

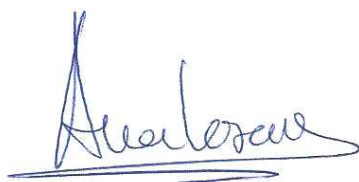


Fdo.: Miguel Ángel Calleja Hernández



Fdo.: Fernando Martínez Martínez

Doctoranda



Fdo.: Ana Lozano Blázquez



## AGRADECIMIENTOS

Es inmensa la lista de personas a las que le tengo que agradecer todo el apoyo que me han dado a lo largo de estos cinco años de investigación y que han aportado a que este proyecto al final haya llegado a su destino.

A Jesús Colomo, responsable de la unidad de codificación del hospital en el momento en que viví en los archivos recopilando datos de las historias clínicas, por que sin su ayuda no habría podido recoger todos los datos.

Al Servicio de Oncología que me ha asesorado en todas las dudas que me iban surgiendo.

A mi compañera responsable de la Unidad centralizada de citostáticos, Mónica Carbajales, por su ayuda a la hora de entender la recogida de datos en nuestro programa informático, por las tardes que se ha pasado conmigo dándole vueltas al tema y por sus ideas en el estudio.

A todo el Servicio de Farmacia del Hospital de Cabueñes, adjuntos, residentes, auxiliares, administrativas, enfermeras que me han dado ánimos y apoyado durante todos estos años.

A Tania Iglesias, de la Unidad de Apoyo Estadístico de la Universidad de Oviedo, por toda la ayuda estadística, por su rapidez y predisposición.

A Ana Moreno, por la paciencia y agilidad en todos los trámites burocráticos.

A mi directores Miguel Ángel Calleja y Fernando Martínez. Sobre todo a Miguel Ángel, motor de este proyecto y punto de apoyo principal para que lo haya podido terminar con éxito, por que nunca me habría lanzado a esta aventura si no hubiera sido por él, por todo el tiempo que ha dedicado y todas las reuniones que ha tenido conmigo por toda la geografía española. No creo que nunca nadie haya tenido un director tan cercano trabajando a mil kilómetros de la Universidad donde se presenta el proyecto. Gracias por su optimismo, por sus ánimos en los momentos de desaliento y sobre todo por creer en mí. Esta tesis es también su tesis.

A Rumona Dickson y todo su equipo del Liverpool Reviews and Implementation Group, por que sin conocerme me aceptaron y me consideraron una de los suyos desde el momento de mi llegada y han permitido que mi tesis tenga mención Internacional.

A la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, por facilitar los convenios con Universidades que nos han permitido a Farmacéuticos de Hospital ajenos a centros universitarios realizar estos estudios de doctorado, y a la Universidad de Granada por ser la pionera en firmar este convenio con nuestra Sociedad.

A mis amigos, que han sabido entender mis ausencias y mis agobios y que han estado ahí aunque yo no estuviera con ellos.

A mis padres, por que siempre han creído en mi valía profesional, sobre todo mi padre que vio el comienzo pero que no va a ver el fin del proyecto, por que se que se hubiera sentido muy orgulloso.

Y sobre todo a Liam, el motor de mi vida, por todas las horas de parque, de juegos compartidos y de cariño que le he robado, por que sé que también se siente muy orgulloso de mí, y se que cuando sea mas mayor sabrá entenderlo.

A todos, Gracias desde lo mas profundo de mi corazón.



“Dadme un punto de apoyo y moveré el mundo”

Arquímedes de Siracusa, siglo III a.C.

“Give me a place to stand and I will move the Earth”

Archimedes of Syracuse, 3rd Century BC



## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>14</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>16</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>18</b>
<b>COMUNICACIONES .....</b>	<b>20</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>22</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>25</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>30</b>
<b>LA SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS.....</b>	<b>32</b>
AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS .....	32
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD .....	36
CONSEJERÍAS DE SANIDAD DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y SERVICIOS DE SALUD .....	41
INSTITUCIONES SANITARIAS DE LAS ÁREAS ASISTENCIALES .....	43
Comisiones de Farmacia y Terapéutica.....	44
<b>VISIÓN GLOBAL DEL CÁNCER Y SU TRATAMIENTO .....</b>	<b>54</b>
BIOLOGIA DE LAS CELULA NEOPLASICA: CICLO CELULAR, CARCINOGENESIS, ONCOGENES .....	60
DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN .....	61
FACTORES PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA .....	62
ABORDAJE TERAPEUTICO DEL CANCER .....	64
Radioterapia .....	64
Quimioterapia .....	65
Hormonoterapia.....	68
Fármacos modificadores de la respuesta biológica .....	68
Anticuerpos monoclonales.....	69
Inhibidores del proteosoma .....	75
LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN ONCOLOGÍA .....	77
Elementos necesarios para la valoración de la respuesta. Parámetros objetivos de respuesta..	77

Método de valoración de respuesta .....	78
Resistencia al tratamiento .....	82
Toxicidad del tratamiento .....	83
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>86</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>88</b>
<b>HYPOTHESIS .....</b>	<b>89</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>91</b>
<b>OBJETIVO PRINCIPAL .....</b>	<b>91</b>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS.....</b>	<b>91</b>
<b>OBJECTIVES .....</b>	<b>92</b>
<b>MAIN OBJECTIVE .....</b>	<b>92</b>
<b>SECONDARY OBJECTIVES.....</b>	<b>92</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>94</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>94</b>
<b>AMBITO TEMPORAL .....</b>	<b>94</b>
<b>AMBITO ESPACIAL .....</b>	<b>95</b>
<b>MUESTRA DE ESTUDIO.....</b>	<b>95</b>
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	95
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	96
<b>FUENTES DE INFORMACION .....</b>	<b>96</b>
<b>VARIABLES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>97</b>
VARIABLE DEPENDIENTE .....	97
VARIABLES INDEPENDIENTES .....	99
Variables de impacto clínico .....	99
Variables de impacto económico.....	102
Selección de medicamentos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica .....	103
<b>PROCEDIMIENTO DE TRABAJO .....</b>	<b>105</b>
<b>ANÁLISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS.....</b>	<b>114</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>117</b>
<b>OBJETIVO 1 (PRINCIPAL) .....</b>	<b>119</b>

Evaluación de la efectividad .....	119
Evaluación de la seguridad .....	129
Análisis económico .....	143
- Análisis del coste de los tratamientos.....	143
- Análisis del coste-efectividad de los tratamientos .....	145
<b>OBJETIVO 2 .....</b>	<b>148</b>
<b>OBJETIVO 3 .....</b>	<b>151</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>154</b>
<b>OBJETIVO 1 (PRINCIPAL) .....</b>	<b>154</b>
Evaluación de la efectividad .....	154
Evaluación de la seguridad .....	160
Análisis económico .....	164
<b>OBJETIVO 2 .....</b>	<b>168</b>
<b>OBJETIVO 3 .....</b>	<b>170</b>
<b>LIMITACIONES .....</b>	<b>171</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>174</b>
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>175</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>178</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ASHP	American Society of Health-System Pharmacist
AVAC	Años de vida ajustados a calidad
CCAA	Comunidades Autónomas
CCC	Cáncer de cabeza y cuello
CCRm	Cáncer colorrectal metastásico
CE	Coste-efectividad incremental
CFT	Comisión de Farmacia y Terapéutica
CIS	Carcinoma in situ
CMm	Cáncer de mama metastásico
CMp	Cáncer de mama precoz
CPnM	Cáncer de pulmón no microcítico
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CURMP	Comisión de uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
EA	Efecto Adverso
EE	Enfermedad Estable
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
FOLFOX	Ácido folínico + fluorouracilo + oxaliplatino
GENESIS	Grupo de Evaluación de Novedades, estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos
GFT	Guía Farmacoterapéutica
HCAB	Hospital de Cabueñes

HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IC	Intervalo de confianza
LGMPS	Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
MADRE	Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos
MM	Mieloma múltiple
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
OMS	Organización Mundial de la Salud
PE	Progresión de Enfermedad
PS	Performance status
RC	Respuesta Completa
RCC	Respuesta casi completa
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RMN	Resonancia magnética nuclear
RP	Respuesta Parcial
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNS	Sistema Nacional de Salud
TAC	Tomografía axial computerizada
THC	Carboplatino + docetaxel + trastuzumab
TPE	Tiempo hasta progresión de enfermedad
VEGF	Vascular Endotelial Growth Factor
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
XELOX	Capecitabina + oxaliplatino

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group .....	63
Tabla 2. Escala de estado funcional según el Índice de Karnofsky .....	63
Tabla 3. Relación del estado funcional según la escala ECOG y el Índice de Karnofsky .....	64
Tabla 4. Esquema de cálculo de indicadores de cumplimiento de criterios de uso por cada fármaco- indicación .....	98
Tabla 5. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio .....	118
Tabla 6. Análisis multivariante de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico .....	126
Tabla 7. Análisis multivariante de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico .....	127
Tabla 8. Análisis multivariante de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico .....	127
Tabla 9. Análisis multivariante de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico .....	127
Tabla 10. Análisis multivariante de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico .....	128
Tabla 11. Porcentaje de EA por órganos para cada fármaco-patología .....	130
Tabla 12. Porcentaje de Efectos adversos sobre el total de pacientes de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico.....	131
Tabla 13. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico.....	132
Tabla 14. Porcentaje de Efectos adversos sobre el total de pacientes de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico .....	132
Tabla 15. Porcentaje de Efectos adversos sobre el total de pacientes de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico .....	133
Tabla 16. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico .....	134
Tabla 17. Porcentaje de efectos adversos sobre el total de pacientes de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico .....	135
Tabla 18. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico.....	136
Tabla 19. Porcentaje de efectos adversos sobre el total de pacientes de cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello.....	136
Tabla 20. Porcentaje de efectos adversos sobre el total de pacientes de trastuzumab en Cáncer de mama precoz .....	137
Tabla 21. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de trastuzumab en Cáncer de mama precoz .....	138



Tabla 22. Porcentaje de efectos adversos sobre el total de pacientes de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico .....	139
Tabla 23. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico .....	140
Tabla 24. Porcentaje de EA sobre el total de pacientes de bortezomib en Mieloma múltiple .....	140
Tabla 25. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de bortezomib en Mieloma múltiple .....	142
Tabla 26. Coste medio de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico.....	143
Tabla 27. Coste medio de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico.....	143
Tabla 28. Coste medio de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico .....	143
Tabla 29. Coste medio de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico .....	144
Tabla 30. Coste medio de cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello .....	144
Tabla 31. Coste medio de trastuzumab en Cáncer de mama precoz .....	144
Tabla 32. Coste medio de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico.....	144
Tabla 33. Coste medio de bortezomib en Mieloma múltiple .....	145
Tabla 34. Coste-efectividad según cumplimiento de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico .	145
Tabla 35. Coste-efectividad de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico .....	145
Tabla 36. Coste-efectividad según cumplimiento de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico .....	145
Tabla 37. Coste-efectividad de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico .....	146
Tabla 38. Coste-efectividad de cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello .....	146
Tabla 39. Coste-efectividad según cumplimiento de trastuzumab en Cáncer de mama precoz .....	146
Tabla 40. Coste-efectividad según cumplimiento de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico .....	146
Tabla 41. Coste-efectividad de bortezomib según cumplimiento en Mieloma múltiple .....	147
Tabla 42. Medicamentos solicitados para la inclusión en la Guía Farmacoterapéutica .....	151

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Impreso de registro de toxicidad por quimioterapia del Servicio de Oncología Médica del Hospital de Cabueñes .....	84
Figura 2. Impreso para solicitud de inclusión de medicamentos en la Guía Farmacoterapéutica .....	106
Figura 3. Modelo MADRE para la realización de informes de evaluación de medicamentos .....	107
Figura 4. Impreso de prescripción de medicamentos oncológicos .....	109
Figura 5. Impreso de prescripción de medicamentos oncohematológicos.....	110
Figura 6. Base de datos para la transcripción, preparación y administración de medicamentos oncohematológicos Oncofarm® .....	111
Figura 7. Hoja de recogida de datos de los pacientes incluíds en el estudio .....	113
Figura 8. Curva de Kaplan Meier de Supervivencia Global de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico .....	120
Figura 9. Curva de Kaplan Meier de Supervivencia Libre de Progresión de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico .....	121
Figura 10. Curva de Kaplan Meier de Supervivencia Global de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico. ....	122
Figura 11 Curva de Kaplan Meier de Duración de control locorregional de cetuximab en CCC. ....	123
Figura 12. Curva de Kaplan Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad de trastuzumab en Cáncer de mama precoz .....	124
Figura 13. Curva de Kaplan Meier Tiempo hasta progresión de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico .....	125
Figura 14. Porcentaje de efectos adversos que suponen reducción, retardo y suspensión del tratamiento .....	129
Figura 15. Toxicidad de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico por órganos y grados de gravedad .....	132
Figura 16. Toxicidad de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico por órganos y grados de gravedad .....	133
Figura 17. Toxicidad de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico por órganos y grado de gravedad .....	134
Figura 18. Toxicidad de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico por órganos y grados de gravedad .....	136
Figura 19. Toxicidad de cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello por órganos y grado de gravedad.....	137
Figura 20. Toxicidad de trastuzumab en Cáncer de mama precoz por órganos y grados de gravedad ...	138

Figura 21. Toxicidad de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico por órganos y grados de gravedad ..... 140

Figura 22. Toxicidad de bortezomib en Mieloma múltiple por órganos y grados de gravedad ..... 142

Figura 23. Grado de cumplimiento de los criterios de uso de los fármacos oncológicos..... 150

## COMUNICACIONES

Los resultados de la tesis han sido parcialmente publicados como artículo original en la revista *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Además, el resultado de la estancia en un centro extranjero para la obtención de mención Internacional ha sido también publicado como artículo original en la revista *European Journal of Cancer*:

Lozano-Blázquez A, Calvo-Pita C, Carbajales-Álvarez M, Suárez-Gil P, Martínez-Martínez F, Calleja-Hernández MÁ. Drug assessment by a Pharmacy and Therapeutics committee: from drug selection criteria to use in clinical practice. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 527–535. Factor de Impacto 1,343 Q3

Lozano-Blázquez A, Rickson R, Fraga-Fuentes MD, Martínez-Martínez F, Calleja-Hernández MÁ. Differences in cancer drug assessment between Spain and the United Kingdom. *Eur J Cancer*. En prensa. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.022. Factor de Impacto 5,417 Q1

## **RESUMEN**

## RESUMEN

La incorporación permanente de nuevos medicamentos constituye un factor de aumento importante de los costes de la asistencia sanitaria. La política de registro de medicamentos en la Unión Europea no permite evaluar los nuevos medicamentos en el contexto del resto de las alternativas existentes, ni tiene en cuenta criterios de coste-efectividad. Esta función de selección de medicamentos corresponde en los Hospitales a las Comisiones de Farmacia y Terapéutica. Dentro de todos los fármacos evaluados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, tienen especial importancia los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer, por el coste que suponen y el valor añadido con respecto a las alternativas existentes, en términos de eficacia (medida en términos de supervivencia o calidad de vida) a veces muy discutible.

## OBJETIVOS

Evaluar la relación entre el cumplimiento de los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes y los resultados en salud y económicos de los fármacos oncohematológicos que se incluyen en la Guía Farmacoterapéutica. Evaluar el grado de adecuación de estos fármacos introducidos a los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Describir la evolución de la selección de nuevos medicamentos por parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes.

## MATERIAL Y METODO

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo de una cohorte de pacientes y de los medicamentos evaluados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

El periodo de estudio comprende del 1 de mayo de 2007 al 30 de abril de 2010, donde se incluyen todos los pacientes que inician tratamiento con los fármacos bevacizumab, cetuximab, trastuzumab y bortezomib, desde que cada uno es aprobado por la

Comisión de Farmacia y Terapéutica, con un periodo de seguimiento que finaliza el 30 de abril de 2011.

Se estudia la adecuación de las prescripciones a los criterios de uso aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica a través del análisis de la concordancia entre las condiciones reales en las que se usa cada fármaco y los criterios de uso de la Comisión de Farmacia y Terapéutica en cuanto al diagnóstico, estadio de la enfermedad, esperanza de vida, esquema de tratamiento, línea de tratamiento, tratamientos previo, dosis, frecuencia y número de ciclos. Para cada uno de los diagnósticos se construye un indicador con las variables donde todas puntúan con el mismo peso, medido en una escala de 0-10. Se valora el impacto clínico, midiendo la efectividad, para lo que se calcula en cada fármaco-patología la variable principal del ensayo clínico pivotal, y la seguridad, registrando la aparición de reacciones adversas, el tipo y el grado de toxicidad. Se calculan los costes por fármaco evaluado, el coste medio por ciclo y el coste medio del tratamiento por paciente. Se calcula el coste-efectividad. Se compara para cada fármaco y patología todas estas variables entre el grupo de pacientes que cumplieron todos los criterios de uso y los que no los cumplieron.

En cuanto a la selección de medicamentos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica se investiga el número de fármacos evaluados/año, el número de fármacos incluidos sin restricción, el número de fármacos incluidos con criterios de uso y el número de fármacos no incluidos.

## **RESULTADOS**

En el periodo de estudio se incluyeron 272 pacientes en 293 episodios. En los dos fármacos-patología donde la muestra era más grande, bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico y bevacizumab en cáncer de pulmón no microcítico, la efectividad era mayor en pacientes que cumplen los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica que en los que no lo cumplen. En el 87% de los pacientes se produce alguna reacción adversa, pero en ninguno de los fármacos evaluados se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que cumplieron criterios de uso y los que no cumplieron. Únicamente para

bevacizumab en cáncer de pulmón no microcítico, el tratamiento de los pacientes cumplidores resultaban mas económico, sin embargo los fármacos eran mas coste-eficientes en bevacizumab en cáncer colorrectal, bevacizumab en cáncer de pulmón y trastuzumab en cáncer de mama precoz.

Durante el periodo de estudio se solicitaron la inclusión de 40 fármacos de los cuales se incluyeron 32 (80%). Se establecieron criterios de uso para 28 (87,5%) de los incluidos. Bevacizumab para cáncer colorrectal metastásico obtuvo un valor medio del indicador de cumplimiento del 83%, de 100% en cáncer de mama metastásico y de 83% en cáncer de pulmón no microcítico. Cetuximab en cáncer colorrectal 62% y en cáncer de cabeza y cuello 50%. Trastuzumab 95,1% en cáncer de mama precoz y 82,4% en el metastásico. Bortezomib 63,7% en mleloma múltiple.

## **CONCLUSIONES**

En bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico y bevacizumab en cáncer de pulmón no microcítico, el coste-efectividad es menor en los pacientes que cumplen los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, confirmando la hipótesis planteada que el establecimiento de criterios de uso en la inclusión de nuevos fármacos reporta beneficios clínicos en el paciente y económicos en la institución. El grado de cumplimiento de los criterios de uso para estos fármacos oncológicos es alto. La funciones de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica tienen que evolucionar para llevar a cabo labores mas innovadoras, como la monitorización de las condiciones de uso de los medicamentos.



## **ABSTRACT**

The ongoing inclusion of new medications is a key factor explaining the increase in healthcare spending; however, new medications do not always result in better health outcomes, as very few actually offer significant advantages over existing therapies in terms of efficacy and safety. In the European Union, the procedure for authorizing the sale of new drugs does not require a comparison with standard treatments or include a review of a drug's cost-effectiveness. Drug used in hospitals are assessed and selected by Pharmacy and Therapeutics committees. Of all the drugs assessed by Pharmacy and Therapeutics committees, cancer drugs are particularly important because of their budgetary impact and the sometimes arguable added value with respect to existing alternatives, which is measured in terms of improved rates of survival or quality of life.

## **OBJECTIVES**

The aims of this study were to evaluate the connection between the criteria for use and the outcomes in terms of health and economics of drugs selected by the Pharmacy and Therapeutics committee. To assess the degree to which the cancer drugs included in the hospital's formulary were used in accordance with the criteria for use set out by the Pharmacy and Therapeutics committee (compliance). To analyse the selection of new drugs by the Pharmacy and Therapeutics committee of Cabueñes Hospital.

## **MATERIAL AND METHOD**

Retrospective observational longitudinal study of a cohort of patients and drugs assessed by the Pharmacy and Therapeutics committee

The study was carried out between 1 May 2007 and 30 April 2010. It included all patients who were treated with bevacizumab, cetuximab, trastuzumab and bortezomib and their use was assessed from the moment each one was approved by the PTC, with a follow-up through 31 April 2011.

In order to assess the degree to which prescriptions complied with the criteria for use stipulated by the Pharmacy and Therapeutics committee, the real conditions under which each drug was being used were compared with the Pharmacy and Therapeutics committee's criteria for use. Compliance was analysed based on a series of different variables for each drug: diagnosis, stage of the disease, life expectancy, treatment regimen, line of treatment, previous treatments, doses, frequency and number of cycles. For each of the four drugs and for each of the clinical indications, a score was calculated using previous criteria-for-use variables. Each criterion had the same weighting and ranged from 0 to 10. Clinical impact is assessed in terms of effectiveness, calculating in each drug-pathology the primary end point in the pivotal clinical trial, and security, listing the incidence of adverse reactions, the type and degree of toxicity. Costs are calculated for each drug evaluated, the medium cost per cycle and the medium cost of treatment per patient. The cost-effectiveness is estimated. For each drug and pathology all these variables are compared between the group of patients who met all the criteria for use and those that did not comply.

The following variables were collected in order to evaluate the Pharmacy and Therapeutics committee's selection activities: number of drugs assessed/year, number of drugs included in any of these settings: without restrictions, with criteria for use and not included in formulary. These drugs were also analysed by therapeutic group.

## **RESULTS**

Between May 2007 and April 2010, 272 patients in 293 episodes were included. For the two drugs where the sample was larger, bevacizumab in metastatic colorectal cancer and bevacizumab in non-small lung cell cancer, effectiveness was greater in patients who meet the criteria of use established by the Pharmacy and Therapeutics committee than in those who do not comply. Adverse reactions appear in 87% of patients, but in none of the drugs evaluated were found statistically significant differences between the group of patients who met criteria for use and which failed. Only for bevacizumab in non-small cell lung cancer treatment of compliant patients

were more economical, however the drugs were more cost-efficient in bevacizumab in lung cancer, bevacizumab colorectal cancer, and trastuzumab in early breast cancer.

The Pharmacy and Therapeutics committee received requests for inclusion of 40 drugs, of which 32 were included in the hospital formulary (80.0%). Criteria for use were established for 28 (87.5%) of the drugs included. 293 patients were treated with the 4 cancer drugs in 8 different therapeutic indications. The average prescription compliance scores were as follows: bevacizumab: 83% for metastatic colorectal cancer, 100% for metastatic breast cancer and 82.3% for non-small cell lung cancer; cetuximab: 62.0% for colorectal cancer and 50% for head and neck cancer; trastuzumab: 95.1% for early breast cancer and 82.4% for metastatic breast cancer; and bortezomib: 63.7% for multiple myeloma.

## **CONCLUSIONS**

For bevacizumab in metastatic colorectal cancer and bevacizumab in non-small cell lung cancer, the ratio cost-effectiveness is lower in patients who meet the criteria for use set out by the Pharmacy and Therapeutics committee, confirming the hypothesis that establishing criteria for use in the inclusion of new drugs reports clinical benefits in the patient and economic benefits for the institution. The degree of compliance with criteria for use of cancer drugs was high. Pharmacy and Therapeutic committee functions need to be changed so that they carry out more innovative tasks such as monitoring conditions for drug use.



## **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

La incorporación permanente de nuevos medicamentos constituye un factor de aumento importante del gasto sanitaria<sup>1</sup> que no siempre se traduce en mejores resultados en salud<sup>2</sup>, ya que sólo un número muy reducido de los medicamentos nuevos aportan ventajas significativas en eficacia o seguridad sobre los disponibles hasta el momento. Como muestra de esta situación, la revista independiente francesa de evaluación de medicamentos *Prescrire* señala que en los últimos 5 años evaluados solo se ha comercializado un fármaco que pueda considerarse un gran avance y que en 2014 sólo tres se podrían considerar como una aportación relevante y cinco como fármacos que ofrecían alguna ventaja, de un total de 87 fármacos evaluados<sup>3</sup>.

Por otra parte, el procedimiento de autorización de comercialización de medicamentos en la Unión Europea no compara los nuevos medicamentos con los tratamientos de referencia, con lo que cada nuevo fármaco comercializado solo tiene que demostrar que su balance beneficio/riesgo poblacional es favorable. Tampoco se realizan estudios de coste–efectividad ni se posiciona al fármaco en terapéutica<sup>4</sup>. Esto resulta en un mercado lleno de fármacos “me-too” (similares). Los hospitales, por tanto deben realizar un esfuerzo considerable en el proceso de selección de nuevos fármacos. Esta función corresponde a las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT)<sup>5,6</sup>.

En los últimos años, las innovaciones en el campo farmacéutico se están produciendo de forma acelerada, con un aumento en la disponibilidad de nuevos medicamentos para los pacientes y profesionales sanitarios. Esta incorporación constante obliga en muchas ocasiones a tomar decisiones difíciles: por un lado la posibilidad de obtener mayores beneficios terapéuticos en muchas patologías, aunque por otro, el balance entre riesgos y beneficios no siempre está bien fundamentado científicamente y el resultado de este equilibrio debe contrastarse con los costes que implican<sup>7</sup>.

Los determinantes de la cantidad y calidad de consumo de medicamentos en una comunidad son la oferta de medicamentos disponible, la estructura y las prioridades del sistema de salud y la promoción e información de medicamentos. Por ello, la selección y evaluación de medicamentos constituye una de las herramientas principales de la política de medicamentos en los distintos niveles asistenciales. Su objetivo es conocer el valor terapéutico real del medicamento basándose en los ensayos clínicos disponibles, e informar a los profesionales sanitarios, de forma imparcial e independiente, de las ventajas e inconvenientes de estas novedades en comparación con los tratamientos ya existentes<sup>8</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la selección de medicamentos como “un proceso continuo, multidisciplinar y participativo, que pretende asegurar el acceso a los fármacos necesarios en un determinado nivel del sistema sanitario teniendo en cuenta criterios de eficacia, calidad, seguridad y coste, favoreciendo de esta manera el uso racional de los mismos”<sup>9</sup>.

## LA SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS

Desde que se inicia el proceso de solicitud de autorización de un nuevo medicamento hasta que llega al paciente tienen que realizarse una serie de pasos sucesivos donde participan distintos organismos que toman decisiones, de forma que se asegure que el medicamento que va a usar el paciente cumple criterios de eficacia, seguridad, coste y conveniencia<sup>10</sup>.

Los organismos implicados en este proceso se pueden clasificar en cuatro niveles<sup>11</sup>:

- 1- Agencias de Evaluación de Medicamentos (Agencias reguladoras).
- 2- Ministerio de Sanidad.
- 3- Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas (CCAA) y Servicios de Salud.
- 4- Instituciones sanitarias de las áreas asistenciales.

### AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS

Ningún medicamento puede comercializarse en España sin la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o de la European Medicines Agency (EMA). La autorización de comercialización se concede en base a criterios científicos sobre la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento de que se trate. Desde hace años, existen criterios técnicos comunes en la Unión Europea para la evaluación y autorización de los medicamentos. Ello permite que existan procedimientos de autorización de ámbito europeo y que los medicamentos puedan optar bien a una autorización en un país determinado (procedimiento nacional), con validez solo para ese país, o a una autorización válida para más países dentro de la Unión Europea (procedimiento descentralizado y reconocimiento mutuo), o bien para todos los países de la Unión Europea (procedimiento centralizado), aumentando la eficacia y eficiencia de la red de agencias europeas de medicamentos.



De las aproximadamente 1.800 nuevas autorizaciones anuales de medicamentos en España, cerca del 55% siguen el procedimiento nacional, algo más del 33% los procedimientos descentralizados o de reconocimiento mutuo y en torno al 12% el procedimiento centralizado<sup>12</sup>.

Es importante conocer que en la EMA y en las agencias nacionales:

1. La legislación de la Unión Europea establece que los fármacos deben ser evaluados por las Agencias reguladoras por su calidad, eficacia y seguridad, pero no se consideran estos criterios en comparación con los medicamentos ya disponibles, sino que se estudian como si hubiera un vacío terapéutico absoluto. En muchas ocasiones las evidencias se basan en ensayos clínicos en que el nuevo fármaco se compara con placebo o con otro fármaco que no es el estándar de tratamiento. De hecho se evalúa el beneficio/riesgo poblacional y es suficiente que se demuestre una relación favorable. Así, un fármaco puede ser autorizado aunque acabe siendo menos eficaz o seguro que los existentes. La EMA lo justifica indicando que el propósito de aprobar su comercialización no es determinar la práctica clínica y que no hay límite al número de fármacos que pueden ser aprobadas para una indicación terapéutica siempre que el balance beneficio-riesgo sea favorable<sup>13,14</sup>.

2. Análogamente, la ficha técnica del nuevo medicamento, está escrita como si no hubiera alternativas terapéuticas.

3. La EMA depende fundamentalmente de las aportaciones económicas que realiza la propia industria. En el año 2010, el 80 % de su presupuesto anual fue proporcionado por las compañías farmacéuticas<sup>1</sup>.

4. La ficha técnica y el informe de evaluación de los medicamentos aprobados se incluyen en los informes European Public Assessment Report (EPAR) que son publicados y accesibles en internet.

La Directiva 2004/27/CE de 30 de abril de 2004<sup>15</sup> y el Reglamento 726/2004 de 31 de marzo de 2004<sup>16</sup>, modificaron el funcionamiento de las agencias evaluadoras, tanto europea como nacionales, y entraron en vigor en sus aspectos más importantes a lo largo del año 2005. Estas disposiciones adoptan decisiones que mejoran algunos de estos puntos conflictivos, sin embargo todavía subsiste la posibilidad de que los nuevos fármacos aprobados en Europa sean en realidad menos eficaces y/o seguros que las alternativas disponibles, y no se ha aplicado dicha legislación en todas sus posibilidades.

Entre las disposiciones del año 2004 destacan:

1-Mayor transparencia de las Agencias del Medicamento (tanto de la EMA como de las agencias nacionales). Obliga a las agencias a hacer públicos sus reglamentos internos, los órdenes del día, los informes de las reuniones, los detalles de las votaciones y los informes de evaluación de medicamentos. En el caso de la agencia europea también se define que se deben hacer públicos todos los documentos que motivan las decisiones. Habrá pues una mayor transparencia del motivo de autorización o de denegación de comercialización de un nuevo medicamento, tanto en el ámbito europeo como nacional.

2-Mayor transparencia sobre conflictos de intereses de los miembros del consejo y comisiones de las Agencias, con declaración pública de intereses particulares.

3-Evaluación de medicamentos y “valor terapéutico añadido”. La comparación del medicamento a evaluar con las alternativas terapéuticas disponibles, se debería tener en cuenta para las nuevas indicaciones de un medicamento con patente a punto de caducar y para justificar la prolongación de la misma, aunque sigue sin ser obligatoria para la comercialización de un nuevo medicamento.

4-Ampliación del número de medicamentos que deben evaluarse obligatoriamente de forma centralizada. Además de los medicamentos obtenidos por biotecnología, desde el 20 de noviembre de 2005 es obligatorio para medicamentos huérfanos y para aquellos destinados a las siguientes patologías: Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, enfermedades neurodegenerativas y diabetes. A partir del 20 de mayo de 2008, también es obligatorio para los destinados a enfermedades auto-inmunes y otras disfunciones inmunitarias, así como también para los destinados al tratamiento de enfermedades víricas.

5-Reevaluación obligatoria de la autorización de comercialización a los 5 años.

6-Bases normativas para hacer públicos los registros de ensayos clínicos, bases de datos de medicamentos y efectos indeseables, razón de las decisiones, etc.

La transposición efectiva en los estados miembros de la UE de la Directiva 2004/27/CE entró en vigor el 30 de octubre de 2005, y el Reglamento 726/2004 el 20 de noviembre de 2005.

Sin embargo en la actualidad, la EMA todavía no publica si el medicamento ha sido aprobado o no por mayoría, ni las razones o información aportada por los expertos que han votado en contra. No se conocen los informes iniciales ni las aportaciones o réplicas a los mismos aportados por el fabricante, ni se tiene acceso a la información original aportada por el mismo. En este sentido, la agencia americana Food and Drug Administration (FDA), presenta mayor transparencia que la EMA en aspectos muy significativos<sup>17</sup>.

En octubre de 2014, La EMA hizo pública la nueva regulación que obliga a las compañías farmacéuticas que soliciten autorización de comercialización para un nuevo medicamento, extensión de indicación de uno ya existente o nueva indicación por el

procedimiento centralizado europeo a hacer públicos todos los resultados de sus ensayos clínicos<sup>18</sup>.

### **MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD**

Una vez autorizado y registrado un medicamento, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios decidirá, con carácter previo a su puesta en el mercado, la inclusión o no del mismo en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (SNS). En caso de inclusión se decidirá también la modalidad de dicha inclusión (LGMPS)<sup>19</sup>.

Hasta este momento el precio del medicamento se establece basándose en la documentación aportada por la compañía farmacéutica, según un baremo de márgenes comerciales y de costes de producción e investigación. En los últimos años, la mayor parte de los nuevos medicamentos se comercializan a precios muy elevados, y ello es una de las causas de incremento del gasto por medicamentos dentro del presupuesto sanitario.

En nuestro país la mayor parte de los medicamentos son financiados total o parcialmente por el sistema público de salud. De hecho, salvo en contadas excepciones, el registro del medicamento y su inclusión como medicamento financiado son simultáneos. Las decisiones en política farmacéutica de los medicamentos en España se han adoptado mayoritariamente sobre la base de los datos de eficacia, tolerabilidad y seguridad obtenidos durante la fase de investigación clínica prerregistro, diseñada para obtener su aprobación por parte de la Agencias reguladoras, y los costes de adquisición de los mismos. Esta estrategia presenta unas limitaciones importantes, derivadas de no tener en cuenta otros aspectos primordiales relacionados con los medicamentos, como su efectividad en la práctica médica diaria, su eficiencia en el mundo real, cómo afectan a la calidad de vida de los pacientes o el grado de cumplimiento y persistencia de estos, que se engloban bajo el epígrafe de

valor añadido o utilidad terapéutica, matices clave que deben contemplarse si se quiere evaluar correctamente los medicamentos y se pretende su uso racional y eficiente<sup>20</sup>

El Plan Estratégico de Política Farmacéutica para los años 2005-2009, del Ministerio de Sanidad y Consumo, de 30 de noviembre de 2004<sup>21</sup>, establece diferentes medidas para mejorar tanto las necesidades informativas y de coordinación, como las condiciones de financiación de los nuevos medicamentos. La mayoría de estas medidas están contempladas en la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios<sup>19</sup>, por la que también se ha incorporado a nuestro ordenamiento jurídico la Directiva 2004/27/CE y se asegura la armonización de nuestra normativa con el Reglamento 726/2004.

Entre las medidas contempladas, se encuentran:

- En el ámbito de la Agencia Española del Medicamento:

a-Creación del “Comité Técnico de Información”.

b-Creación del “Comité de Evaluación de la Utilidad Terapéutica de los nuevos fármacos”, con una red de colaboradores externos, propuestos por cada Comunidad Autónoma.

c-Aprobación de un código ético.

- Fijación del precio de los medicamentos:

a-Clasificación de los nuevos medicamentos en función de su relevancia terapéutica, y fijación de los precios de los medicamentos de forma acorde a dicha clasificación.

b-Los fármacos catalogados como innovación excepcional o de interés terapéutico relevante serán financiados automáticamente. Los fármacos que no supongan ninguna aportación se incluirán en la financiación con un precio similar o menor que el del medicamento de referencia.

- Información y promoción de medicamentos:

a-Edición de un vademécum de medicamentos con la colaboración de organizaciones profesionales y sociedades científicas para ofrecer a los profesionales una información objetiva y actualizada.

b-Se propondrá un plan para la formación de los médicos en el uso racional de los medicamentos.

- Calidad de la prescripción médica:

a-Creación de un sistema de información sobre medicamentos basado en la evidencia científica.

b-Implantación un plan de acciones formativas en materia de innovaciones terapéuticas y medicamentos genéricos.

Sin embargo hasta el momento la mayor parte de los puntos mencionado no se han desarrollado y por tanto no han tenido consecuencias prácticas.

En el Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto<sup>22</sup>, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011, se establece que la inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de

Salud se posibilita mediante la financiación selectiva y no indiscriminada teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y concretamente los siguientes:

- a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.
- b) Necesidades específicas de ciertos colectivos.
- c) Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.
- d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica, e impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud.
- e) Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento.
- f) Grado de innovación del medicamento.

El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, para asegurar el uso racional de los medicamentos podrá someter, de oficio o a solicitud de las Comunidades Autónomas interesadas, a reservas singulares las condiciones específicas de prescripción, dispensación y financiación de los mismos en el Sistema Nacional de Salud.

En este Real Decreto-Ley se establece también que ateniéndose a la Directiva Europea 89/105/CEE<sup>23</sup> sobre transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano, corresponde a la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, adscrita al MSSI, fijar, motivadamente y conforme a criterios objetivos, el precio industrial máximo para los medicamentos y productos

sanitarios que van a ser incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, con cargo a fondos públicos.

Por otro lado, se regula la creación del Comité Coste-Efectividad de los medicamentos y Productos Sanitarios:

La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos tendrá en consideración los informes de evaluación que elabore la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como los informes que pueda elaborar el Comité de Coste-Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Dicho Comité, presidido por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, estará integrado por expertos designados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta de las Comunidades Autónomas, de las Mutualidades de funcionarios y del Ministerio. Las reglas de organización y funcionamiento del citado Comité serán establecidas por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En los dos últimos 2 años, como novedades en la reglamentación, se han introducido primero que exista una homogeneidad en precio y en condiciones de financiación para todo el territorio nacional y segundo nuevos criterios de financiación a través de los artículos 89 y 89 bis de la Ley 29/2006, como son el análisis coste-efectividad en medicamentos y el impacto presupuestario y el grado de innovación, todo ello atendiendo a la sostenibilidad del sistema:

El Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril<sup>24</sup>, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones especifica que para la decisión de financiación de nuevos medicamentos, además del correspondiente análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario, establece que se tendrá en cuenta el componente de innovación, para avances terapéuticos indiscutibles por modificar el curso de la enfermedad o mejorar el curso



de la misma, el pronóstico y el resultado terapéutico de la intervención y su contribución a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud si, para un mismo resultado en salud, contribuye positivamente al Producto Interior Bruto.

En 2013 se estableció un marco de trabajo conjunto en el Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico, entre la Dirección General de Cartera Básica de Servicios de Sistema Nacional de Salud, las CCAA y la AEMPS para la realización de informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos de uso humano, que han de servir como una de las bases para la financiación selectiva y, en su caso, fijación del precios de los mismos y también como referencia para cualquier actuación relacionada con la adquisición y promoción del uso racional de los mismos<sup>25</sup>.

## **CONSEJERÍAS DE SANIDAD DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y SERVICIOS DE SALUD**

La descentralización del Sistema Nacional de Salud se completó en 2002 con la transferencia a las 10 CCAA que formaban parte del Instituto Nacional de la Salud. Desde ese momento todas las CCAA tuvieron autonomía sanitaria y competencia en materia sanitaria. En 2003 se aprobó la Ley de Cohesión y Calidad del SNS<sup>26</sup>. Esta ley establece acciones de coordinación y cooperación entre las Administraciones públicas sanitarias como medio para asegurar a los ciudadanos el derecho a la protección de la salud y garantizar la equidad, la calidad y la participación social en el SNS. La Ley de Cohesión y Calidad determina que las CCAA, en el ámbito de sus competencias, son las encargadas de aprobar sus respectivas carteras de servicios, las cuales deben incluir como mínimo las indicadas por el SNS.

Por tanto, las CCAA incluyen en sus presupuestos el gasto de medicamentos y gestionan los recursos disponibles. Las Consejerías de Salud son las encargadas de la distribución y adjudicación del presupuesto, y, junto con los organismos responsables de la gestión del sistema sanitario público de cada CCAA, mantienen sistemas de

información y seguimiento de la prescripción, y toman iniciativas para gestionar y racionalizar el uso de los medicamentos.

En la mayoría de CCAA se dispone de centros de referencia dedicados a la evaluación de nuevos fármacos, en los que se define el grado de innovación terapéutica aportado. Estos centros de documentación e información publican boletines e informes orientados preferentemente a atención primaria. También aplican programas de calidad de la prescripción que se basan en establecer indicadores que incentivan el que se usen fármacos con eficacia bien documentada, buen perfil de seguridad y evitando asociaciones irracionales de principios activos, así como promoviendo el uso de especialidades genéricas.

Sin embargo, el hecho de tener poca capacidad de decisión sobre los dos niveles anteriores (autorización, financiación y condiciones de prescripción), dificulta el que las CCAA puedan implantar de forma eficaz una política de medicamentos con criterios de racionalidad y eficiencia.

En la actualidad las CCAA están creando estructuras y normativas para la regulación de los procesos de evaluación de medicamentos en los hospitales y a nivel regional, aspecto que se ha intensificado en estos últimos años, con la publicación de nuevas normativas.

En el ámbito de estudio, la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias el Decreto 163/2012 crea la Comisión del Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (CURMP)<sup>27</sup>. La finalidad de la CURMP es la de impulsar las medidas tendentes a una mejor utilización y prescripción de medicamentos y productos sanitarios con el objetivo de promover una prestación farmacéutica con criterios de eficacia, efectividad, seguridad, eficiencia y coordinada en los distintos ámbitos de la atención sanitaria del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Pretende mayores niveles de transparencia en la toma de decisiones, garantizar la equidad en el acceso

de los pacientes a los tratamientos y contribuir a la sostenibilidad del Sistema Sanitario Público del Principado de Asturias.

Entre otras funciones, la CURMP se encarga del estudio, análisis y valoración del posicionamiento terapéutico de las propuestas de incorporación de nuevos medicamentos en la Guía Farmacoterapéutica de los Centros Sanitarios dependientes del Servicio de Salud del Principado de Asturias.

### **INSTITUCIONES SANITARIAS DE LAS ÁREAS ASISTENCIALES**

La información aportada por las agencias reguladoras que autorizan la comercialización de medicamentos, fundamentalmente orientada a cumplir los requisitos para el registro de los mismos, es la mayor parte de las veces insuficiente e incompleta para definir el lugar en terapéutica. El resultado de este sistema de regulación es una oferta muy amplia de medicamentos que llega a los distintos niveles asistenciales. Sin embargo, esto no implica que el nuevo fármaco suponga una aportación relevante en la clínica, ni que el fármaco sea coste/ efectivo o que su perfil de seguridad a largo plazo esté establecido. El debate científico sobre riesgos, beneficios y valor terapéutico de un determinado medicamento debe realizarse según los criterios científicos establecidos por la comunidad internacional, mediante una evaluación metódica y transparente.

En general los tres niveles anteriores (Agencias reguladoras, Ministerio de Sanidad y Consejerías de Sanidad de las CCAA) funcionan de una forma relativamente independiente. Existe poca responsabilidad compartida y no se establecen mecanismos comunes que ayuden a racionalizar el uso de los medicamentos desde un punto de vista de efectividad, uso apropiado y eficiencia. Por todo ello, tanto los hospitales como atención primaria tienen un papel clave en la implantación y desarrollo de procesos de selección de medicamentos.

En los hospitales la evaluación y selección de nuevos fármacos a incluir en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del centro se lleva a cabo en el ámbito de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT), operativas desde hace años en la práctica totalidad de los hospitales españoles. La necesidad de inclusión se valora teniendo en cuenta la población atendida y el valor relativo del fármaco, y se incorporan también a la decisión criterios farmacoeconómicos y de eficiencia respecto a las alternativas terapéuticas disponibles<sup>28</sup>.

### **Comisiones de Farmacia y Terapéutica**

La Orden de 7 de julio de 1972, BOE de 19, del Reglamento General para el Régimen, Gobierno y Servicio de las Instituciones Sanitarias de la Seguridad Social<sup>29</sup>, en su artículo 20, dispone que una de las Comisiones Clínicas que debe constituirse obligatoriamente es la de Farmacia y Terapéutica. En su artículo 51.5 se recogen las funciones de esta Comisión:

- Colaborar en las propuestas de adquisición de medicamentos y de material de curas.
- Controlar los medicamentos almacenados, sugiriendo su dispensación a los distintos Servicios.
- Colaborar en la emisión de los informes necesarios, relacionados con esta Comisión.
- Cumplimentar y resolver las instrucciones de la Comisión Central de Farmacia.
- Asesorar a la Junta Facultativa, en unión con el Farmacéutico, en aquellos aspectos que sean competencia de esta Comisión.
- Elaborar estudios comparativos de consumo.

Esta Orden fue derogada posteriormente por el Real Decreto 521/1987, de 15 de abril, por el que se aprueba el Reglamento sobre Estructura, Organización y Funcionamiento de los Hospitales gestionados por el Instituto Nacional de la Salud<sup>30</sup>. El artículo 22.3 de este Real Decreto dispone que «en cualquier caso, deberán constituirse, como mínimo, las siguientes Comisiones Clínicas, que dependerán de la Comisión Central de Garantía de la Calidad» y entre estas comisiones se cita la de «Farmacia y Terapéutica», sin mencionar sus funciones.

El artículo 82.2.c de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios<sup>19</sup> dispone que será función de los Servicios de Farmacia de Hospital el formar parte de las comisiones hospitalarias, sin concretar que sea la CFT. Por otro lado, las funciones recogidas en la Ley de Ordenación Farmacéutica del Principado de Asturias<sup>31</sup> son idénticas a las citadas en la LGMPS.

La CFT, una de las comisiones clínicas hospitalarias de mayor relevancia, es un órgano de asesoramiento, consulta, coordinación e información relacionado con la política de medicamentos del hospital. Tiene como principal función la selección de medicamentos que conformarán la GFT del hospital. Su composición debe ser multidisciplinar, incluyendo médicos, farmacéuticos, personal de enfermería y de gestión, siendo conveniente que la elección de sus miembros no se base en criterios jerárquicos, sino en criterios de motivación y conocimientos en el campo de la terapéutica y de la utilización de medicamentos<sup>32</sup>. Una buena CFT debe ser activa y proactiva; necesita autoridad y recursos para tomar decisiones de la forma en que los medicamentos llegan a los prescriptores, y cómo estos medicamentos se deben usar, un proceso de implementación de decisiones, un mecanismo para recurrir las decisiones y para añadir excepciones para pacientes concretos, y una forma de auditar sus actividades<sup>33</sup>.

La CFT del Hospital de Cabueñes (HCAB) ha establecido que sus funciones son las siguientes:

1º) Actuar como principal asesor de la Dirección del Hospital, el equipo médico y de enfermería, en todos los temas relacionados con el uso de los medicamentos, incluidos aquellos en proceso de investigación clínica.

2º) Seleccionar los medicamentos a utilizar en el Hospital y mantener la Guía Farmacoterapéutica permanentemente actualizada proponiendo la inclusión y exclusión de medicamentos a la Comisión de Dirección.

3º) Dictar normas para la utilización y adquisición de medicamentos no incluidos en la GFT.

4º) Planificar y establecer un programa de Farmacovigilancia y servir de cauce para la comunicación de reacciones adversas a los medicamentos, así como de errores de medicación (prescripción, dispensación, administración), detectadas en el Hospital o dentro del área sanitaria V.

5º) Establecer y/o planificar programas educativos adecuados, en temas relacionados con el uso de los medicamentos.

6º) Promover una prescripción correcta de medicamentos.

7º) Asesorar al Servicio de Farmacia y colaborar con él en conseguir un control eficaz del medicamento en el Hospital, promoviendo y/o dirigiendo estudios de utilización de medicamentos y de revisión terapéutica.

8º) Promover en todos los servicios del Hospital la elaboración y aprobación de protocolos terapéuticos y/o guías de práctica clínica.

9º) La CFT deberá conocer todos los medicamentos que se incluyen en el uso compasivo o ensayos clínicos y asegurarse que cumplen la normativa vigente.

Por tanto, la selección de medicamentos en los hospitales corresponde por ley a las Comisiones de Farmacia y Terapéutica. La composición de las mismas, la organización funcional y fines difieren enormemente de unos centros a otros. Por otro lado los criterios de selección, aunque formalmente son básicamente los mismos en todos los hospitales (eficacia, seguridad y coste), la interpretación que se da a cada uno de ellos y la profundidad de la evaluación previa a la toma de decisiones, es posible que sea muy divergente entre distintos hospitales, a la luz de la variabilidad en la selección final de los medicamentos y en la utilización real de los medicamentos seleccionados entre unos centros y otros<sup>34,35</sup>.

La selección de medicamentos en los hospitales se caracteriza por los siguientes condicionantes:

- Adecuación a las características y servicios ofertados por el hospital y repercusión global sobre el presupuesto en Farmacia.
- Asimismo, la inclusión de un fármaco en la GFT de un hospital ejerce un poderoso efecto sobre su prescripción en consultas externas o en atención primaria. Una vez establecidos en la fase de hospitalización, la mayoría de tratamientos deben continuarse fuera del hospital<sup>36</sup>.

Por todo esto, existe una importante presión sobre las Comisiones hospitalarias de Farmacia y Terapéutica que hace sus decisiones cada vez más complejas y difíciles. Algunos de los factores que contribuyen a ello son:

1. Claro incremento de peticiones de incorporación de nuevos fármacos, especialmente en determinadas áreas de investigación y comercialización. Algunos

ejemplos son: proteínas recombinantes, fibrinolíticos e inhibidores de la agregación plaquetaria, nuevos anestésicos, nuevos antibióticos, antivirales, interferones, anticuerpos monoclonales, citostáticos en cáncer avanzado<sup>37</sup>, así como la pegilación, desarrollo de estereoisómeros, etc.

2. Los márgenes entre beneficios y riesgos de los nuevos fármacos se estrechan, mientras que aumenta considerablemente su impacto económico<sup>38</sup>. La mayoría de nuevos fármacos introducidos en los últimos años lo hacen a un precio considerablemente superior que los ya existentes en el mercado. Esto hace que la mayor parte del incremento del gasto farmacéutico pueda atribuirse a los nuevos productos<sup>39</sup>. Según datos de la consultoría IMS el gasto farmacéutico hospitalario supuso en 2014 un 41,2% del gasto farmacéutico total, situándose en 6.433 millones de euros, frente a los 3.744 millones de euros de 2006<sup>40</sup>.
3. Dificultad de clínicos y gestores para disponer de información objetiva, completa y actualizada. A consecuencia del crecimiento de las publicaciones científicas y el enorme volumen existente, las comisiones se enfrentan a un gran problema para localizar y discernir la información relevante. Dado que esta información procede en gran parte de la industria farmacéutica, se añade la dificultad para interpretarla y valorarla en términos su validez científica y de las pruebas que aportan y de su aplicación a las condiciones de un centro concreto<sup>41</sup>.
4. Las comisiones deben evaluar los nuevos fármacos cuando aún existe poca experiencia con el producto. Los ensayos clínicos pivotaes no suelen diseñarse para detectar efectos adversos de baja incidencia y no es infrecuente que queden al margen los pacientes de mayor edad, más graves y pluripatológicos.

Por todo ello, es necesario utilizar herramientas de trabajo normalizadas como guías de solicitud, informes de evaluación y protocolos de trabajo. También, evaluar la



validez de estas herramientas, su nivel de implantación y de cumplimentación, así como la calidad de sus productos.

Una GFT es una lista de medicamentos e información relacionada que esta actualizándose continuamente, y que representa el juicio clínico de médicos, farmacéuticos y otros expertos en el diagnóstico, profilaxis o tratamiento de una enfermedad y en promoción de la salud. Incluye una lista de medicamentos, productos relacionados con los medicamentos, políticas de uso de medicamentos, información auxiliar sobre medicamentos, herramientas para la toma de decisiones y guías de práctica de la organización<sup>42</sup>.

Inicialmente las GFT de los hospitales estaban dirigidas a los pacientes ingresados en el hospital. La evolución del sistema sanitario ha hecho que las GFT contemplen también los medicamentos que se dispensan en las unidades de pacientes externos del servicio de farmacia y a pacientes ambulantes que van al hospital a administrarse la medicación, como pueden ser los pacientes oncológicos y los ciclos de quimioterapia.

Los objetivos perseguidos con la elaboración de una GFT son<sup>43</sup>:

- Disponer de un sistema de ayuda a la prescripción, que facilite al médico la elección crítica de los medicamentos, al proporcionarle una información objetiva, contrastada y de fácil consulta.
- Mejorar la calidad de la prescripción farmacológica, mediante una selección razonada de los medicamentos.
- Impulsar la formación continuada, tanto en la fase de elaboración de la Guía como en la de utilización.

- Buscar la máxima eficiencia posible en el empleo de los recursos sanitarios públicos, mediante la selección de fármacos con una buena relación coste/efectividad.
- Establecer un mecanismo rutinario de evaluación de la oferta de medicamentos, analizando la posibilidad de incorporar a la GFT los nuevos medicamentos que vayan apareciendo.

Una vez seleccionado un fármaco para incluir en la GFT del hospital, la CFT debe establecer unas condiciones de uso para que el fármaco se emplee en los subgrupos de pacientes en los que las ventajas y beneficios del medicamento sean clínicamente significativos y con un coste valorado. Así se situará dentro del esquema terapéutico, es lo que se llama el posicionamiento terapéutico<sup>44</sup>, que se puede definir como la toma de decisiones sobre qué lugar debe ocupar un medicamento dentro del esquema terapéutico de una indicación clínica o de un problema de salud específico.

El posicionamiento terapéutico debe estar basado en criterios de evidencia científica y de eficiencia. Se trata de orientar y facilitar la utilización de los medicamentos que más evidencia científica han demostrado y que mas ventajas van a proporcionar a los pacientes y a la sociedad de manera global.

En primer lugar, se deben identificar los fármacos disponibles para el tratamiento de una situación clínica determinada. Para ello, se revisará cuál es el esquema terapéutico previo y qué evidencias dan soporte a dicho esquema.

En segundo lugar, se verá qué aporta el fármaco que se quiere posicionar respecto al resto de medicamentos disponibles para la indicación estudiada.

En tercer lugar, se deben definir los subgrupos de pacientes a los que un determinado fármaco puede aportar ventajas:

-a) Contraindicaciones y/o alergias a los medicamentos. Puede ser que el fármaco pueda ser útil en pacientes muy concretos, como por ejemplo en el caso de hipersensibilidad a un grupo farmacológico, de manera que el nuevo fármaco se presente como alternativa válida en caso de contraindicación del de primera elección.

-b) Considerar su indicación en caso de refractariedad o la falta de respuesta al fármaco de primera elección. Observar si hay evidencias directas o indirectas que muestren utilidad en la indicación de refractariedad al tratamiento de elección.

-c) En pacientes con características especiales, que puedan inducir modificaciones del metabolismo de los fármacos (ejemplo Insuficiencia renal o hepática), u otras situaciones especiales, como por ejemplo durante el embarazo. Definir si puede estar indicado en estos casos.

-d) Valorar si el fármaco estudiado ha demostrado una mejor relación beneficio-riesgo en un subgrupo concreto de pacientes con unas determinadas características, por ejemplo niveles de gravedad, edad, tipo de infección, etc.

En cuarto lugar debe valorarse el coste de ese nuevo medicamento. El aumento exagerado de los costos de muchas tecnologías de salud y las crecientes presiones por disminuir los presupuestos de salud en la mayoría de los países, han llevado a plantear la necesidad de una evaluación económica de las intervenciones en salud, incluida el área de los medicamentos.

La eficiencia hace referencia a la relación entre los recursos consumidos y el efecto, consiste en la obtención del máximo beneficio a partir de los recursos disponibles. Se trata de un concepto relativo, así las alternativas más eficientes no tienen porqué ser las de menor coste<sup>45</sup>. Va a responder a la pregunta de si el empleo de una determinada intervención sanitaria va a compensar desde el punto de vista económico. Las alternativas pueden ser más eficientes en comparación con otras si para un mismo

efecto tienen menos costes, o producen mayor beneficio aunque también sean más costosas, es decir, debe existir una buena relación entre los costes y los efectos adicionales conseguidos.

Las evaluaciones económicas analizan tanto los costes como los resultados clínicos. Los costes siempre se cuantifican en unidades monetarias (euros, dólares, etc.), mientras que los resultados, los efectos sobre la salud, se van a valorar de distintas formas en función del tipo de evaluación.

Existen cuatro tipos de evaluaciones económicas<sup>46</sup>:

- **Análisis coste-efectividad:** mide el resultado del nuevo principio activo en forma de unidades clínicas habituales, por lo que se basa en la estimación del coste por unidad de resultado, calculando el cociente entre el coste y la efectividad. Permite calcular también el coste-efectividad incremental que es la cantidad de unidades monetarias adicionales que costaría obtener una unidad adicional de efectividad, cuando se pasa de una alternativa terapéutica A a otra B.
- **Análisis de minimización de costes:** Es un tipo especial de análisis coste-efectividad, donde los resultados obtenidos de las intervenciones son iguales en las alternativas estudiadas. En este caso la decisión es sencilla, si las dos intervenciones tienen igual eficacia o efectividad se debe elegir la menos costosa.
- **Análisis coste-utilidad:** Los resultados se miden unificando la cantidad de vida ganada (expectativa de vida) con la calidad de vida de esos años vividos (valorada a través de una variable denominada utilidad), resultando un parámetro llamado año de vida ajustado por calidad (AVAC).

- Análisis coste-beneficio: Los resultados clínicos se miden en unidades monetarias, al igual que los costes. En este tipo de análisis se recomienda para medir los beneficios en términos monetarios, entre otras técnicas, la de disposición a pagar.

Un reciente informe de la Fundación Genoma España<sup>47</sup> sobre la situación de la biotecnología en España, en relación al impacto de esta en la práctica clínica, indica que desde 2006 se ha producido un 72% de incremento del número de tratamientos con productos terapéuticos biotecnológicos. El coste total estimado para el SNS se mantiene desde el año 2008, e incluso baja un 11,6% en el año 2010, debido al abaratamiento del precio de los fármacos por el Real Decreto-Ley 8/2010 por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público, si bien el número de pacientes tratados con los mismos se ha incrementado en un 42,8%. El porcentaje de estos fármacos sobre el gasto total de farmacia del SNS alcanzó un máximo en 2010 del 27%. El 45% de los biofármacos analizados presentan beneficios significativos en la esperanza de vida, en la calidad de vida y en el control de la enfermedad. El 50% han producido mejoras sustanciales en términos de organización económico-asistencial y de organización sanitaria.

## VISIÓN GLOBAL DEL CÁNCER Y SU TRATAMIENTO

El cáncer es la principal causa de muerte en los países económicamente desarrollados y la segunda causa de muerte en los países en vías de desarrollo. La incidencia de cáncer está aumentando en los países en vías de desarrollo como resultado de un envejecimiento y aumento de la población y con la adopción de estilos de vida que pueden estar asociados con el cáncer, como el consumo de tabaco, la inactividad física y las dietas.

Se estima que a nivel mundial, en 2012 se diagnosticaron 14,1 millones de nuevos casos de cáncer y ocurrieron 8,2 millones de muertes. El cáncer de pulmón sigue siendo el más común, tanto en número de casos (1,8 millones de casos, 12,9% del total) como de muertes (1,6 millones de muertes, 19,5%). El segundo más común es el de mama (1,4 millones de casos, 11,8%), seguido en términos de incidencia del cáncer colorrectal, hígado y estómago<sup>48</sup>.

A nivel europeo, también en 2012, se estimaron 3,45 millones de casos de cáncer diagnosticado, con 1,75 millones de muertes. El más común es el cáncer de mama (464.000 casos, 13,5%), seguido del cáncer colorrectal (447.000 casos, 13%), próstata (417.000, 12,1%) y pulmón (410.000, 11,9%). El cáncer de pulmón fue el que más muertes causó (353.000 muertes, 20,2% del total), seguido del colorrectal (12,3%), mama (7,5%) y estómago (6,1%)<sup>49</sup>.

Según los datos de GLOBOCAN<sup>48</sup>, en España, el número de muertes por cáncer fue de 102.762 casos (3/4 partes con  $\geq 65$  años), con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2%. La predicción para 2015 es de 108.390 muertes por cáncer, con un crecimiento mayor para la población  $\geq 65$  años.

En el año 2006 el cáncer produjo más de 98.000 defunciones en España<sup>50</sup>, 61.000 en hombres y 37.000 en mujeres, es decir, tres de cada mil hombres y dos de cada mil mujeres murieron por cáncer. Desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres.

La mortalidad es el único indicador de frecuencia de enfermedad con carácter universal disponible en nuestro país. La tasa de mortalidad es un buen indicador de la incidencia en los tumores con alta letalidad como los cánceres de esófago, estómago, páncreas, hígado y pulmón, aunque la mortalidad no refleja adecuadamente la importancia de los tumores con alta supervivencia.

En términos de mortalidad absoluta, los tumores más importantes fueron para los hombres el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal y el de próstata, con 16.859, 7.703 y 5.409 muertes en el año 2006, y para las mujeres el cáncer de mama, colorrectal y pulmón, con 5.939, 5.631 y 2.624 muertes, respectivamente. Entre los años 1997 y 2006, la mortalidad por cáncer en los hombres españoles sufrió un descenso medio de un 1.3% anual, caída que se pone de manifiesto en la mayoría de los tumores en mayor o menor grado. Solamente los cánceres de intestino delgado, colon y recto, melanoma y páncreas sufrieron un ligero incremento de mortalidad anual (inferior al 2%). Es interesante constatar que el cáncer de pulmón en varones por fin mostró signos de estabilización en nuestro país en los últimos 10 años.

En las mujeres, durante el mismo período, la mortalidad por cáncer disminuyó significativamente un promedio de 1% al año. El descenso se hace patente en la mayoría de los tumores malignos, pero destaca por su importancia el descenso de la mortalidad por cáncer de mama (un 1,8% anual) y la pronunciada caída de los tumores de piel, vesícula, estómago y huesos, con decrementos anuales superiores al 3%. El dato más destacado es que, a diferencia de lo comentado en los hombres, la mortalidad por cáncer de pulmón y por otros tipos de cáncer vinculados al consumo de tabaco aumentó significativamente en las mujeres españolas (3.12% anual para el

cáncer de pulmón y 0.4% y 0.8% para el cáncer de cavidad bucal y faringe, y laringe, respectivamente). También aumentó la mortalidad por cáncer de páncreas (1.3%) y por melanoma (0.6%).

Para la mortalidad causada por cuatro de los tumores más importantes en hombres (estómago, colon y recto, pulmón, y próstata), así como para el conjunto de tumores, España ocupó una situación intermedia entre los países europeos en el año 2006. Por el contrario, en las mujeres la tasa de mortalidad global por cáncer en el mismo período fue la más baja de Europa. Es interesante resaltar que la tasa de mortalidad por cáncer de mama es asimismo la más baja de la Unión Europea.

La incidencia de cáncer en los registros españoles en el periodo 1998-2002 fue de entre 324 y 511 casos/100.000 hombres y de entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres.

En los hombres, los tumores más frecuentes son en los registros de Albacete, País Vasco, Canarias, Cuenca, Girona y Navarra el cáncer de próstata, y en el resto (Asturias, Granada, Murcia y Zaragoza) el cáncer de pulmón. Estos dos tipos de cáncer, además del cáncer de vejiga constituyen los tres tumores más frecuentes en todos los registros españoles puesto que suponen entre el 55.6 y el 62% del total.

En todos los registros españoles, el cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres, responsable de más del 25% de los casos de cáncer, seguido del cáncer de colon y de cuerpo del útero.

En general, el cáncer se dio con más frecuencia en hombres que en mujeres para todos los tipos de tumores excepto el cáncer de tiroides.

Globalmente, el cáncer de pulmón (26,3%) seguido del cáncer de colon (10,5%), próstata (9,8%) y vejiga (6%) son los tumores que causaron mayor número de muertes entre los varones en Asturias en 2012. Entre las mujeres, los tumores que ocasionaron mayor número de fallecimientos fueron, por este orden, mama (14,4%), colon (10,9%) y pulmón (9,6%).



En Asturias en 2012, la mortalidad debida a tumores fue de 3740 muertes, un 28,4% respecto al total de muertes, siendo la primera causa de muerte en hombres y la segunda en mujeres<sup>51</sup>.

Durante el período 2001-2004 la tasa de incidencia ajustada a población europea en Asturias para todas las localizaciones tumorales fue de 492,2 casos por 100.000 habitantes en varones y 262,6 casos por 100.000 habitantes en mujeres. Esta tasa ha aumentado en Asturias en los últimos años, tanto en varones como en mujeres, pero especialmente en varones.

Para este mismo período de tiempo, los tumores malignos mas frecuentes entre varones residentes en Asturias fueron: próstata (18,2%), pulmón (17,6%), colón y recto (14,1%), vejiga (9,9%) y cabeza y cuello (8,5%). En mujeres mama (24,9%), colon y recto (14,4%), cuerpo de útero (6,8%), estómago (4,5%) y pulmón (4,1%). El cambio mas importante en los últimos años ha sido que el cáncer de próstata ha pasado a ocupar el primer lugar por delante del de pulmón en varones.

En el Área Sanitaria V en el período 2001-2004 el porcentaje de muertes debida a tumores fue similar al de el conjunto de Asturias, un 28,3%, con 983 muertes. La incidencia en varones por localización fue de en pulmón de 120,9 por 100.000 habitantes, 109,7 en próstata y 59,8 colon, en mujeres 100,2 mama, 37,5 colon, 27,5 cuerpo de útero y 20,4 pulmón<sup>52</sup>.

En el cáncer de mama en los países desarrollados, la mayoría de los casos se diagnostican cuando la enfermedad se limita a la mama o se ha diseminado sólo a los ganglios linfáticos regionales (Cáncer de mama precoz, CMp) y se puede tratar con intención curativa. El cáncer de mama es uno de los que más avances han logrado en su tratamiento, con un alto grado de efectividad cuando se detecta en fases tempranas. La supervivencia media relativa del cáncer de mama tras cinco años es del

89.2% de forma global. El estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en la supervivencia. La supervivencia en el estadio I es de más del 98% y en cambio en los estadios III la supervivencia desciende al 24%. El cáncer de mama metastásico (CMm) se describe como un cáncer de mama invasivo, que se ha propagado más allá de la mama y de los ganglios linfáticos circundantes hacia otros órganos del cuerpo, como los pulmones, los ganglios linfáticos distantes, la piel, los huesos, el hígado y el cerebro. El cáncer de mama HER2+ se caracteriza por la presencia de cantidades elevadas de la proteína HER2 en la superficie de las células tumorales, y afecta al 15-25% de las mujeres con cáncer de mama. Este subtipo se caracteriza porque evoluciona de forma especialmente agresiva<sup>53</sup>.

Se estima que entre un 20-25% de los pacientes son diagnosticados inicialmente con cáncer colorrectal en estadio metastásico (CCRm), y que un 20-25% de los pacientes con CCR desarrollaran metástasis durante el tratamiento.

El pronóstico depende del grado de penetración del tumor en la pared intestinal y de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales y a distancia. La mayor parte de las recidivas tras la extirpación quirúrgica de un cáncer de colon ocurren durante los primeros cuatro años después de la cirugía<sup>54</sup>

En los pacientes con estadio IV el tratamiento comprende diferentes abordajes en función de la resecabilidad tanto del tumor primario como de las metástasis identificadas. La opción quirúrgica, farmacológica y radioterápica también pueden ser consideradas desde un punto de vista paliativo.

El cáncer de pulmón se clasifica en dos tipos principales según el tamaño y la apariencia de las células malignas cáncer de pulmón microcítico, o de células pequeñas (20% de los casos) y cáncer de pulmón no microcítico (CPnM, o de células no pequeñas), alrededor del 80% de los casos. Cuando la enfermedad se diagnostica en estadios tempranos la cirugía es el tratamiento de elección ya que aporta una tasa de supervivencia a los cinco años del 70%. Por el contrario, los pacientes diagnosticados de CPnM que debutan con enfermedad en estadio avanzado o metastásico tienen peor

pronóstico, con supervivencias medianas de 13 meses. Más del 65% de los CPnM son diagnosticados en estadio IIIB (localmente avanzado) o IV (metastático)<sup>55</sup>.

Con el nombre de cáncer de cabeza y cuello (CCC) se conoce a un grupo de tumores malignos localizados en los senos paranasales, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando, base de lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de boca), lengua y glándulas salivares. Se puede considerar un tipo de tumor infrecuente, ya que representa un 5 % de todos los tumores. Existen algunas variaciones en cuanto a su frecuencia en distintas áreas geográficas, pero en Europa la localización más frecuente es la laringe, seguido de la orofaringe, cavidad oral y nasofaringe. La respuesta al tratamiento inicial (quimioterapia) se considera uno de los factores más importantes respecto al éxito del tratamiento. Este dato tiene una importancia fundamental debido a que menos del 20% de los pacientes que no responden a la quimioterapia de inducción responderán posteriormente a la radioterapia, por lo cual en estos casos , debería plantearse el rescate con cirugía.

El mieloma múltiple (MM) es un tipo de cáncer de unas células de la médula ósea, llamadas células plasmáticas, que producen una proteína anormal o componente monoclonal y que puede ser detectadas en sangre y/o orina. El Mieloma Múltiple representa el 1% de todos los tumores malignos y el 10% de los tumores hematológicos. La edad al diagnóstico suele ser entre los 65 y 70 años, pero se puede ver en pacientes más jóvenes y en muy ancianos. el MM se considera una enfermedad incurable. La respuesta al tratamiento tiene una duración limitada en el tiempo y el curso clínico suele ser recidivante La incorporación de las altas dosis de quimioterapia con soporte de progenitores hematopoyéticos (trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos) al tratamiento de consolidación en pacientes con MM ha supuesto un cambio radical en el manejo terapéutico del Mieloma Múltiple en pacientes jóvenes, porque consigue mejorar la supervivencia global. Con dicha alternativa se

consiguen unas respuestas altas (80%, con un 25-40% de remisiones completas) y con una supervivencia global de 5 años.

## **BIOLOGIA DE LAS CELULA NEOPLASICA: CICLO CELULAR, CARCINOGENESIS, ONCOGENES**

El ciclo celular es un proceso ordenado y repetitivo en el tiempo en el que la célula crece y se divide en 2 células hijas. La vida de las células transita por 2 etapas que se alternan cíclicamente: mitosis e interfase. La etapa de interfase se subdivide en 3 periodos G1, S y G2. Durante los periodos G1 y G2 las células se encuentran muy activas, creciendo y preparándose para la división celular. En el periodo S se realiza la replicación del Ácido dextrirribonucleico (ADN), mientras que en la fase de mitosis (M) la célula se divide en 2 células hijas<sup>56</sup>. Las células que no se están dividiendo no pertenecen al ciclo celular sino que están fuera, en fase G0. La muerte celular programada recibe el nombre de apoptosis. Este tipo de muerte celular implica la activación de mecanismos específicos que conducen a la muerte de la célula; así, durante el ciclo celular el gen p53 produce apoptosis de la célula cuando el ADN que se genera o el que se está replicando presenta alteraciones, impidiendo la generación de células anormales. En las células normales, la división produce 2 células con el mismo contenido genético que la célula madre; pero en las células cancerosas no siempre se sigue esta regla<sup>57</sup>.

Las células normales se reproducen en respuesta a factores de crecimiento externos y en respuesta a factores inhibidores, que detienen su división. Ambos factores actúan por medio de una cascada de señales. A su vez, estas cascadas se regulan por 2 tipos de moléculas: las ciclinas, que son sustancias que alternan periodos de síntesis con periodos de degradación y las quinasas, que se activan por las ciclinas y actúan fosforilando moléculas que intervienen en la división celular.

En el organismo existen genes relacionados con el control de crecimiento y supervivencia celular, entre ellos se encuentran los protooncogenes, genes normales que estimulan la proliferación celular pero en su versión alterada, denominada oncogén, producen una proliferación celular excesiva y descontrolada, y los genes supresores de tumores encargados de inhibir la producción anormal de células. Una alteración en estos genes puede inhibir los frenos de la división celular y ocasionar cuadros cancerosos<sup>58</sup>.

## **DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN**

El diagnóstico del cáncer se realiza mediante la clínica del paciente y diferentes procedimientos de diagnóstico que incluyen técnicas de imagen, estudios histológicos y técnicas invasivas.

Para la estadificación se emplea el Sistema Internacional de Clasificación basado en el sistema TNM según lo adoptado por el American Joint Committee on Cancer y la Unión Internacional Contra el Cáncer en 1997. En dicha clasificación T se refiere al tamaño y localización del tumor primario, N al tamaño y distribución de los ganglios afectados por la neoplasia y M a la presencia de metástasis. La clasificación TNM se estableció en el año 1966 siendo su última actualización del año 2009.<sup>59</sup> Su uso se ha generalizado en todo el mundo y es esencial para definir la operabilidad, seleccionar los regímenes de tratamiento, predecir supervivencia, así como para comunicar los resultados a la comunidad científica para su comparación y debate.

Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor y el grado de diseminación del cáncer:

### **Tumor primario (T)**

TX            El tumor primario no puede ser evaluado

T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (CIS) células anormales están presentes pero no se han diseminado a los tejidos cercanos. Aunque no es cáncer, el CIS puede progresar a cáncer y algunas veces se llama cáncer preinvasor)
T1, T2, T3, T4	Tamaño y extensión del tumor primario

#### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe complicación de ganglios linfáticos
N1, N2, N3	Complicación de ganglios linfáticos regionales (número de ganglios linfáticos y grado de diseminación)

#### **Metástasis distante (M)**

MX	No es posible evaluar una metástasis distante
M0	No existe metástasis distante
M1	Presencia de metástasis distante

#### **FACTORES PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA**

Los factores pronósticos son aquellos que predicen el curso clínico de un padecimiento una vez que la enfermedad está presente. La identificación de estos factores supone un gran interés para la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad. Se reconoce como factor pronóstico a cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después de la cirugía, que se asocie con una determinada supervivencia, global o libre de enfermedad.

- **Estado funcional o performance status (PS):** Como se demuestra en múltiples estudios, es el factor pronóstico relacionado con el paciente más importante.

El estado general puede ser medido mediante las escalas de valoración del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>60</sup> (Tabla 1). y Karnofsky (Tabla 2)<sup>61</sup>. Aunque no son similares, pueden ser equiparadas, ya que ambas se correlacionan con la supervivencia<sup>62</sup>, a pesar de compartir el defecto de la subjetividad del observador (tabla 3).

**Tabla 1. Escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group**

Estado funcional según el ECOG	Descripción del estado funcional
0	Completamente activo, capaz de realizar todas las actividades de antes de la enfermedad.
1	Ambulatorio y capaz de realizar tareas ligeras.
2	Capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad o tarea. Despierto y activo, fuera de la cama más del 50% de las horas de vigilia.
3	Capaz únicamente de un autocuidado limitado. Confinado al lecho o a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Incapaz de cuidar de sí mismo. Totalmente confinado al lecho o a una silla.
5	Fallecido.

**Tabla 2. Escala de estado funcional según el Índice de Karnofsky**

Estado funcional según el índice de Karnofsky	Descripción del estado funcional
100	Vida normal, sin evidencia de enfermedad.
90	Capaz de realizar toda la actividad normal. Signos menores de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos de enfermedad.
70	Incapaz de realizar su actividad normal o trabajar, pero puede cuidar de sí mismo.
60	Requiere ayuda ocasional, pero puede atender la mayoría de las necesidades personales.
50	Requiere ayuda considerable y atención médica frecuente.
40	Incapacitado. Requiere atención y ayuda especial.
30	Gravemente incapacitado, indicada su hospitalización. Su muerte no es inminente.
20	Muy enfermo. Es necesaria su hospitalización y que reciba apoyo activo.

10	Moribundo.
0	Muerte

**Tabla 3. Relación del estado funcional según la escala ECOG y el Índice de Karnofsky**

Grado de estado funcional según el ECOG	Grado de estado funcional según el Índice de Karnofsky
0	100
	90
1	80
	70
2	60
	50
3	40
	30
4	20
	10

## ABORDAJE TERAPEUTICO DEL CANCER

El abordaje terapéutico del cáncer se puede llevar a cabo a través de distintas estrategias: tratamiento loco-regional (cirugía, radioterapia) y/o terapia sistémica (quimioterapia, terapia biológica y hormonoterapia). La selección de la forma de tratamiento depende del tipo y extensión del tumor, de los objetivos establecidos del tratamiento y del estado general del paciente, así como de su edad y comorbilidad.

### Radioterapia

El objetivo de la radioterapia es la destrucción de células cancerígenas mediante radiación ionizante. La diana intracelular principal es el ADN, que se rompe como consecuencia de los radicales libres que se generan. Dado que las células cancerígenas tienen un crecimiento más acelerado que las normales, serán más sensibles a la radiación.



La radioterapia puede utilizarse como un complemento a la cirugía para destruir las células cancerígenas que pueden permanecer después de la intervención, como complemento a la quimioterapia, para disminuir el tamaño tumoral antes de la cirugía o en aquellos casos en los que la cirugía esta contraindicada. Puede utilizarse también en el tratamiento paliativo, reduciendo el dolor producido por las metástasis óseas<sup>63</sup>.

En función de la situación clínica del paciente la radioterapia puede perseguir la curación o el tratamiento. La capacidad curativa de este tratamiento esta en función del tamaño, localización, tipo y sensibilidad del tumor. Entre los canceres tratados con radioterapia destacan: leucemia linfocítica aguda, tumores cerebrales, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, linfomas, cáncer de próstata y cáncer colorrectal<sup>64</sup>.

### **Quimioterapia**

Aunque la cirugía y la radioterapia son tratamientos muy efectivos para tumores localizados, tienen sus limitaciones en los diseminados o sistémicos. En estos casos la quimioterapia constituye el tratamiento de elección.

El hecho de que las células de un tumor no sean homogéneas se traduce en diferencias en la sensibilidad a la acción de fármacos citotóxicos. Cada célula se puede encontrar en una fase distinta del ciclo celular. Por tanto, se recomienda asociar diferentes fármacos que actúen en diferentes fases del ciclo celular o que tengan mecanismos de acción diferentes.

El tratamiento del cáncer depende de un gran número de factores incluyendo el tipo, la localización y su extensión; así como el propio estado físico del paciente. Los tratamientos se diseñan para eliminar directamente a las células cancerosas o para

llevarlas a su muerte, bien eliminando señales necesarias para la división celular o estimulando las defensas propias<sup>65</sup>.

El principal objetivo de la quimioterapia es la máxima destrucción tumoral posible. Para ello se han desarrollado estrategias de acción como la poliquimioterapia, la combinación de quimioterapia con radioterapia o la modulación bioquímica. Con todas ellas se combate el tumor a través de distintos mecanismos de acción, a la vez que se evita una mayor toxicidad. Las premisas sobre las que se sustenta la utilización de varios fármacos en poliquimioterapia son las siguientes<sup>66</sup>:

*a.* Actividad antitumoral: Se trata de utilizar fármacos con actividad antitumoral demostrada en monoterapia, que permitan remisiones completas, a ser posible. En la práctica la selección de fármacos para el tratamiento de cada tipo tumoral se basa en el resultado de ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con ese mismo tumor.

*b.* Mecanismo de acción: se combinan fármacos con distintos mecanismos de acción, para conseguir un efecto aditivo en la destrucción del tumor. La asociación de varios fármacos pretende cubrir el mayor número de alteraciones bioquímicas que conduzcan a la máxima destrucción de células tumorales.

*c.* Toxicidad: ante fármacos del mismo tipo que poseen una efectividad similar, se utilizan los que presenten menor toxicidad y se combinan aquellos que no tengan toxicidad superpuesta. La finalidad es administrar la dosis máxima de cada uno de ellos, reduciendo la toxicidad a la mínima posible.

Se denomina “esquema de tratamiento” a la combinación de fármacos, con descripción de sus correspondientes dosis, vías y duración de administración, su frecuencia de administración en cada ciclo y periodicidad con la que se repiten todos los fármacos integrantes del mismo.

La elevada disponibilidad de posibilidades terapéuticas para el tratamiento del cáncer, hace que distintos esquemas antineoplásicos puedan utilizarse en el mismo tipo de neoplasia y estadio tumoral. Para la selección de esquemas fármacos terapéuticos se consideraran los siguientes aspectos:

- Eficacia/efectividad de los distintos esquemas.
- Efectos adversos/ tolerancia.
- Adaptabilidad del paciente (nº de ciclos previstos, periodicidad...).
- Requerimientos de preparación (complejidad, tiempo de preparación).
- Requerimientos de administración (tiempos y complejidad de la administración, medidas en caso de extravasación).
- Eficiencia/ costes medios directos del plan de tratamiento.

En función de la especificidad sobre el ciclo celular, los fármacos antineoplásicos se clasifican en<sup>67</sup>:

1. Fase-específicos: actúan sobre una fase determinada del ciclo celular. Suelen ser más activos en tumores de crecimiento rápido y su efecto esta en función de la concentración y del tiempo. En este grupo se incluyen:
  - **Fase S**: antimetabolitos, hidroxiaurea y campotecinas.
  - **Fase G1**: glucocorticoides, L-asparaginasa.

- **Fase G2:** bleomicina, epipodofilotoxinas.
  - **Fase M:** alcaloides de la vinca, taxanos.
2. Fase-inespecíficos: suelen ser más efectivos sobre tumores de crecimiento lento. Presentan una curva dosis- respuesta lineal y son dosis-dependientes. En este grupo se incluyen los agentes alquilantes y las antraciclinas.

### **Hormonoterapia**

El objetivo de la terapia endocrina es interferir en la acción inductora de las hormonas gonadales sobre los tejidos con crecimiento hormono-dependiente, especialmente mama, endometrio y próstata. Los tumores en estos tejidos pueden reducirse si las hormonas que los estimulan son retiradas o antagonizadas.

### **Fármacos modificadores de la respuesta biológica**

En los últimos años se han desarrollado tratamientos frente a moléculas clave, incluyendo anticuerpos anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab), anticuerpos anti-EGFR (cetuximab, panitumumab, etc.), anticuerpos anti-Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF) (bevacizumab), inhibidores tirosina kinasa del Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) y/o Human Epidermal Growth Factor 2 (HER-2) (lapatinib, erlotinib, gefitinib, y otros), inhibidores de c-kit/BCR-ABL (STI-571), inhibidores multikinasa (sunitinib, sorafenib, etc.), o inhibidores del proteosoma (bortezomib), muchos de ellos aprobados para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Dada la mayor selectividad de estos tratamientos frente a las células malignas en comparación con la quimioterapia convencional, las terapias biológicas presentan a priori al menos dos ventajas evidentes: menos efectos secundarios, y tratamiento del cáncer según las características moleculares del tumor<sup>68</sup>.

### *Anticuerpos monoclonales*

- Bevacizumab<sup>69</sup>

Se une al VEGF, factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.

Indicaciones (fecha de autorización de indicación por la EMA):

- En carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas. (Enero 2005).
- En cáncer de mama metastásico para el tratamiento en primera línea en combinación con paclitaxel. (Febrero 2007).
- En cáncer de mama metastásico en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea en pacientes en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. (Marzo 2011).
- En cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas para el tratamiento en primera línea. Asociado a quimioterapia basada en platino. (Agosto 2007).
- En cáncer de células renales avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea. (Diciembre 2007).
- En cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario en combinación con carboplatino y paclitaxel. (Noviembre 2011).
- En cáncer de ovario epitelial sensible al platino tras primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario, en combinación con

carboplatino y gemcitabina en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF. (Septiembre 2012).

- En cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario en combinación con paclitaxel, topotecan, o doxorubicina liposomal pegilada en pacientes que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF. (Junio 2014).

Posología:

- Carcinoma metastásico de colon o recto

La dosis recomendada es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.

- Cáncer de mama metastásico

La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa.

- Cáncer de pulmón no microcítico

En combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

- Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico

La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas administrados como perfusión intravenosa.

- Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario

En primera línea: En combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino: En combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento seguido de bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino: En combinación con paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Toxicidad: perforación gastrointestinal, hemorragias, tromboembolismo (no usar en pacientes con enfermedad cardiovascular o hipertensión), insuficiencia cardíaca congestiva, neutropenia.

- Trastuzumab<sup>70</sup>

Anticuerpo monoclonal quimérico (murino-humano). Se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2 (presente en el 20-30 % de los tumores de mama, siendo indicador de mal pronóstico), inhibiendo específicamente la proliferación de las células

tumorales que presentan ese receptor de membrana; induce también la citotoxicidad celular. Su acción sobre tejido sano es mínima.

Indicaciones:

- tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que sobreexpresen HER2 positivo:
  - en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. 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. (Mayo 2000).
  - en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas. (Mayo 2000).
  - en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. (Junio 2004).
  - en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab. (Abril 2007).
- cáncer de mama precoz en pacientes que sobreexpresen HER2 positivo:
  - después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. (Abril 2011).
  - en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino. (Abril 2011).
  - en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con trastuzumab para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro. (Diciembre 2011).



- Cáncer gástrico metastásico

En combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis. (Marzo 2010).

Posología:

- Cáncer de mama metastásico

- Pauta semanal: se administran dosis de inicio de 4 mg/kg de peso y posteriormente dosis semanales de 2 mg/kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

- Pauta cada 3 semanas: la dosis de inicio es de 8 mg/kg de peso, seguida de 6 mg/kg de peso 3 semanas después y continuar administrando repetidamente en intervalos de 3 semanas 6 mg/kg.

- Cáncer de mama precoz (durante un año)

- Pauta cada 3 semanas: la dosis de inicio es de 8 mg/kg de peso, seguida de 6 mg/kg de peso 3 semanas después y continuar administrando repetidamente en intervalos de 3 semanas 6 mg/kg.

- Pauta semanal: se administra una dosis de inicio de 4 mg/Kg seguida de 2 mg/Kg cada semana de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

- Cáncer gástrico metastásico

- Pauta cada 3 semanas: la dosis de inicio es de 8 mg/kg de peso, seguida de 6 mg/kg de peso 3 semanas después y continuar administrando repetidamente en intervalos de 3 semanas 6 mg/kg.

Toxicidad: dosis limitante cardiotoxicidad (descenso en la fracción de eyección), reacción de infusión (síndrome pseudogripal: cede con paracetamol + difenhidramina), diarrea.

- Cetuximab<sup>71</sup>

Anticuerpo monoclonal quimérico frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Este receptor se expresa en tumores epiteliales y su sobreexpresión se correlaciona con un peor pronóstico de la enfermedad.

El cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además induce la internalización de EGFR lo que puede conllevar una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular; también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo).

El gen *KRAS* codifica una pequeña proteína implicada en la transducción de señales. Varios estímulos, incluido el del EGFR, activan el gen *KRAS* que, a su vez, estimula otras proteínas intracelulares para favorecer la proliferación celular, la supervivencia celular y la angiogénesis. En diversos tumores humanos se producen con frecuencia mutaciones activadoras del gen *KRAS*, que se han relacionado tanto con la oncogénesis como con la progresión tumoral.

Indicaciones:

- Cáncer colorrectal metastásico, con expresión del EGFR, con gen RAS de tipo nativo (Noviembre 2011).
  - En combinación con quimioterapia basada en irinotecán. (Febrero 2004).
  - En primera línea en combinación con ácido folínico + fluorouracilo + oxaliplatino (FOLFOX). (Mayo 2011).
    - En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán. (Junio 2004).
- Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado:
  - En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.

(Marzo 2006).

- En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica. (Noviembre 2008).

Posología:

Administración semanal. La primera dosis es de 400 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal; dosis semanales posteriores 250 mg/m<sup>2</sup> cada una.

Toxicidad: reacciones de infusión que requieren modificación de dosis, rash cutáneo, diarrea, náuseas/ vómitos, descensos progresivos en los niveles de magnesio sérico

#### *Inhibidores del proteosoma*

- Bortezomib<sup>72</sup>

Inhibidor específico del proteosoma 26S. La inhibición de este proteosoma evita la proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica.

Indicaciones:

- Mieloma múltiple
  - En monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (Diciembre 2013) o con dexametasona, en pacientes en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. (Abril 2005).
  - En combinación con melfalán y prednisona, en pacientes adultos no previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. (Agosto 2008):
  - En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el

tratamiento de inducción en pacientes no previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (Julio 2013).

- Linfoma de células del manto

- En combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en pacientes que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos. (Enero 2015).

Posología:

Dosis: 1,3 mg/ m<sup>2</sup> dos veces a la semana durante 2 semanas (los días 1, 4, 8, 11) , seguidos de un período de descanso de 10 días (días 12-21). En los pacientes que presenten una respuesta completa confirmada, se aconseja la administración de 2 ciclos adicionales de bortezomib después de la confirmación. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento.

- Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona

En los ciclos 1-4, se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento.

- Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

Se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.

Toxicidad: dosis limitante trombocitopenia y neuropatía sensorial; otras toxicidades náuseas y/o vómitos.

## LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN ONCOLOGÍA

La eficacia del tratamiento antitumoral se mide en función del aumento de la tasa de curaciones, de la supervivencia y de la mejoría de la calidad de vida de los pacientes. La valoración de respuesta consiste en evaluar el efecto de los tratamientos recibidos sobre la historia natural de la enfermedad.

De manera indirecta se puede relacionar la mejoría de los síntomas relacionados con el cáncer con la reducción del tamaño tumoral, pero ésta es una valoración subjetiva e imprecisa. Para poder hacer una correcta valoración de la respuesta es necesario disponer de unos criterios estrictos y universales. El criterio que se utiliza generalmente es la reducción de tamaño de la masa tumoral. La reducción del tamaño tumoral nos facilitará el camino hacia logros mayores que son los objetivos primordiales de la oncología: el aumento de la tasa de respuestas, de la supervivencia y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

### **Elementos necesarios para la valoración de la respuesta. Parámetros objetivos de respuesta**

La respuesta se mide en función a diferentes exploraciones realizadas antes y después del tratamiento:

- Exploración física: en aquellas lesiones visibles (piel) o palpables
  
- Imágenes radiológicas: radiografías simples, TAC (tomografía axial computerizada) y RNM (Resonancia magnética nuclear)
  
- Parámetros bioquímicos: marcadores tumorales (no se deben utilizar de manera aislada para valorar la enfermedad)

- Reestadiaje quirúrgico.

En esta evaluación inicial se deberán identificar las lesiones diana (lesiones medibles) sobre las que haremos las comparaciones posteriores.

### **Método de valoración de respuesta**

Habitualmente, el seguimiento de la evolución de las neoplasias se realiza mediante técnicas de imagen. Por ello, es esencial el seguimiento radiológico de las lesiones tumorales para determinar la eficacia de los tratamientos. En 1979, la OMS<sup>73</sup> publicó una serie de definiciones para estandarizar lo que debería considerarse Respuesta Completa (RC), Respuesta Parcial (RP), Enfermedad Estable (EE) ó Progresión de la Enfermedad (PE). Para la determinación del tamaño tumoral se basa en la valoración bidimensional de las lesiones:

- Nódulos cutáneos de la menos 2,5 cm medidos clínicamente.
- Adenopatías de al menos 2,5 cm medidas clínica o radiológicamente.
- Metástasis pulmonares de al menos 2 cm no adyacentes a otras estructuras.
- Metástasis hepáticas de al menos 2,5 cm medidas por ecografía o tomografía computerizada.
- Lesiones en partes blandas de al menos 2,5 cm.

Las lesiones elegidas se medirán siempre con el mismo método antes de empezar el tratamiento, al cabo de x semanas o de x ciclos y después de terminar el tratamiento, permitiendo determinar la respuesta objetiva y la respuesta global al fármaco.

La respuesta objetiva se define de la siguiente forma:

- RC: desaparición de toda enfermedad conocida, confirmada por 2 evaluaciones con 4 semanas de diferencia.

- RP: disminución del 50% o más en la suma de los productos de los diámetros mayores de las lesiones medibles, también confirmada en dos evaluaciones distintas realizadas con 4 semanas de diferencia.
- PE: incremento del 25% o mas en el tamaño de al menos una de las lesiones medibles o la aparición de nueva lesión.
- EE: disminución menor del 50% o incremento menor del 25% del tamaño de las lesiones medibles.

Con el objeto de simplificar y estandarizar el proceso de valoración de la respuesta, en el año 2000 se crearon los Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)<sup>74,75</sup> que proponen la medición del diámetro mayor de cada una de las lesiones diana y la suma total de estos diámetros. Estos criterios considerando dos tipos de lesiones tumorales: las lesiones medibles (aquellas cuyo diámetro es mayor de 2 centímetros con TAC convencional o 1 centímetros con TAC helicoidal) de las no medibles (el resto de las lesiones).

Al hacer la valoración de la respuesta los criterios RECIST consideran 4 situaciones:

- RC: Desaparición de todas las lesiones
- RP: Reducción  $\geq$  al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones
- EE: No cumple criterios de respuesta parcial ni progresión.
- PE: Aumento  $\geq$  al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Estas respuestas hay que confirmarlas en 4 semanas con nueva prueba de imagen.

El Servicio de Oncología del HCAB en el momento del estudio utilizaba los criterios de la OMS para la valoración de la respuesta.

Teniendo en cuenta que el principal objetivo de la mayoría de los tratamientos antineoplásicos es aumentar la supervivencia, junto a la evaluación de la respuesta, se emplean otras medidas que relacionan la respuesta con el tiempo y que son de gran utilidad para conocer la evolución de la enfermedad:

- Supervivencia global (SG): Abarca desde el inicio del tratamiento hasta que el paciente fallece. Es una variable final y por tanto la variable de resultado clínicamente más relevante. Es la variable más fiable, precisa y fácil de medir. Su principal desventaja es que se requieren ensayos clínicos con un largo periodo de seguimiento. Además, puede verse afectada por posteriores líneas de tratamiento.
- Supervivencia o intervalo libre de enfermedad (SLE): En los pacientes sometidos a un tratamiento radical, es el periodo que comprende desde la fecha en que se constata la respuesta completa tumoral hasta la reaparición del cáncer o recidiva.
- Duración de la respuesta: Parámetro empleado en los pacientes con enfermedad avanzada, y comprende desde que se objetiva una respuesta (parcial o completa) hasta que se constata la progresión.
- Supervivencia libre de progresión (SLP): De gran utilidad en los casos en los que los tratamientos obtienen tasas bajas de respuestas, valorando la eficacia a dicho tratamiento por el periodo de tiempo que la enfermedad permanece estable. Abarca el periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta que se produce la recaída tumoral o muerte.



La EMA considera<sup>76</sup> que en los ensayos clínicos presentados para comercializar un fármaco debe estar disponible suficiente evidencia que demuestre que la variable principal elegida puede aportar una medida validada y fiable del beneficio clínico en la población de pacientes incluida en el estudio.

Las variables principales consideradas aceptables son la SG y la SLP/SLE. Si la variable principal es la SLP/SLE, la SG debe ser secundaria y viceversa. Cuando la SG es la variable secundaria, el número necesario de eventos y la duración del seguimiento dependerán de los resultados en relación con la variable principal, la disponibilidad y la actividad de las siguientes líneas de tratamiento, la supervivencia esperada tras progresión y los resultados de seguridad, comparado con el fármaco de referencia. En las situaciones en las que la hay una gran efecto sobre la SLP, se espera una larga supervivencia tras la progresión, o un perfil claramente favorable de seguridad, la SG no sería necesaria para la aprobación del fármaco.

Si las mayores diferencias en toxicidad se espera que sean a favor del tratamiento control, la SG debe seleccionarse como variable principal. De igual forma, si no hay evidencia de líneas siguientes de tratamiento o si el periodo de tiempo hasta progresión a muerte se estima que va a ser corto, la SG se considera la variable principal mas apropiada. La SLP sería una variable principal apropiada donde se espera que líneas posteriores de tratamiento con efecto en la SG podrían obstaculizar la detección de un efecto del tratamiento en la SG. De la misma forma, si el objetivo es mostrar no inferioridad y hay evidencia de líneas posteriores de tratamiento, la SLP/SLE se elegiría como variable principal.

En los casos en los que la SLP sea la variable principal, deben realizarse revisiones independientes y confirmación de la mejor respuesta al tumor y a la progresión.

## Resistencia al tratamiento

Una de las causas más frecuentes del fracaso terapéutico en el tratamiento del cáncer es el desarrollo de la resistencia a los fármacos por las células tumorales<sup>77</sup>.

Existen varios mecanismos de resistencia de las células tumorales a la terapia antineoplásica<sup>78</sup>:

*a.* Incremento en la expresión de proteínas diana.

*b.* Dificultad de los fármacos para acceder a las células diana: uno de los problemas es la amplificación del gen MDR1 o glicoproteína P. Este gen codifica una proteína que atraviesa la membrana celular, impidiendo la entrada a la célula de algunos fármacos y rechazando fármacos que ya han entrado en ella. Ambos procesos hacen que la concentración intracelular de los fármacos disminuya, siendo en muchas ocasiones responsables del fracaso del tratamiento quimioterápico. Entre los citotóxicos sustratos de la glicoproteína P destacan las antraciclinas, epipodofilotoxinas, alcaloides de la vinca y taxanos.

*c.* Ausencia de moléculas diana: es posible que la molécula diana se pierda durante el desarrollo tumoral. Un ejemplo sería la pérdida de receptor estrogénico en el cáncer de mama; este cambio ocasionaría la falta de eficacia de los fármacos anti-estrogénicos.

*d.* Alteraciones proteicas: la mutación genética es muy común en las células cancerosas, por ejemplo las alteraciones de los oncogenes p53, ErbB2/neu, KRAS y la familia bcl-2. Los fármacos antineoplásicos pueden destruir células no mutadas, mientras que no destruyen las células que han adquirido una versión mutada del gen. Ejemplo: mecanismo de resistencia al imatinib, inhibidor de quinasa.

### **Toxicidad del tratamiento**

Los fármacos antineoplásicos presentan sólo relativa especificidad de acción sobre las células tumorales, por lo que tienen capacidad de provocar efectos adversos debidos a la lesión de los tejidos sanos.

Las células normales más afectadas son las que presentan mayor velocidad de división y crecimiento: las células blásticas de la médula ósea, las células gonadales y las de los diversos epitelios (mucosa, piel y órganos dérmicos como el folículo piloso y las uñas). Junto a ello existe una toxicidad que implica a determinados órganos con cierta especificidad; los más frecuentes afectados son el pulmón, el hígado, el riñón y las estructuras nerviosas.

Muchos de los fármacos antineoplásicos alteran los mecanismos de división y procesamiento de las células implicadas en la inmunidad celular, de ahí que con frecuencia surja un estado de depresión inmunitaria o neutropenia en el que se facilita la aparición de infecciones por virus, hongos y bacterias.

Los efectos adversos pueden presentarse en el paciente oncológico y afectar a su calidad de vida y a la continuidad del tratamiento antineoplásico, con la consiguiente repercusión en la efectividad del mismo. La aparición de efectos adversos depende de factores relacionados con los fármacos (dosis, vía, sinergismo entre fármacos) y de factores relacionados con el paciente (estado funcional, tratamientos previos y estado de los órganos implicados en el metabolismo y excreción del fármaco).

La toxicidad debe evaluarse a corto y a largo plazo, siendo esta última muy importante en aquellas situaciones en que existe una elevada probabilidad de curación.


La toxicidad de la quimioterapia se gradúa con diferentes clasificaciones utilizando diferentes escalas de valoración; todas ellas clasifican la toxicidad en 5 grados de

menor a mayor. Dos de las más utilizadas son la escala de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>73</sup> y los Common Terminology Criteria for Adverse Events del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE).

La clasificación CTCAE es una de las más empleadas y es reevaluada periódicamente. La última versión es la CTCAE v4.0<sup>79</sup>, contiene 26 categorías de efectos adversos basándose en aspectos fisiopatológicos y anatómicos, para facilitar su localización.

La escala de toxicidad de la OMS es la usada en el Servicio de Oncología del Hospital de Cabueñes (Figura 1). Considera 28 ítems abarcando 9 órganos o sistemas, yendo la toxicidad desde grado 0 (ausente) hasta grado 4 (máxima toxicidad).

Figura 1. Impreso de registro de toxicidad por quimioterapia del Servicio de Oncología Médica del Hospital de Cabueñes




HOSPITAL DE CABUEÑES  
QUJOS

TOXICIDAD AGUDA Y SUBAGUDA POR CITOSTÁTICOS(O.M.S.)

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Hematológico</b>					
Hemoglobina(g/100 ml)	≥ 11.0	9.5- 10.9	8.0- 9.4	6.5- 7.9	< 6.5
Leucocitos(1000/mm <sup>3</sup> )	≥ 4.0	3.0- 3.9	2.0- 2.9	1.0- 1.9	< 1.0
Granulocitos(1000/mm <sup>3</sup> )	≥ 2.0	1.5- 1.9	1.0- 1.4	0.5- 0.9	< 0.5
Plaquetas (1000/mm <sup>3</sup> )	≥ 100	75- 99	50- 74	25- 49	< 25
<b>Gastrointestinal</b>					
Náuseas y vómitos	ausentes	infrecuentes	vómitos transitorios	vómitos severos	vómitos incontrolables
Diarrea	ausentes	menor que < 2 días	tolerable pero > 2 días	intolerable por su tipo	hemorragia/deshidratación
Estronmitis	ausente	irritación cutánea	dificultad para tomar sólidos	dificultad para tomar líquidos	alimentación imposible
Bilirrubina	≤ 1.25 x N	1.26- 2.5 x N	2.6- 5 x N	5.1- 10 x N	> 10 x N
Transaminasas	≤ 1.25 x N	1.26- 2.5 x N	2.6- 5 x N	5.1- 10 x N	> 10 x N
F. Alcalina	≤ 1.25 x N	1.26- 2.5 x N	2.6- 5 x N	5.1- 10 x N	> 10 x N
<b>Renal</b>					
Urea o creatinina en sangre	≤ 1.25 x N	1.26- 2.5 x N	2.6- 5 x N	5.1- 10 x N	> 10 x N
<b>Cutánea</b>					
	ausente	eritema	descamación seca	descamación húmeda	dermatitis exfoliativa
<b>Alpecia</b>					
	ausente	pérdida mínima	alpecia en placas	alpecia reversible	alpecia irreversible
<b>Infección</b>					
	ausente	leve	moderada	grave	grave con hipotensión
<b>Hemorragia</b>					
	ausente	pequeñas	pérdida sanguínea leve	pérdida considerable	pérdida debilitante
<b>Neurotoxicidad</b>					
Estado de conciencia	consciente	letargia transitoria	inconsciencia < 30% tiempo	inconsciencia > 25% tiempo	coma
periférica	ausente	parestiasias y/o entumecimiento	parestiasias graves	parestiasias intolerables	parálisis
estrémimiento	ausente	leve	moderado	dificultad abdominal	dificultad y vómitos
<b>Pulmonar</b>					
	ausente	sin tosca leve	dificultad esfuerzo	dificultad reposo	dificultad suficiente
<b>Alergia</b>					
	ausente	edema	broncoespasmo leve	broncoespasmo grave	anafilaxia
<b>Fiebre (atrgema)</b>					
	ausente	< 38°C	38°C- 40°C	> 40°C	fiebre = hipotensión

Muerte tóxica: muerte causada directamente por el tratamiento o sus consecuencias inmediatas.

N = límite superior del valor normal de la población bajo estudio



**ONCOLOGÍA MÉDICA - HOJA DE TOXICIDAD**

HOJA Nº 18c

## **JUSTIFICACIÓN**

## JUSTIFICACIÓN

Los sistemas de salud han tenido que adaptarse en los últimos años a un incremento de la edad de la población, al desarrollo de multitud de procesos tecnológicos innovadores, al incremento en la demanda de tratamientos más efectivos y seguros y a un mayor interés en la medicina preventiva, lo que lleva a un aumento del gasto en los sistemas de salud.

La aprobación de nuevos fármacos requiere por parte de los laboratorios investigadores que muestren evidencia, como hemos visto, de calidad, eficacia y seguridad. En este escenario mundial, es necesario, además que se demuestre que el fármaco produzca un beneficio superior al de los fármacos ya disponibles que merezca su coste superior.

Dentro de todos los fármacos evaluados por la CFT, tienen especial importancia los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer, por el coste que suponen y los resultados en términos de eficacia (medida en términos de supervivencia o calidad de vida) a veces muy pobres<sup>80</sup>.

La incidencia de cáncer está aumentando y el coste de investigación y desarrollo de productos biológicos y farmacéuticos para el manejo del cáncer también<sup>81</sup>. La tendencia hacia una mayor demanda por parte del paciente y unos precios altos de los medicamentos anticáncer presentan cambios tanto para los pagadores (en nuestra sociedad el sistema de salud) como para la industria farmacéutica<sup>82</sup>.

## **HIPÓTESIS**

## **HIPÓTESIS**

La selección de los medicamentos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica y el establecimiento, a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, de criterios de uso en los fármacos, tienen un impacto clínico y económico.



## **HYPOTHESIS**

The selection of drugs and the criteria for use in the inclusion of new drugs in the Hospital Formulary reports clinical benefits in the patient and economic benefits for the institution.

## **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

1. Evaluar la relación entre el cumplimiento de los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes y los resultados en salud y económicos de los fármacos que se incluyen en la Guía Farmacoterapéutica.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

2. Evaluar el grado de adecuación de los nuevos fármacos introducidos a los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes.
3. Analizar la evolución de la selección de nuevos medicamentos por parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes durante los años 2007-2010.

## **OBJECTIVES**

### **MAIN OBJECTIVE**

1. To evaluate the relationship between the compliance of criteria for use established by the Pharmacy and Therapeutics Committee of Cabueñes Hospital and health and economic outcomes for the drugs that are included in the Hospital Formulary.

### **SECONDARY OBJECTIVES**

2. To assess the degree to which the cancer drugs included in the hospital's formulary were used in accordance with the criteria for use set out by the PTC.
3. To analyse the selection of new drugs by the PTC of Cabueñes Hospital from 2007 to 2010.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Objetivos 1 y 2:

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo de una cohorte de pacientes.

Objetivo 3:

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo de los medicamentos evaluados por la CFT.

### **AMBITO TEMPORAL**

Objetivos 1 y 2:

El periodo de estudio comprende del 1 de mayo de 2007 al 30 de abril de 2010, donde se incluyen todos los pacientes que inician tratamiento con fármacos oncológicos, desde que cada uno es aprobado por la CFT (bevacizumab 20 de mayo de 2008, cetuximab 18 de marzo de 2008, trastuzumab 19 de febrero de 2008 y bortezomib 17 de julio de 2007), con un periodo de seguimiento que finaliza el 30 de abril de 2011.

Objetivo 3:

El periodo de estudio comprende del 1 de mayo de 2007 al 30 de abril de 2010, donde se incluyen todos los fármacos evaluados por la CFT.

## **AMBITO ESPACIAL**

Hospital de Cabueñes de Gijón. Comisión de Farmacia y Terapéutica.

El HCAB es un hospital general de tercer nivel que tiene 463 camas funcionantes y que da cobertura a una población de 300.000 habitantes de los concejos de Carreño, Villaviciosa y Gijón (Área Sanitaria V). Aunque es el hospital de referencia del Distrito II que comprende las zonas básicas de salud de la V.4 a la V.14<sup>83</sup> y del concejo de Villaviciosa, los tratamientos oncohematológicos de todo el Área se administran en este Hospital, al no tener el Hospital de referencia del Distrito I esta prestación en su cartera de servicios. El Hospital de día cuenta con 26 puestos oncohematológicos.

La Comisión de Farmacia y Terapéutica del HCAB se creó en el año 1974. Está formada por un equipo multidisciplinar en el que hay médicos, farmacéuticos y enfermeras, así como miembros del equipo directivo del Hospital. Sus miembros son designados por la Dirección Médica del Hospital a Propuesta de la Junta Técnico Asistencial, renovándose periódicamente cada 4 años.

## **MUESTRA DE ESTUDIO**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Objetivos 1 y 2: Pacientes que han sido tratados con fármacos que se incluyeron en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital con criterios de uso, y que suponen un alto impacto económico. Se seleccionan dentro de estos los fármacos oncohematológicos .

La población está constituida por todos los pacientes que acudieron al Hospital de Día de Oncología y Hematología para administración de tratamiento quimioterápico con los siguientes fármacos: trastuzumab, cetuximab, bevacizumab y bortezomib.

Objetivo 3: Todos los fármacos evaluados por la CFT en el periodo de estudio.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Objetivos 1 y 2: Se excluyen pacientes tratados con los medicamentos que cumplen los requisitos anteriores pero que forman parte de algún ensayo clínico, que usan estos fármacos tras una solicitud y trámite off-label y cuando se usan en indicaciones distintas al tratamiento del cáncer.

### **FUENTES DE INFORMACION**

Objetivos 1 y 2:

- Base de datos del programa Oncofarm®, disponible en la Unidad Centralizada de citostáticos del Servicio de Farmacia, para prescripción, validación y preparación de medicamentos citostáticos.
- Historia Clínica de los pacientes de la muestra de estudio, disponible en el Archivo del Servicio de Admisión y Documentación Clínica.

Objetivo 3:

- Actas de la CFT. Esta Comisión se reúne mensualmente excepto el mes de agosto y las decisiones que toma se plasman en el acta de las reuniones, y se difunden a través de la intranet del Hospital. El dictamen de la CFT puede ser de no inclusión, inclusión sin criterios de uso o inclusión con criterios de uso.



## VARIABLES DEL ESTUDIO

### VARIABLE DEPENDIENTE

#### Adecuación de las prescripciones a los criterios de uso aprobados por la CFT

- Análisis de la concordancia (adecuación) entre las condiciones reales en las que se usa cada fármaco y los criterios de uso de la CFT en cuanto al diagnóstico (localización tumoral). Variable categórica dicotómica SI/NO
  
- Análisis de adecuación a los criterios de uso de la CFT en cuanto a:
  - o Estadio de la enfermedad
  
  - o Esperanza de vida
  
  - o Esquema de tratamiento (asociación con otros fármacos)
  
  - o Línea de tratamiento (orden de preferencia entre las distintas alternativas de tratamiento existentes)
  
  - o Tratamientos previos
  
  - o Duración del tratamiento

Para poder comparar la adecuación a los criterios de uso de todos los fármacos para cada uno de las indicaciones clínicas se construye un indicador con las variables

relacionadas con la adecuación a los criterios de uso, de forma que cada criterio tiene el mismo peso y puede adoptar el valor SI=1 NO=0. El valor final del indicador para cada fármaco y cada indicación clínica resulta de sumar todos los valores adoptados por cada una de las variables relacionadas con los criterios de uso de ese medicamento en esa patología, expresado en porcentaje. (Tabla 4)

Para cada fármaco e indicación se calcula el número (y porcentaje) de pacientes en los que se cumplen todos los criterios.

**Tabla 4. Esquema de cálculo de indicadores de cumplimiento de criterios de uso por cada fármaco-indicación**

	Criterios					
<b>Bevacizumab</b>						
Cáncer metastásico de colon o recto	C1.1 Esperanza de vida >3 meses* SI:1 NO:0	C2.1 Esquema XELOX + Bevacizumab SI:1 NO:0	C3.1 Línea 1ª SI:1 NO:0			
Cáncer de mama metastásico	C1.2 No Metastasis Cerebrales SI:1 NO:0	C2.2 HER2- ó Tratamiento previo con trastuzumab SI:1 NO:0	C3.2 Línea 1ª SI:1 NO:0	C4.2 En combinacion SI:1 NO:0		
Cáncer de pulmón no microcítico	C1.3 No Celulas. Escamosas SI:1 NO:0	C2.3 Estadio IIIB-IV SI:1 NO:0	C3.3 No Metastasis Cerebrales SI:1 NO:0	C4.3 Esquema cisplatino-gemcitabina+ bevacizumab SI:1 NO:0	C5.3 Línea 1ª SI:1 NO:0	C6.3 No Hemoptisis SI:1 NO:0
<b>Cetuximab</b>						
Cáncer colorrectal	C1.6 Metastásis SI:1 NO:0	C2.6 Expresión EGFR SI: 1 NO:0	C3.6 Tratamiento previo con oxaliplatino o irinotecán SI: 1 NO:0	C4.6 Combinación con irinotecán SI:1 NO:0		
Cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado	C1.7 Radioterapia concomitante SI:1 NO:0	C2.7 No Posibilidad de tratamiento con cisplatino** SI:1 NO:0				
<b>Trastuzumab</b>						
Cáncer de mama precoz	C1.4 HER2+++ SI:1 NO:0	C2.4 Tras: Cirugia, quimioterapia adyuvante o neoadyuvante o radioterapia SI:1 NO:0	C3.4 Esquema: carboplatino-docetaxel+trastuzumab SI:1 NO:0	C4.4 Duración tratamiento 1 año SI:1 NO:0		
Cáncer de mama metastásico	C1.5 HER2+++	C2.5 Monoterapia,				

	SI:1 NO:0	con docetaxel o paclitaxel o inhibidor aromatasa SI:1 NO:0				
<b>Bortezomib</b>						
Mieloma multiple	C1.8 Recidivante o refractario SI:1 NO:0	C2.8 Tto previo SI:1 NO:0				

\*Se considera para la valoración de esperanza de vida mayor de 3 meses un Karnofsky  $\geq 50$  [84].

\*\* se consideran pacientes no subsidiarios de tratamiento con cisplatino los que previamente tuvieron insuficiencia renal, problemas auditivos y patología cardiovascular.

Cuando no se utilice el fármaco para el diagnóstico aprobado, el resto de variables (estadío, esperanza de vida, línea de tratamiento, tratamientos previos, duración del tratamiento) no serán evaluables.

Para algunos tumores se analizan condiciones específicas:

Cancer de mama: sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se considera que existe adecuación cuando el resultado de la prueba es +++.

Cancer colorrectal metastásico: expresión de EGFR.

## VARIABLES INDEPENDIENTES

### Variables de impacto clínico

- De efectividad

Se miden mediante variables cuantitativas continuas y se definen como:

- Supervivencia global

Intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento y la muerte por cualquier causa o hasta el último día de seguimiento. Los resultados se expresan en meses.

- Supervivencia libre de progresión

Intervalo entre el inicio del tratamiento y la progresión o recaída o muerte. Los resultados se expresan en meses.

- Tasa de respuesta

Porcentaje de pacientes que responden respecto al total (respuesta completa + respuesta parcial).

- Tiempo hasta progresión

Tiempo que transcurre desde inicio hasta la fecha que se documenta progresión de la enfermedad, sin tener en cuenta la muerte. Los resultados se expresan en meses.

- Supervivencia libre de enfermedad

Tiempo que transcurre desde inicio hasta la fecha del primer evento de los siguientes: recurrencia de cáncer, otro cáncer, otro tumor distinto o muerte por cualquier causa distinta a un tumor. Los resultados se expresan en meses.

- Duración de control locorregional

Tiempo que transcurre desde inicio hasta progresión locorregional o muerte por cualquier causa. Los resultados se expresan en meses.

Si se define que el tiempo de seguimiento termina antes de producirse la muerte o antes de completar el período de observación, se dice que el paciente está censurado.

Se considera respuesta completa cuando no se objetiva detección de la enfermedad.

Se considera respuesta parcial cuando existe una reducción del 50% de las lesiones medidas.

Se considera progresión de la enfermedad cuando hay aumento de una o mas lesiones >25% o aparición de nuevas lesiones.

Se considera recaída cuando aparece nueva enfermedad después de RC o progresión de la enfermedad después de RP.

La medida de la respuesta en el Mieloma Múltiple (MM) se efectúa a través de la medida de niveles de inmunoglobulina monoclonal secretada por las células plasmáticas (paraproteína, proteína M, en plasma o en orina mediante electroforesis e inmunofijación). En la evaluación de la eficacia de bortezomib se tienen en cuenta los criterios del European Group for Blood and Marrow Transplantation<sup>85</sup> (Blade criteria):

- Respuesta Completa: ausencia de paraproteína en plasma y en orina medida por inmunofijación, presencia < 5% de células plasmáticas en médula ósea, desaparición de plasmocitomas en tejidos blandos, normalización del calcio sérico, enfermedad ósea estable, mantenida en dos muestras separadas 6 semanas.
- Respuesta Parcial: reducción  $\geq$  50% en el nivel de paraproteína sérica, reducción  $\geq$  90% en el nivel de paraproteína en orina (o niveles en orina de 24 horas < 200mg), reducción  $\geq$  50% en el tamaño de los plasmacitomas, y no aumento del número de lesiones líticas en médula ósea. Respuesta mantenida un mínimo de 6 semanas.
- Respuesta Casi Completa: ausencia de paraproteína medida por electroforesis pero presencia medida por inmunofijación, enfermedad ósea estable y normalización del calcio sérico .

- De seguridad
  - Paciente que sufre toxicidades debidas al tratamiento de quimioterapia.  
Variable categórica dicotómica que toma los valores Sí/No.  
La aparición de reacciones adversas puede ocasionar:
    - Reducción de la dosis del fármaco
    - Retardo en la administración del ciclo
    - Suspensión del tratamiento
  - Tipo de toxicidad según criterios OMS. Variable categórica nominal.
  - Grado de toxicidad según criterios OMS. Variable categórica ordinal que toma los valores 1-2-3-4.

### **Variables de impacto económico**

Variables cuantitativas discretas

- Coste medio fármaco a estudio por paciente: coste por paciente de los fármacos en estudio para cada uno de los diagnósticos dividido por el número de pacientes que usaron ese medicamento en ese diagnóstico. Se mide en euros.  
(Sólo se tiene en cuenta el fármaco a estudio y no los demás fármacos del esquema).
- Coste medio por paciente por ciclo: coste total de ciclos de tratamiento en un diagnóstico determinado dividido por el número total de ciclos que se usaron para ese diagnóstico. Se mide en euros.

(Se tiene en cuenta todos los fármacos del esquema, excluyendo los que tienen un coste inferior al 1% del coste total del ciclo).

- Coste medio por tratamiento por paciente: coste medio por paciente por ciclo para cada uno de los diagnósticos dividido por la media de ciclos para cada diagnóstico. Se mide en euros.

(Se tiene en cuenta todos los fármacos del esquema, excluyendo los que tienen un coste inferior al 1% del coste total del ciclo).

- Coste-efectividad: coste medio por tratamiento por paciente dividido por la variable de eficacia considerada en cada fármaco.
- Años de vida ganados (AVG): Coste-efectividad por año de vida ganado de acuerdo a medianas de supervivencia. Se mide en euros.
- Coste-efectividad incremental (CE): coste de un paciente más con eficacia objetiva (RC+RCC+RP) . Se mide en euros.

Se calcula el PVL+ IVA. Se ha cogido el precio que figuraba en el programa de gestión precios en la fecha de inclusión en GFT. El descuento previsto en el Real Decreto-ley 8/2010<sup>86</sup> no se tiene en cuenta, ya que el periodo de estudio es previo a la publicación de este Real Decreto.

Para los fármacos que son de prescripción por receta se calcula PVP+IVA en el momento de inclusión del esquema en GFT.

### **Selección de medicamentos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica**

Variables cuantitativas discretas.

- Número de fármacos evaluados/año.
- Número de fármacos incluidos sin restricción. Porcentaje sobre el total de fármacos evaluados.
- Numero de fármacos incluidos con criterios de uso. Porcentaje sobre el total de fármacos evaluados.
- Número de fármacos no incluidos. Porcentaje sobre el total de fármacos evaluados.
- Número de fármacos incluidos y no incluidos por grupo terapéutico.



## PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

La Comisión de Farmacia y Terapéutica evalúa las solicitudes de inclusión de medicamentos que hacen los Servicios Clínicos del Hospital. Estas solicitudes se realizan a través del impreso “Propuesta de inclusión/exclusión de medicamentos en la Guía Farmacoterapéutica” (Figura 2) En este impreso, además de las características del medicamento el clínico ha de hacer constar los criterios de uso del nuevo fármaco, la eficacia comparativa con otros fármacos ya incluidos en la GFT, las referencias bibliográficas que avalan las afirmaciones anteriores.

En el Centro de Información de Medicamentos del Servicio de Farmacia se elabora un informe según el Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE) (Figura 3), propuesto por el Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en la Selección de Medicamentos (GENESIS)<sup>87</sup> dentro de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). El modelo MADRE incluye un análisis de eficacia, de seguridad, de coste-efectividad, de su impacto y además posiciona el fármaco dentro del arsenal terapéutico.

La CFT, en base a este informe decide si el fármaco se incluye o no, y en caso positivo, si la inclusión se establece con criterios de uso. La decisión, que se plasma en el acta de la reunión, se comunica al Servicio solicitante y se difunde a través de la intranet del Hospital.

Figura 2. Impreso para solicitud de inclusión de medicamentos en la Guía Farmacoterapéutica

<p style="text-align: right;">8</p> <p style="text-align: center;">ATENCIÓN ESPECIALIZADA AREA V / GUJÓN HOSPITAL DE CABUENES</p> <p>Comisión de Farmacia y Terapéutica</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;"> <p>PROPUESTA DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA ( Táchese lo que no proceda )</p> </div> <p>Composición :</p> <p style="padding-left: 20px;">Cualitativa ( Nombre genérico ) :</p> <p style="padding-left: 20px;">Cuantitativa:</p> <p>Forma farmacéutica :</p> <p>Via /s de administración:</p> <p>INFORME DE SOLICITUD:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Mecanismo de acción , farmacocinética , indicaciones , contraindicaciones , efectos secundarios e interacciones medicamentosas .</p> </div>	<p>INFORME DE SOLICITUD</p> <p><u>Indicar los criterios de uso terapéutico del nuevo fármaco:</u></p>  <p><u>Eficacia comparativa :</u></p>  <p><u>Referencias bibliográficas que avalen las afirmaciones realizadas en los apartados anteriores</u></p>  <p>En caso de sustituir a algún medicamento de la guía farmaco terapéutica, cual debería retirarse y enumerar las razones por las que el nuevo medicamento es superior al ya existente.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.</li> <li>2.</li> </ol> <p>Servicio / Sección solicitante : <span style="float: right;">Nº de Adjuntos :</span></p>
--	--

Los criterios de uso aprobados por la CFT para los fármacos estudiados fueron:

Bevacizumab:

- Cáncer metastásico de colón o recto: Enfermedad metastásica con esperanza de vida mayor de 3 meses asociado a capecitabina mas oxaliplatino (XELOX) en primera línea. No indicado su uso en monoterapia.
- Cáncer de mama metastásico: Enfermedad metastásica en primera línea, Her2- o fracaso a trastuzumab sin metástasis cerebrales. No estaría indicado su uso en monoterapia.
- Cáncer de pulmón no microcítico: Pacientes en estadio IIIB-IV en primera línea con predominio de células no escamosas, sin metástasis cerebrales ni hemoptisis, en combinación con cisplatino y gemcitabina.



Trastuzumab:

- Cáncer de mama metastásico en pacientes cuyos tumores sobreexpresen HER2+ en monoterapia o en combinación con docetaxel, paclitaxel o un inhibidor de la aromatasa.
- Cáncer de mama precoz en pacientes que sobreexpresen HER2+ después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si aplica), asociado al esquema THC (carboplatino más docetaxel) y durante un año de duración.

Cetuximab:

- Cáncer de colon metastásico en pacientes en los que hayan fracasado líneas previas con oxaliplatino e irinotecán.
- Cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado en pacientes susceptibles de radioterapia, en combinación con ésta cuando no puedan ser tratados con cisplatino.

Bortezomib:

- Mieloma múltiple recidivante o refractario a la última terapia (que han recibido previamente al menos un tratamiento y que presentan progresión de la enfermedad).

La Unidad centralizada de citostáticos del Servicio de Farmacia, de cual es responsable un farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria, recibe la prescripción de los Facultativos (Figuras 4 y 5). Tanto los datos del paciente, administrativos

Figura 4. Impreso de prescripción de medicamentos oncológicos

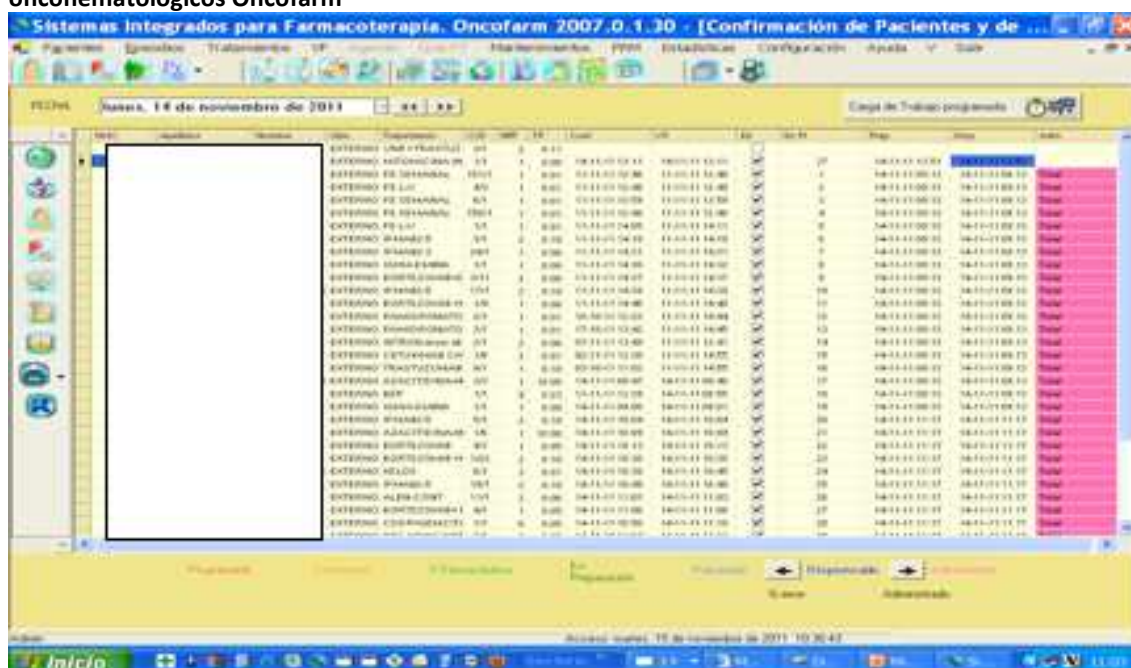
L	J
CICLO Nº: _____, S. C ..... m2, Dosis: Total [ ] Escalada [ ] Reducida [ ]	
Esquema nº 36: <u>HERCEPTIN</u> <b>(Las infusiones de 90 minutos se administrarán <u>siempre</u> al día siguiente)</b>	
<b>DOSIS:</b> TRASTUZUMAB (HERCEPTIN) 4 mg/Kg (1ª semana) luego 2 mg/Kg (sucesivas) iv d1. CICLOS SEMANALES. 6 mg/Kg CICLOS CADA 3 SEMANAS.	
<b>Día 1</b> ( / / ) 0 h: FORTECORTIN 20 mg + POLARAMINE 5 mg + ZANTAC 50 mg iv. * 0.30 - h: 250 cc de S. Fisiológico + ..... mg de HERCEPTIN La 1ª infusión se hará en 90 minutos, si se tolera bien las siguientes se harán en 30 minutos.	
<b>Días 8 y 15</b> ( / / y / / ) repetir misma pauta que día 1.	
<b>PAUTA ANTIEMETICA:</b> no precisa.	
<b>PRECAUCIONES</b> 1) NO MEZCLAR HERCEPTIN CON SOLUCIONES DE GLUCOSA. 2) Cuando se combina con TAXANOS estos se administrarán SIEMPRE DESPUES del HERCEPTIN. 3) Aplicar el PROTOCOLO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD si las hubiese..	
Fecha: / /	Fdo. Dr.
ONCOLOGIA MEDICA - HOJA DE TRATAMIENTO	18 e

y clínicos, como los del ciclo de quimioterapia se introducen en el programa Oncofarm® (Figura 6), y tras validar la prescripción, se procede imprimir la orden de preparación para la enfermera de la Unidad, así como las etiquetas identificativas del medicamento, individualizado para cada paciente.



Una vez conocidos los números de historia clínica de todos los pacientes que componen la muestra, se consulta su historia clínica, para recoger información sobre la evolución de su enfermedad y se accede a los datos de las variables buscadas.

Figura 6. Base de datos para la transcripción, preparación y administración de medicamentos oncohematológicos Oncofarm®



Para la búsqueda de los datos económicos se consulta la base de datos de gestión del Servicio de Farmacia, integrada dentro del programa Dominion®. Esta base de datos nos permite consultar el PVL del medicamento citostático y el IVA. Se tiene en cuenta solo el coste de los medicamentos citostáticos y no de los sueros diluyentes ni del material de acondicionamiento, ya que se considera un coste mínimo comparado con el del citostático.

Se diseña una Hoja de recogida de datos (Figura 7) que se cumplimentará para cada uno de los pacientes del estudio en la que se registrará:

- Datos generales del paciente: número de historia clínica, iniciales, fecha de nacimiento, datos antropométricos, PS, diagnóstico y estadio, condiciones específicas de los fármacos (HER2 y EGFR).
- Esquema de tratamiento recibido.
- Dosis y frecuencias y números de ciclos de cada fármaco recibidos.
- Líneas de tratamiento y tratamientos previos.
- Fechas de inicio y fin del tratamiento.
- Fecha de documentación de respuesta, progresión, resistencia o muerte.
- Aparición de reacciones adversas.



Figura 7. Hoja de recogida de datos de los pacientes incluíds en el estudio

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Iniciales: NHC: Fecha nacimiento:	<b>FARMACO:</b>	FECHA CIERRE: __/__/____																					
Peso:                      sc: Altura:	Diagnóstico: _____ Estadio: _____ PS: ECOG _____                      Karnofsky _____																						
Esquema: _____ Dosis fcos: _____ Ttos previos: _____ Frecuencia : _____    Nº ciclos: _____    Línea tratamiento: _____ HER2 (trastuzumab): _____                      EGFR (cetuximab): _____ Metas cerebrales (Bevacizumab CPnM): _____                      Radio (cetuxi): _____																							
Fecha inicio: _____                      Fecha fin: _____ Fecha progresión/recurrencia: _____                      Fecha nuevo Tto: _____ Fecha muerte: _____ Respuesta:    RC (fecha): _____                      RP (fecha): _____																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Toxicidad:</th> <th style="width: 33%;">SI</th> <th style="width: 33%;">NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tipo toxicidad: _____</td> <td>Tipo toxicidad: _____</td> <td>Tipo toxicidad: _____</td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td>Fecha</td> <td>Fecha</td> </tr> <tr> <td>Grado toxicidad: 1 2 3 4</td> <td>Grado toxicidad: 1 2 3 4</td> <td>Grado toxicidad: 1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td>Retardo (fecha)</td> <td>Retardo (fecha)</td> <td>Retardo (fecha)</td> </tr> <tr> <td>Reducción (fecha)</td> <td>Reducción (fecha)</td> <td>Reducción (fecha)</td> </tr> <tr> <td>Suspensión (fecha)</td> <td>Suspensión (fecha)</td> <td>Suspensión (fecha)</td> </tr> </tbody> </table>			Toxicidad:	SI	NO	Tipo toxicidad: _____	Tipo toxicidad: _____	Tipo toxicidad: _____	Fecha	Fecha	Fecha	Grado toxicidad: 1 2 3 4	Grado toxicidad: 1 2 3 4	Grado toxicidad: 1 2 3 4	Retardo (fecha)	Retardo (fecha)	Retardo (fecha)	Reducción (fecha)	Reducción (fecha)	Reducción (fecha)	Suspensión (fecha)	Suspensión (fecha)	Suspensión (fecha)
Toxicidad:	SI	NO																					
Tipo toxicidad: _____	Tipo toxicidad: _____	Tipo toxicidad: _____																					
Fecha	Fecha	Fecha																					
Grado toxicidad: 1 2 3 4	Grado toxicidad: 1 2 3 4	Grado toxicidad: 1 2 3 4																					
Retardo (fecha)	Retardo (fecha)	Retardo (fecha)																					
Reducción (fecha)	Reducción (fecha)	Reducción (fecha)																					
Suspensión (fecha)	Suspensión (fecha)	Suspensión (fecha)																					

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Para evaluar el grado de adecuación de cada fármaco e indicación se calculó la media del porcentaje de cumplimiento de cada criterio para el conjunto de pacientes tratados en cada caso. Se calculó el porcentaje de pacientes para cada fármaco e indicación que cumplieron todos los criterios. Ambas medidas de resumen se representaron mediante gráficos de barras. El análisis y la representación gráfica se realizaron mediante el programa estadístico R<sup>88</sup>.

Para evaluar la selección de medicamentos por la CFT se resumió la información mediante una tabla de frecuencias y porcentajes.

Para resumir las variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia (porcentajes) acompañadas de sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%.

Para el análisis de efectividad se estimaron curvas de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier, que fueron comparadas entre el grupo de pacientes que cumplieron los criterios de uso y los que no lo cumplieron, cuando fue posible, a través del test log-rank. En el caso de cruce de las curvas de supervivencia, para detectar mejor diferencias, se usó el test de Wilcoxon generalizado.

A fin de investigar la influencia de otros posibles factores pronóstico en los resultados, se realizó un análisis multivariante mediante el modelo de regresión de Cox, considerando las siguientes covariables: cumplimiento, edad, PS, estadio, número de ciclos y línea de tratamiento.

En el análisis de toxicidad para detectar diferencias entre los grupos se realizó el test de Fisher.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas en las que se obtuvieron pvalores inferiores al nivel 0,05.

El análisis estadístico se efectuó utilizando las librerías survival y survMisc del programa estadístico R, versión 3.2.0 (R Development Core Team, 2015)<sup>89,90,91</sup>.

## **RESULTADOS**

## RESULTADOS

Durante el periodo mayo de 2007 a abril de 2010 se trataron con los fármacos objeto del estudio 272 pacientes en 293 episodios, que se distribuyen de la siguiente manera:

- Bevacizumab: 112 pacientes (41,18%) 114 episodios
- Cetuximab: 34 pacientes (12,5%); 35 episodios
- Trastuzumab: 69 pacientes (25,37%); 80 episodios
- Bortezomib: 57 pacientes (20,95%), 64 episodios

De ellos 215 pertenecían al Servicio de Oncología (pacientes tratados con bevacizumab, cetuximab y trastuzumab) y 57 al Servicio de Hematología (pacientes tratados con bortezomib).

Del total de 293 episodios se excluyen 6 pacientes: 2 pacientes en el grupo de bevacizumab que lo usaron para cáncer renal, 2 en trastuzumab, uno para cáncer gástrico y otro para un cáncer de glándulas sudoríparas y 2 en bortezomib, que se usaron para un linfoma del manto y una macroglobulinemia de Waldestrom respectivamente, ya que estas indicaciones no estaban dentro de las incluidas por la CFT.

**Tabla 5. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio**

	Bortezomib	Cetuximab	Trastuzumab				Bevacizumab			
n	62	35			78			112		
	<b>Mieloma múltiple</b>	<b>Cáncer de cabeza y cuello</b>	<b>de y</b>	<b>Cáncer colorrectal</b>	<b>Cáncer de mama precoz</b>	<b>de</b>	<b>Cáncer de mama metastásico</b>	<b>Cáncer de pulmón no microcítico</b>	<b>Cáncer colorrectal metastásico</b>	<b>Cáncer de mama metastásico</b>
Pacientes n (%)	62 (21.6)	10 (3.5)		25 (8.7)	41 (14.3)		37 (12.9)	48 (16.7)	57 (19.9)	7 (2.4)
Edad media (SD)	67.7 (8.9)	57.3 (9.3)		61.9 (12.2)	55.7 (11.1)		60.3 (12.6)	60.8 (8.0)	62.6 (9.6)	60.4 (12.4)
Género										
Hombres n (%)	37 (59.7)	8 (80.0)		17 (68.0)	0 (0.0)		1 (2.7)	39 (81.2)	33 (57.9)	0 (0.0)
Mujeres n (%)	25 (40.3)	2 (20.0)		8 (32.0)	41 (100.0)		36 (97.3)	9 (18.8)	24 (42.1)	7 (100)
Estadío: n										
I		1			10					
IB								1		
II		1								
IIA					11					
IIB					5			1		1
III		3		2					1	
IIIA					11			9	1	
IIIB					4			11	1	
IV		5		23			37	26	53	6
Desconocido	13								1	
ISS-I	10									
ISS-II	17									
ISS-III	22									
PS (ECOG) n										
0		7		11	38		14	30	34	3
1		3		10	1		12	16	23	4
2				2	1		10	1		
Desconocido				2	1		1	1		

ISS: International Staging System, PS: Performance Status, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group  
 PS: No se recogieron datos para mieloma multiple

## **OBJETIVO 1 (PRINCIPAL)**

**Evaluar la relación entre el cumplimiento de los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes y los resultados en salud y económicos de los fármacos que se incluyen en la Guía Farmacoterapéutica.**

### **Evaluación de la efectividad**

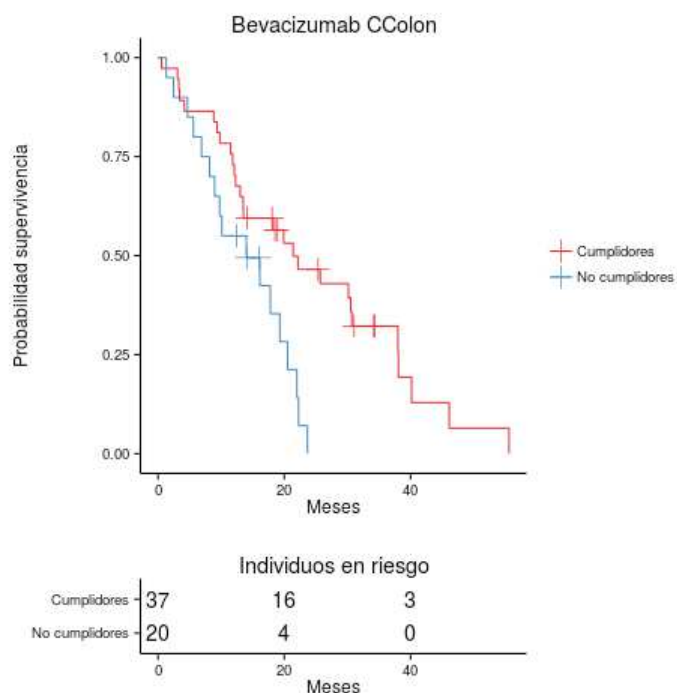
- **Supervivencia Global de Bevacizumab en Cáncer de colorrectal metastásico**

El número medio de ciclos de tratamiento administrados en pacientes cumplidores fue de 8,8 frente a 7,0 en no cumplidores.

Se obtuvieron las curvas de supervivencia para los dos grupos estudiados, encontrándose asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y el grupo ( $p=0,007$ ). El hazard ratio fue de 0,407 (IC(95 %)=(0,208-0,795)).

La mediana de supervivencia para el grupo de cumplidores fue de 21,4 meses y de 14,0 para los no cumplidores.

Figura 8. Curva de Kaplan Meier de Supervivencia Global de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico



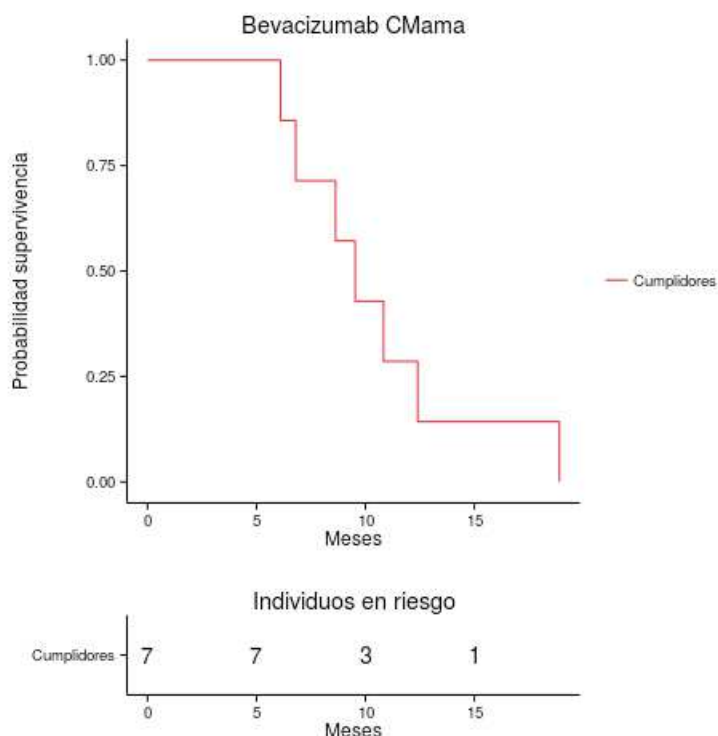
- **Supervivencia Libre de Progresión con Bevacizumab en Cáncer de mama metastásico**

El número medio de ciclos de tratamiento administrados en pacientes cumplidores fue de 6,6.

En la figura siguiente se muestra la curva de supervivencia para el grupo de pacientes cumplidores. En este fármaco-patología todos los pacientes cumplieron los criterios de uso, por lo que solo hay una curva. El tiempo mediano de supervivencia fue de 9,53 meses.



Figura 9. Curva de Kaplan Meier de Supervivencia Libre de Progresión de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico

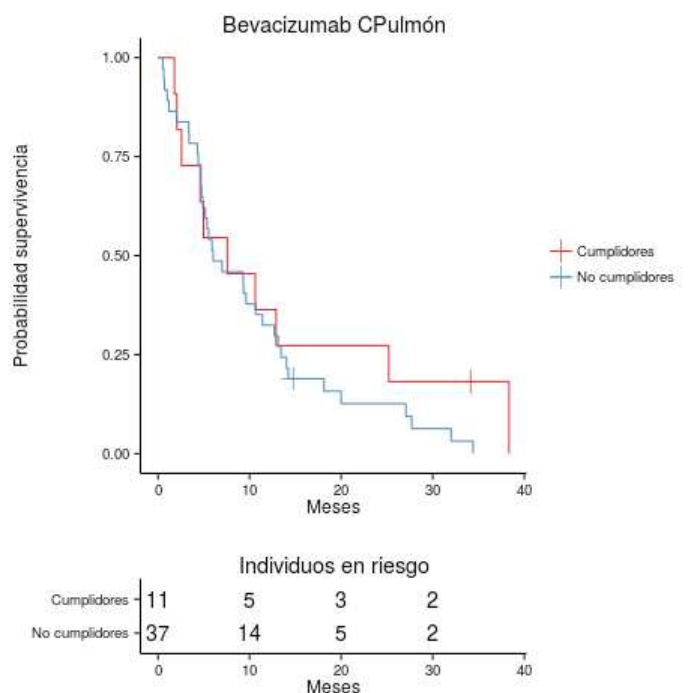


- **Supervivencia global con Bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico**

El número medio de ciclos de tratamiento administrados en pacientes cumplidores fue de 2,6 frente a 3,4 en no cumplidores.

Se obtuvieron las curvas de supervivencia para los dos grupos estudiados, no hallándose asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y el grupo ( $p=0.344$ ). El hazard ratio fue de 0,704 (IC(95 %)=(0,335-1,469)). La mediana para los cumplidores se alcanza en 7,57 meses, mientras que para los no cumplidores desciende a 6,03 meses.

Figura 10. Curva de Kaplan Meier de Supervivencia Global de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico.



- **Porcentaje de Respuesta en Cetuximab en Cáncer de colorrectal metastásico**

El número medio de ciclos de tratamiento administrados en pacientes no cumplidores fue de 7,8.

El porcentaje de respuesta es de 28%, con un IC(95%)=(14,28-47,58). Todos los pacientes son no cumplidores.

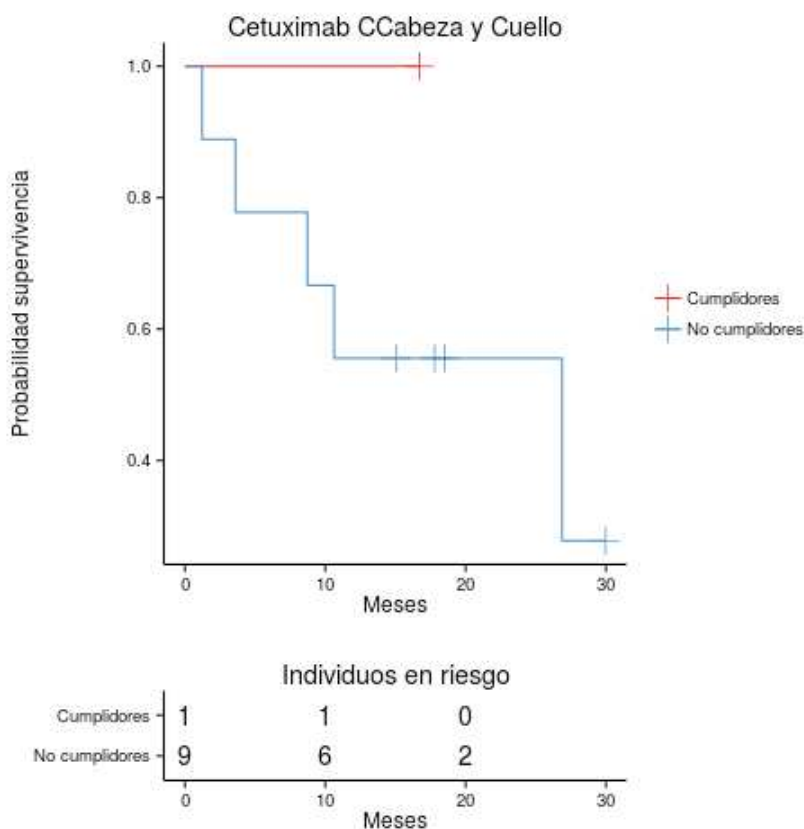
- **Duración de control locorregional de Cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello**

El número medio de ciclos de tratamiento administrados en pacientes no cumplidores fue de 7,9.

Se obtuvieron las curvas de supervivencia para los dos grupos estudiados, no hallándose asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y el grupo ( $p=0,460$ ). El grupo de cumplidores solo estaba formado por un caso.

La mediana solo se puede calcular para los no cumplidores, meses ya que solo hay un caso en los cumplidores), y es de 26,9 meses.

Figura 11 Curva de Kaplan Meier de Duración de control locorreional de cetuximab en CCC.

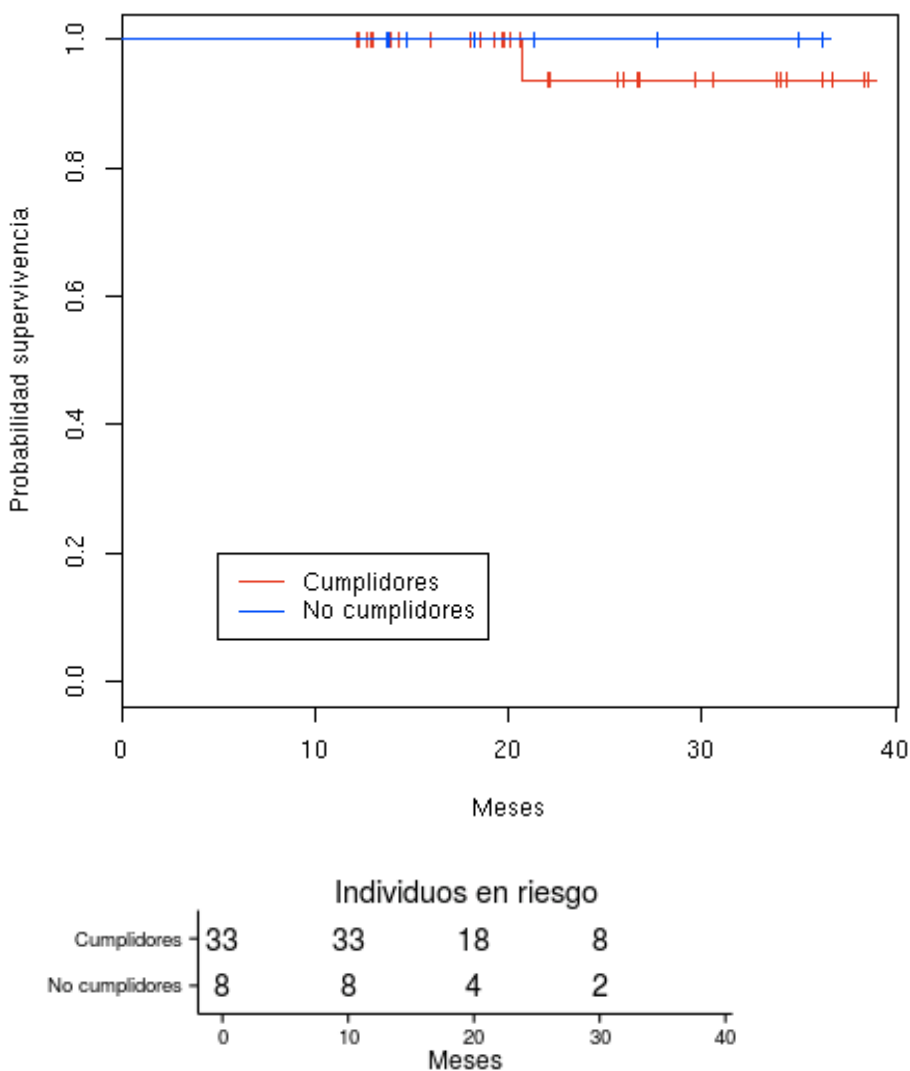


- **Supervivencia Libre de Enfermedad con Trastuzumab en Cáncer de mama precoz**

El número medio de ciclos de tratamiento administrados en pacientes cumplidores fue de 17,3 frente a 16,0 en no cumplidores.

Se obtuvieron las curvas de supervivencia para los dos grupos estudiados, no hallándose asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y el grupo ( $p=0,617$ ). El único evento se produce en el grupo de cumplidores, por lo que no es posible calcular la mediana de supervivencia.

**Figura 12. Curva de Kaplan Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad de trastuzumab en Cáncer de mama precoz**



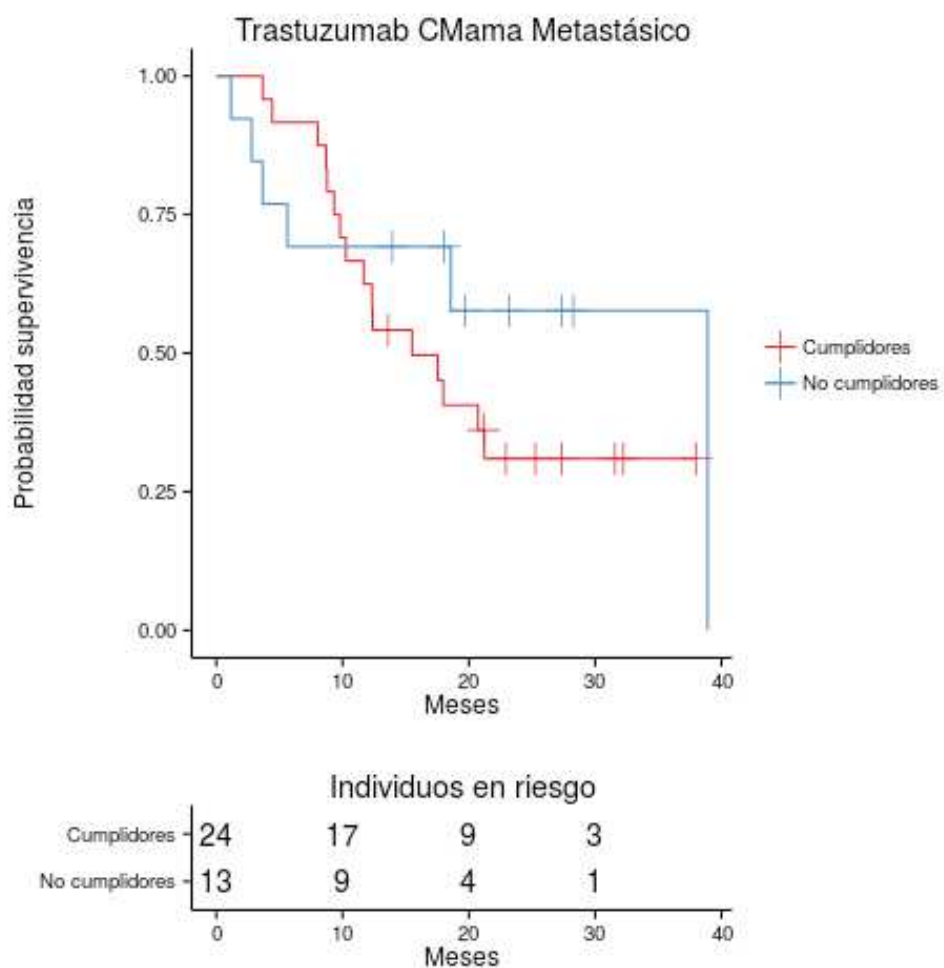
- **Tiempo hasta progresión en Trastuzumab en Cáncer de mama metastásico**

El número medio de ciclos de tratamiento administrados en pacientes cumplidores fue

de 14,1 frente a 8,8 en no cumplidores.

Se obtuvieron las curvas de supervivencia para los dos grupos estudiados, no hallándose asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y el grupo ( $p=0,310$ ). El hazard ratio fue de 1,673 (IC(95 %)=(0,611-4,577)). La mediana de supervivencia para los cumplidores es de 15,5 y para los no cumplidores de 38,9.

Figura 13. Curva de Kaplan Meier Tiempo hasta progresión de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico



- **Porcentaje Respuesta total de Bortezomib en Mieloma múltiple**

El número medio de ciclos de tratamiento administrados en pacientes cumplidores fue

de 5,3 frente a 4,7 en no cumplidores.

En el grupo de cumplidores (n=39), se observan 3 tres respuestas completas y 14 parciales, que supone una respuesta total del 44%, IC=( 28,19-60,.23. En el grupo de no cumplidores (n=23), hay una respuesta completa y 14 parciales, que hacen una tasa de respuesta total del 61 %, IC=( 38,78-79,53).

El test de Fisher indica que no existe relación entre la respuesta y el cumplimiento (pvalor=0,293). IC para la odds ratio (0,626-6,610).

### Análisis multivariante

Los resultados de los dos test de bondad de ajuste del modelo solo resultan significativos en bevacizumab en cáncer colorrectal, bevacizumab en cáncer de pulmón no microcítico y cetuximab en cáncer colorrectal, solo en estos casos las variables que a su vez son significativas en esos modelos, están relacionadas con la supervivencia.

**Tabla 6. Análisis multivariante de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico**

	<b>Coefficientes</b>	<b>Exp(Coefficientes)</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>pvalor</b>
Grupo_cumplidores	-0,047	0,953	(0,366-2,482)	0,922
Sexo_M	0,421	1,524	(0,733-3,168)	0,259
Edad	-0,002	0,998	(0,965-1,033)	0,926
PS_70	2,309	10,066	(1,397-72,516)	<b>0,022</b>
PS_80	1,899	6,685	(1,936-23,076)	<b>0,003</b>
PS_90	0,772	2,163	(0,679-6,889)	0,191
nciclos	-0,116	0,89	(0,824-0,962)	<b>0,003</b>
estadio_IIIA	0,976	2,653	(0,133-52,727)	0,522
estadio_IIIB	-0,912	0,402	(0,018-8,989)	0,565
estadio_IV	-1,214	0,297	(0,029-2,978)	0,302

Likelihood ratio test pvalue=0,0007

Wald test pvalue=0,0021

Mediana de supervivencia: 18,2 meses

**Tabla 7. Análisis multivariante de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico**

	<b>Coefficientes</b>	<b>Exp(Coefficientes)</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>pvalor</b>
Edad	-0,137	0,872	(0,609-1,249)	0,455
nciclos	0,941	2,561	(0,146-44,946)	0,52
Linea_2	-2,029	0,131	(0,001-15,021)	0,401
Linea_3	0,475	1,609	(0,067-38,684)	0,769

Likelihood ratio test pvalue=0,921

Wald test pvalue=0,941

Mediana de supervivencia: 9,53 meses

**Tabla 8. Análisis multivariante de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico**

	<b>Coefficientes</b>	<b>Exp(Coefficientes)</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>pvalor</b>
Grupo_cumplidores	-1,427	0,24	(0,091-0,629)	<b>0,003</b>
Sexo_M	-0,871	0,418	(0,153-1,141)	0,088
Edad	0,064	1,066	(1,009-1,125)	<b>0,021</b>
nciclos	-0,676	0,508	(0,371-0,697)	<b>&lt;0,001</b>
estadio_IIB	0,834	2,303	(0,138-38,533)	0,561
estadio_IIIA	-0,619	0,538	(0,062-4,635)	0,572
estadio_IIIB	0,169	1,185	(0,139-10,089)	0,876
estadio_IV	0,527	1,694	(0,207-13,864)	0,622
Linea_2	0,318	1,374	(0,453-4,169)	0,574
Linea_3	0,064	1,066	(0,267-4,258)	0,928
Linea_4	-0,604	0,546	(0,0459-6,495)	0,632

Likelihood ratio test pvalue=0,0028

Wald test pvalue=0,0045

Mediana de supervivencia: 6,52 meses

**Tabla 9. Análisis multivariante de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico**

	<b>Coefficientes</b>	<b>Exp(Coefficientes)</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>pvalor</b>
Sexo_M	0,579	1,786	(0,148-21,45)	0,647
Edad	-0,049	0,951	(0,817-1,108)	0,523
nciclos	-0,215	0,806	(0,595-1,093)	0,165

Likelihood ratio test pvalue=0,483

Wald test pvalue=0,563

Mediana de supervivencia: 26,87 meses

**Tabla 10. Análisis multivariante de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico**

	<b>Coefficientes</b>	<b>Exp(Coefficientes)</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>pvalor</b>
Grupo_cumplidores	0,487	1,629	(0,580-4,574)	0,354
Sexo_M	-0,459	0,632	(0,079-4,993)	0,663
Edad	-0,001	0,998	(0,962-1,037)	0,947
nciclos	0,001	1,001	(0,962-1,041)	0,98

Likelihood ratio test pvalue=0.867

Wald test pvalue=0,874

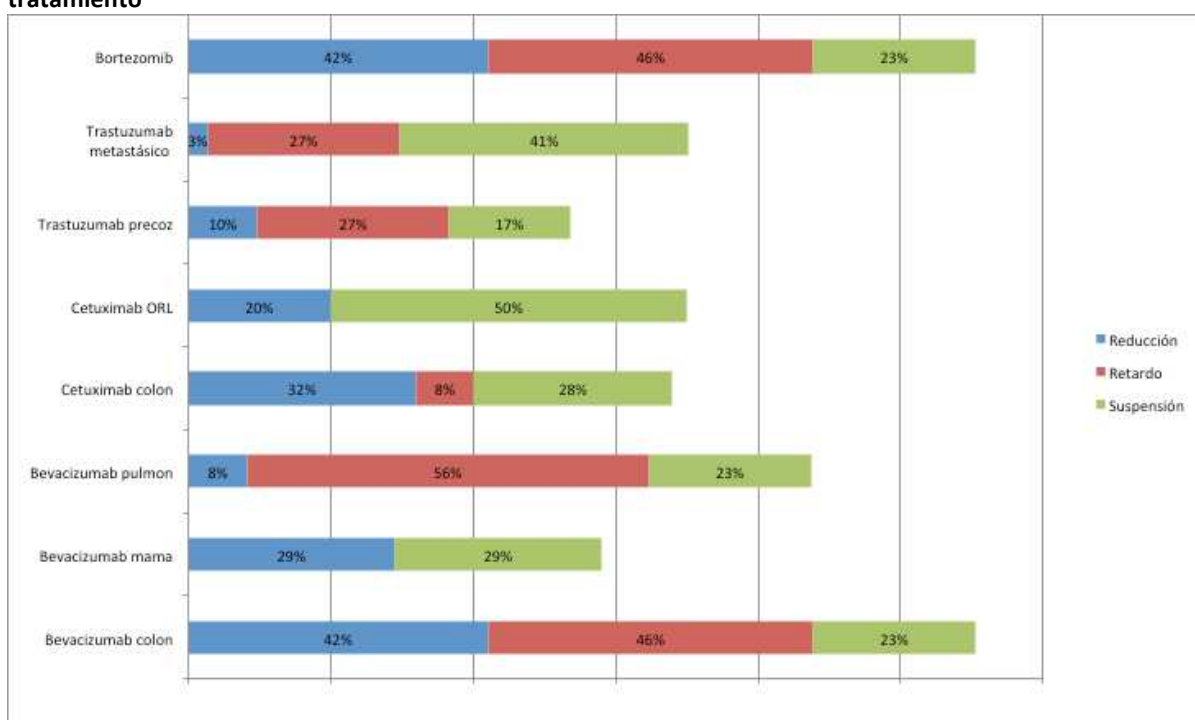
Mediana de supervivencia: 18,6 meses



### Evaluación de la seguridad

De los 293 episodios que componen la muestra, en 255 (87%) se produce alguna reacción adversa al tratamiento quimioterápico. Estos EA suponen la reducción, retardo o suspensión de los tratamientos en el porcentaje de pacientes que se puede ver en la Figura 14:

**Figura 14. Porcentaje de efectos adversos que suponen reducción, retardo y suspensión del tratamiento**



En ninguno de los fármacos evaluados se encuentran diferencias significativas entre el grupo de pacientes que cumplieron los criterios de uso y los no cumplidores.

Tabla 11. Porcentaje de EA por órganos para cada fármaco-patología

Tipo toxicidad	Bevacizumab Cáncer colorrectal		Bevacizumab Cáncer mama metastásico		Bevacizumab Cáncer de pulmón		Cetuximab cáncer colorrectal	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-Hematológica	17	11,72	4	26,67	49	52,13	6	12,50
2-Gastrointestinal	58	40,00	5	33,33	29	30,85	22	45,83
3-Renal	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
4-Cutánea	12	8,28	0	0,00	4	4,26	15	31,25
5-Infeción	5	3,45	2	13,33	1	1,06	0	0,00
6-Cardíaca	9	6,21	0	0,00	0	0,00	0	0,00
7-Neurológica	36	24,83	4	26,67	6	6,38	2	4,17
8-Pulmonar	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
9-Alergia	2	1,38	0	0,00	3	3,19	2	4,17
10-Fiebre	2	1,38	0	0,00	2	2,13	0	0,00
11-Desórdenes generales	4	2,76	0	0,00	0	0,00	1	2,08
12-Metabolismo y nutrición	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
13-Desórdenes psiquiátricos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	145	100,00	15	100,00	94	100,00	48	100,00

Tipo toxicidad	Cetuximab Cáncer cabeza y cuello		Trastuzumab Cáncer mama precoz		Trastuzumab Cáncer mama metastásico (1)		Bortezomib Mieloma múltiple	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-Hematológica	6	30,00	44	38,94	18	30,51	32	21,05
2-Gastrointestinal	5	25,00	55	48,67	20	33,90	27	17,76
3-Renal	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,66
4-Cutánea	7	35,00	1	0,88	5	8,47	7	4,61
5-Infeción	0	0,00	2	1,77	1	1,69	20	13,16
6-Cardíaca	0	0,00	0	0,00	2	3,39	3	1,97
7-Neurológica	0	0,00	5	4,42	7	11,86	42	27,63
8-Pulmonar	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
9-Alergia	1	5,00	1	0,88	2	3,39	1	0,66
10-Fiebre	0	0,00	1	0,88	2	3,39	11	7,24
11-Desórdenes generales	1	5,00	4	3,54	2	3,39	6	3,95
12-Metabolismo y nutrición	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,66
13-Desórdenes psiquiátricos	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,66
	20	100,00	113	100,00	59	100,00	152	100,00

(1) Se han eliminado los eventos del caso con tiempo censurado

- **Toxicidad de Bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico**

De los 57 pacientes, en 14 de ellos (25%) se suspende el tratamiento a consecuencia de las reacciones adversas, siendo en 6 pacientes (10%) la suspensión por efectos adversos grado 3-4. Dentro de la toxicidad típica por bevacizumab destaca la hipertensión grado 3-4 en 6 pacientes (10%), llevando a suspensión en 4 de ellos (7%).

**Tabla 12. Porcentaje de Efectos adversos sobre el total de pacientes de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico**

tipo	nº eventos	porcentaje		n=57	
Hematológica	18	12,41%	Anemia	6	10,53%
			Trombocitopenia	4	7,02%
			Neutropenia	2	3,51%
			Rectorragia	2	3,51%
			Absceso sangrante	1	1,75%
			Flebitis	1	1,75%
			Hemoptisis	1	1,75%
			Tromboembolismo pulmonar	1	1,75%
Gastrointestinal	57	39,31%	Nauseas vómitos	28	49,12%
			Diarrea	17	29,82%
			Estomatitis	8	14,04%
			Hepática	1	1,75%
			Perforación digestiva	1	1,75%
			Hepática	1	1,75%
Cutánea	13	8,97%	Cutánea	7	12,28%
			Síndrome mano-pie	5	8,77%
			Eczema	1	1,75%
Infecciones	5	3,45%	Infección	2	3,51%
			Infección orina	2	3,51%
			Neumonía	1	1,75%
Cardiovascular	9	6,21%	Ángor	1	1,75%
			Hipertensión	8	14,04%
Neurológica	35	24,14%	Neurotoxicidad	27	47,37%
			Neuropatía	7	12,28%
			Neuropatía periférica	1	1,75%
			Vértigo	1	1,75%
Alergia	2	1,38%	Alergia	1	1,75%
			Espasmo glótico	1	1,75%
Fiebre	2	1,38%	Fiebre	2	3,51%
Otros	4	2,76%	Astenia	4	7,02%
Total	145	100,00%			

Figura 15. Toxicidad de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico por órganos y grados de gravedad

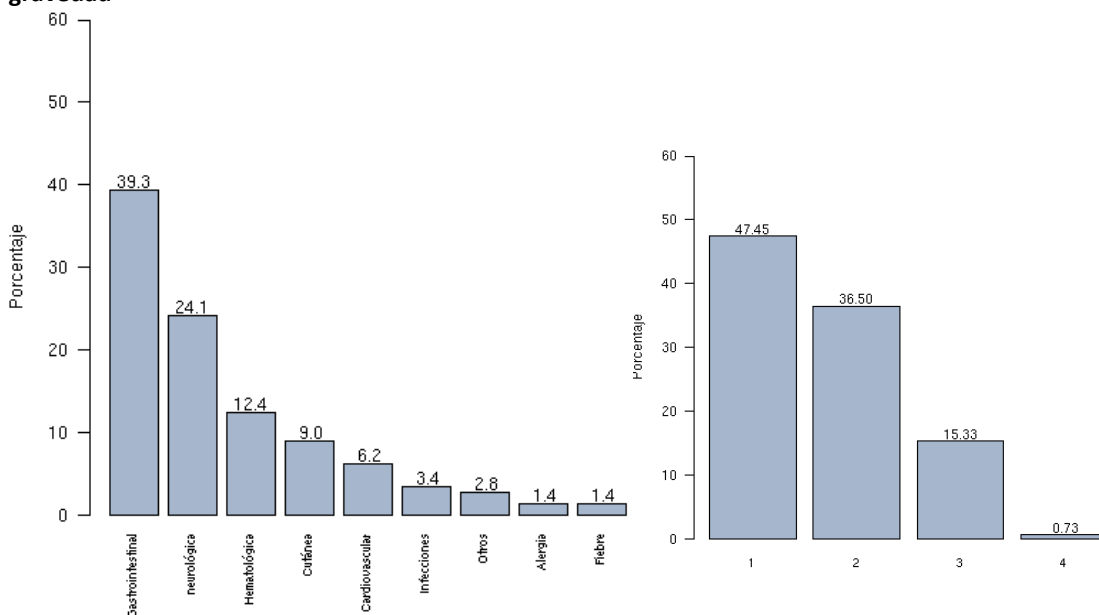


Tabla 13. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico

	Cumplidores	No cumplidores
% toxicidad	89,19%	90,00%
pvalor Test Fisher=0,99		

- Toxicidad de Bevacizumab en cáncer de mama metastásico

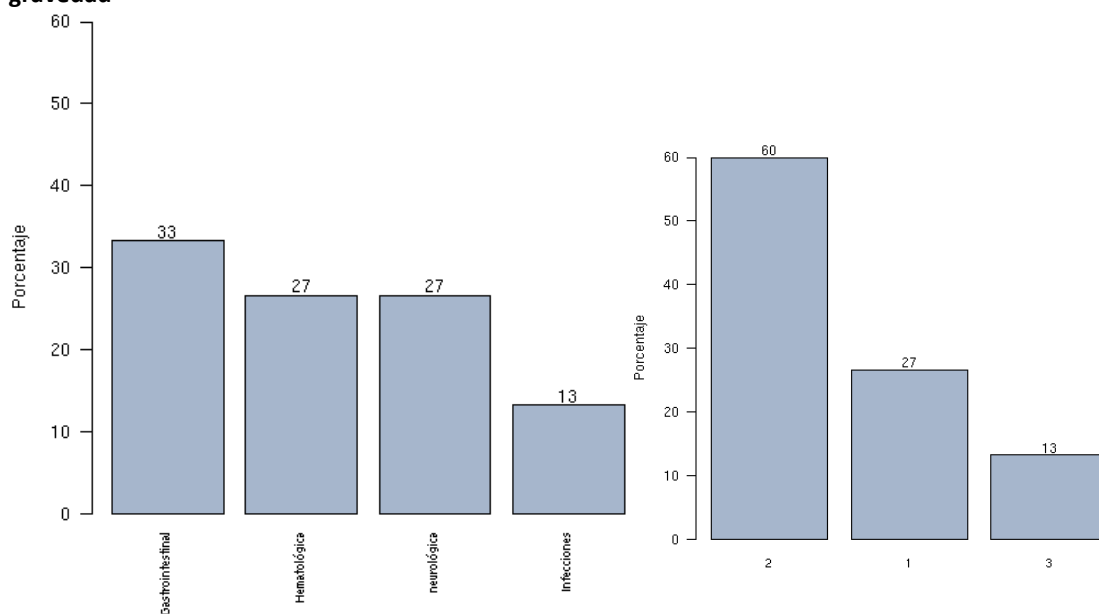
Del total de pacientes (n=7) solo se producen dos EA grado 3 (nauseas-vómitos y epistaxis) y solo en este último caso da lugar a la suspensión del tratamiento.

Tabla 14. Porcentaje de Efectos adversos sobre el total de pacientes de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico

tipo	nº eventos	porcentaje		n=7	
Hematológica	4	26,67%	Anemia	1	14,29%
			Epistaxis	1	14,29%
			Leucopenia	1	14,29%
			Neutropenia	1	14,29%
Gastrointestinal	5	33,33%	Nauseas vómitos	3	42,86%
			Estomatitis	1	14,29%
			Diarrea	1	14,29%
Infecciones	2	13,33%	Infección	2	28,57%
Neurrológica	4	26,67%	Neuropatía	2	28,57%

			Neurotoxicidad	2	28,57%
Total	15	100,00%			

Figura 16. Toxicidad de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico por órganos y grados de gravedad



- Toxicidad de Bevacizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico

De los 48 pacientes, en 11 de ellos (23%) se suspende el tratamiento a consecuencia de las reacciones adversas. Dentro de la toxicidad típica por bevacizumab destaca un tromboembolismo pulmonar, un accidente cerebrovascular agudo, una trombosis venosa y un episodio de hemoptisis y otro de rectorragia, llevando todos ellos a la suspensión del tratamiento.

Tabla 15. Porcentaje de Efectos adversos sobre el total de pacientes de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico

tipo	nº eventos	porcentaje		n=48	
Hematológica	51	54,26%	Anemia	14	29%
			Neutropenia	11	23%
			Trombocitopenia	10	21%
			Leucopenia	8	17%
			Hemoptisis	2	4%
			Accidente cerebrovascular agudo	1	2%
			Aplasia mielosupresora	1	2%

			Epistaxis	1	2%
			Hemorroides sangrantes	1	2%
			Tromboembolismo pulmonar	1	2%
			Trombosis venosa piernas	1	2%
Gastrointestinal	26	27,66%	Estomatitis	11	23%
			Nauseas vómitos	9	19%
			Diarrea	5	10%
			Hepática	1	2%
Cutánea	4	4,26%	Cutánea	3	6%
			Urticaria	1	2%
Infecciones	1	1,06%	Cistitis	1	2%
Neurológica	7	7,45%	Neurotoxicidad	6	13%
			Neuropatía	1	2%
Alergia	3	3,19%	Alergia	1	2%
			Erupción cutánea	1	2%
			Prurito	1	2%
Fiebre	2	2,13%	Fiebre	2	4%
Total	94	100,00%			

Figura 17. Toxicidad de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico por órganos y grado de gravedad

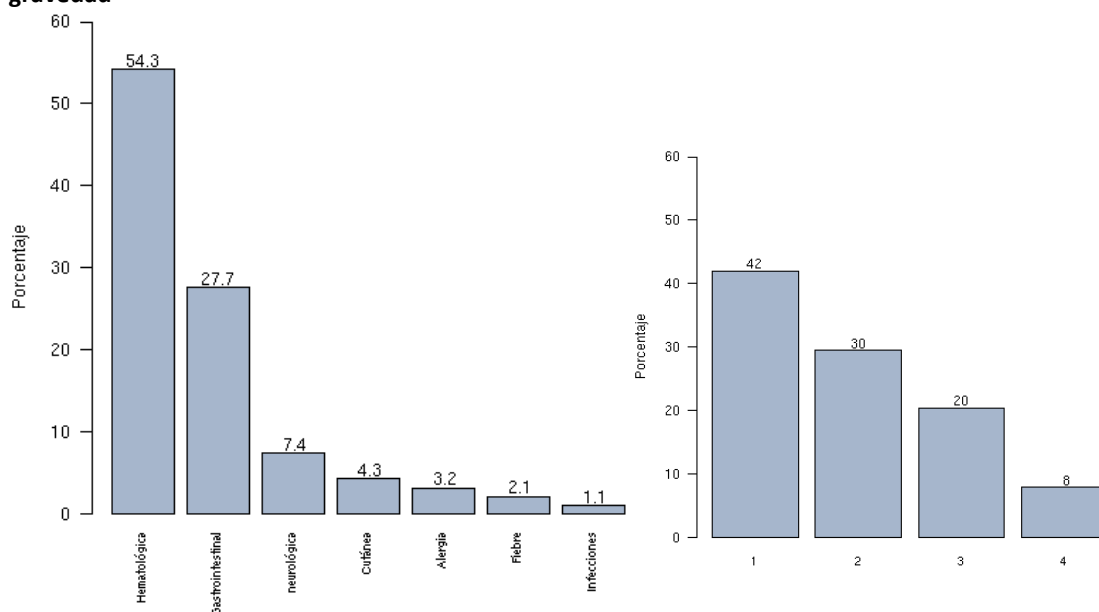


Tabla 16. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico

	Cumplidores	No cumplidores
% toxicidad	100,00%	75,68%
pvalor Test Fisher=0,0946		

- **Toxicidad de Cetuximab en cáncer colorrectal**

En un 60% de los pacientes se produce toxicidad cutánea, teniendo que ser suspendido en 3 de ellos el tratamiento por esta toxicidad.

**Tabla 17. Porcentaje de efectos adversos sobre el total de pacientes de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico**

tipo	nº eventos	porcentaje		n=25	
Hematológica	6	12,24%	Anemia	1	4,00%
			Aplasia	1	4,00%
			Leucopenia	1	4,00%
			Leucocitosis	1	4,00%
			Neutropenia	1	4,00%
			Tromboembolismo pulmonar	1	4,00%
Gastrointestinal	22	44,90%	Diarrea	12	48,00%
			Nauseas vómitos	8	32,00%
			Estomatitis	2	8,00%
Cutánea	15	30,61%	Cutánea	15	60,00%
Infecciones	1	2,04%	Cistitis	1	4,00%
Neurológica	2	4,08%	Neurotoxicidad	1	4,00%
			Neuropatía	1	4,00%
Alergia	2	4,08%	Asma	1	4,00%
			Reacción infusión	1	4,00%
Otros	1	2,04%	Astenia	1	4,00%
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100,00%</b>			

Figura 18. Toxicidad de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico por órganos y grados de gravedad

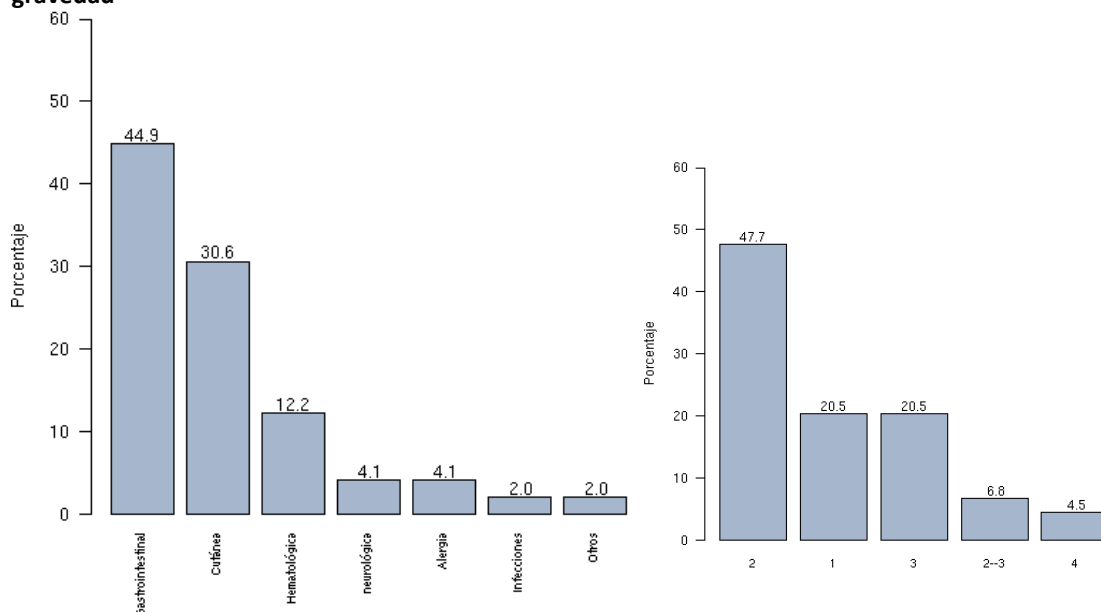


Tabla 18. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico

	Cumplidores	No cumplidores
% toxicidad	89,19%	90,00%
pvalor Test Fisher=0,99		

- Toxicidad de Cetuximab en cáncer de cabeza y cuello

En el 100% de pacientes se produce toxicidad, siendo esta de grado 3 en la tercera parte de ellos. En el 50% de los pacientes el tratamiento se debe suspender debido a los EA.

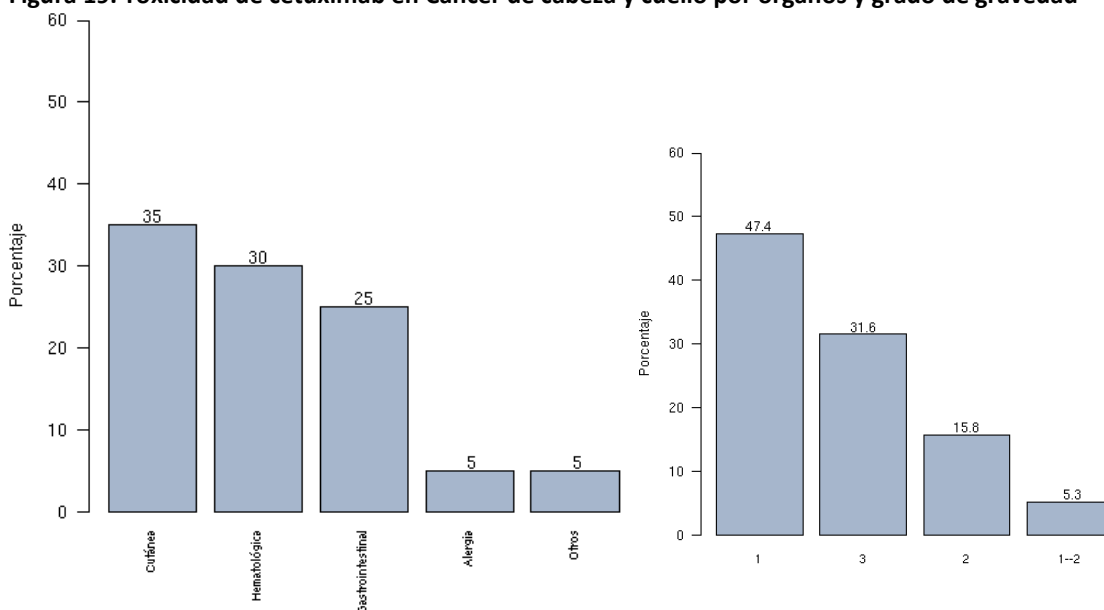
Tabla 19. Porcentaje de efectos adversos sobre el total de pacientes de cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello

tipo	nºeventos	porcentaje	n=10
Hematológica	6	30,00%	Neutropenia 2 20,00%
			Anemia 1 10,00%
			Epistaxis 1 10,00%
			Leucopenia 1 10,00%
			Trombocitopenia 1 10,00%
			Estomatitis 3 30,00%



Gastrointestinal	5	25,00%	Diarrea	1	10,00%
			Nauseas vómitos	1	10,00%
Cutánea	7	35,00%	Cutánea	7	70,00%
Alergia	1	5,00%	Alergia	1	10,00%
Otros	1	5,00%	Astenia	1	10,00%
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100,00%</b>			

Figura 19. Toxicidad de cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello por órganos y grado de gravedad



- **Toxicidad de Trastuzumab en cáncer de mama precoz**

En el 17% de pacientes se produce una suspensión de tratamiento, pero en ninguno se suspende trastuzumab, solo alguno o todos los componentes de la quimioterapia que va en combinación. En ningún paciente se produce toxicidad cardíaca.

Tabla 20. Porcentaje de efectos adversos sobre el total de pacientes de trastuzumab en Cáncer de mama precoz

tipo	nºeventos	porcentaje	n=41		
Hematológica	43	38,05%	Anemia	23	56,10%
			Neutropenia	7	17,07%
			Trombocitopenia	7	17,07%
			Leucopenia	6	14,63%
			Aplasia	1	2,44%
			Epistaxis	1	2,44%

Gastrointestinal	56	49,56%	Nauseas vómitos	23	56,10%
			Estomatitis	16	39,02%
			Diarrea	12	29,27%
			Estreñimiento	2	4,88%
			Hepática	1	2,44%
			Mucositis	1	2,44%
Cutánea	1	0,88%	Cutánea	1	2,44%
Infecciones	2	1,77%	Infecciones	2	4,88%
Neurológica	5	4,42%	Neurotoxicidad	5	12,20%
Alergia	1	0,88%	Reacción infusión	1	2,44%
Fiebre	1	0,88%	Fiebre	1	2,44%
Otros	4	3,54%	Astenia	4	9,76%
<b>Total</b>	<b>113</b>	<b>100,00%</b>			

Figura 20. Toxicidad de trastuzumab en Cáncer de mama precoz por órganos y grados de gravedad

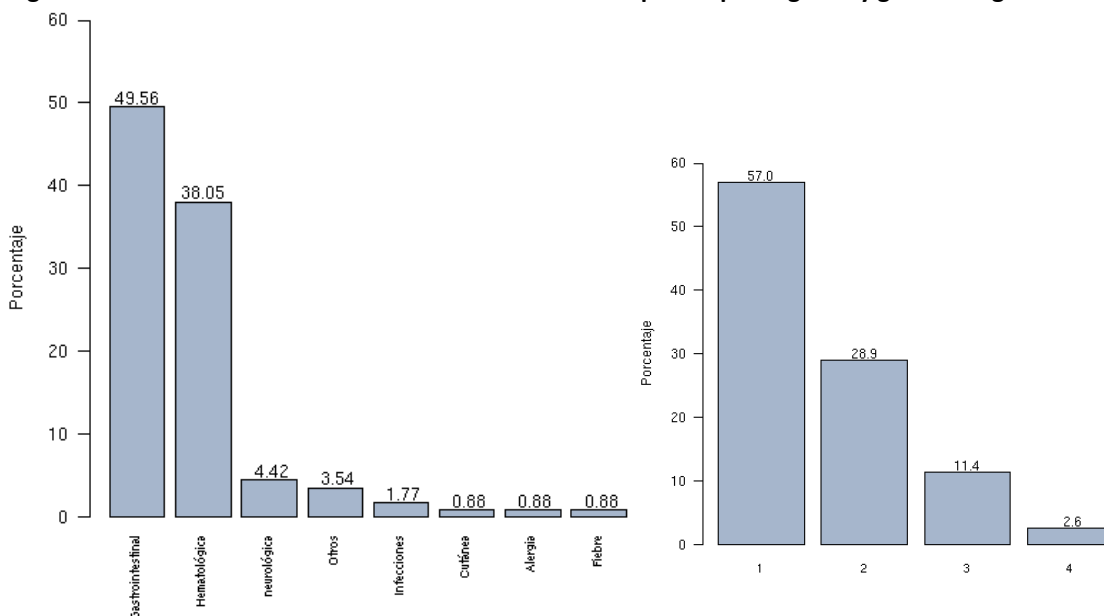


Tabla 21. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de trastuzumab en Cáncer de mama precoz

	Cumplidores	No cumplidores
<b>% toxicidad</b>	87,88%	62,50%
pvalor Test Fisher=0,1203		

- **Toxicidad de Trastuzumab en cáncer de mama metastásico**

De los 37 pacientes, en un 41% se suspende el tratamiento a consecuencia de las reacciones adversas. Dentro de la toxicidad típica por trastuzumab se produce una taquicardia y un fallo cardíaco, siendo en este último suspendido el tratamiento.

**Tabla 22. Porcentaje de efectos adversos sobre el total de pacientes de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico**

tipo	nº eventos	porcentaje	n=37		
Hematológica	17	27,42%	Anemia	7	18,92%
			Leucopenia	4	10,81%
			Neutropenia	4	10,81%
			Aplasia	1	2,70%
			Pancitopenia	1	2,70%
Gastrointestinal	21	33,87%	Diarrea	8	21,62%
			Nauseas vómitos	6	16,22%
			Estomatitis	5	13,51%
			Ictericia	1	2,70%
			Mucositis	1	2,70%
Cutánea	6	9,68%	Toxicidad ungueal	3	8,11%
			Cutánea	1	2,70%
			Despellejamiento	1	2,70%
			Síndrome palmo plantar	1	2,70%
Infecciones	1	1,61%	Infección respiratoria	1	2,70%
Cardiovascular	2	3,23%	Fallo cardíaco	1	2,70%
			Taquicardia	1	2,70%
Neurológica	9	14,52%	Neurotoxicidad	4	10,81%
			Neuropatía	2	5,41%
			Mielopatía necrotizante	1	2,70%
			Neuropatía periférica	1	2,70%
			Parestesias	1	2,70%
Alergia	2	3,23%	Broncoespasmo	1	2,70%
			Reacción infusión	1	2,70%
Fiebre	2	3,23%	Fiebre	2	5,41%
Otros	2	3,23%	Astenia	1	2,70%
			Edemas miembros inferiores	1	2,70%
Total	62	100,00%			

Figura 21. Toxicidad de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico por órganos y grados de gravedad

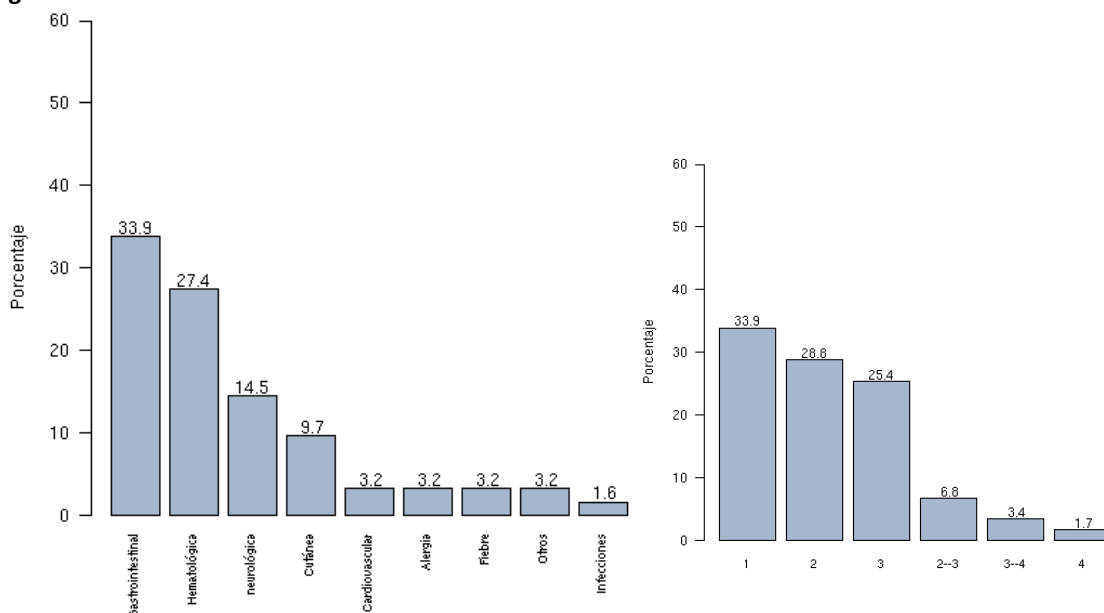


Tabla 23. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico

	Cumplidores	No cumplidores
% toxicidad	79,17%	76,92%
pvalor Test Fisher=0,99		

- Toxicidad de Bortezomib en mieloma múltiple

En un 37% de los pacientes se producen neuropatías, teniendo que suspender el tratamiento debido a este EA en 9 pacientes (15%), además, en 7 de estos pacientes la neuropatía era de grado 3. En cuanto al estreñimiento, otro de los efectos típicos del bortezomib, lo sufrieron 13 pacientes (21%).

Tabla 24. Porcentaje de EA sobre el total de pacientes de bortezomib en Mieloma múltiple

tipo	nºeventos	porcentaje	n=62		
Hematológica	31	20,67%	Anemia	11	17,74%
			Epistaxis	1	1,61%
			Leucopenia	1	1,61%
			Neutropenia	4	6,45%
			TEPA	1	1,61%

EVALUACION DEL IMPACTO DEL ESTABLECIMIENTO DE CRITERIOS DE USO EN LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

			Trombocitopenia	13	20,97%
Gastrointestinal	26	17,33%	Hepática	1	1,61%
			Diarrea	10	16,13%
			Dolor abdominal	1	1,61%
			GEA	2	3,23%
			Íleo paralítico	1	1,61%
			Mucositis	1	1,61%
			Nauseas vómitos	9	14,52%
			Obstrucción intestinal	1	1,61%
Renal	1	0,67%	Necrosis tubular intersticial	1	1,61%
Cutánea	7	4,67%	Cutánea	2	3,23%
			Disestesia palmoplantar	1	1,61%
			Exantema eritematoso	1	1,61%
			Prurito	2	3,23%
			Urticaria	1	1,61%
Infecciones	20	13,33%	Fiebre	2	3,23%
			Herpes zoster	6	9,68%
			Infección	7	11,29%
			Infección respiratoria	3	4,84%
			Neumonía	2	3,23%
Cardiovascular	3	2,00%	Crisis hipertensiva	1	1,61%
			Hipotensión	2	3,23%
Neurológica	42	28,00%	Calambres	1	1,61%
			Cefalea	1	1,61%
			Estreñimiento	13	20,97%
			Mareos	1	1,61%
			Neuropatía	12	19,35%
			Neuropatía periférica	11	17,74%
			Parestesias	3	4,84%
Alergia	1	0,67%	Erupción cutánea	1	1,61%
Fiebre	11	7,33%	Fiebre	11	17,74%
Otros	8	5,33%	Astenia	3	4,84%
			Edema intenso	1	1,61%
			Edemas piernas	2	3,23%
			Hiper glucemia	1	1,61%
			Insomnio	1	1,61%
Total	150	100,00%			

Figura 22. Toxicidad de bortezomib en Mieloma múltiple por órganos y grados de gravedad

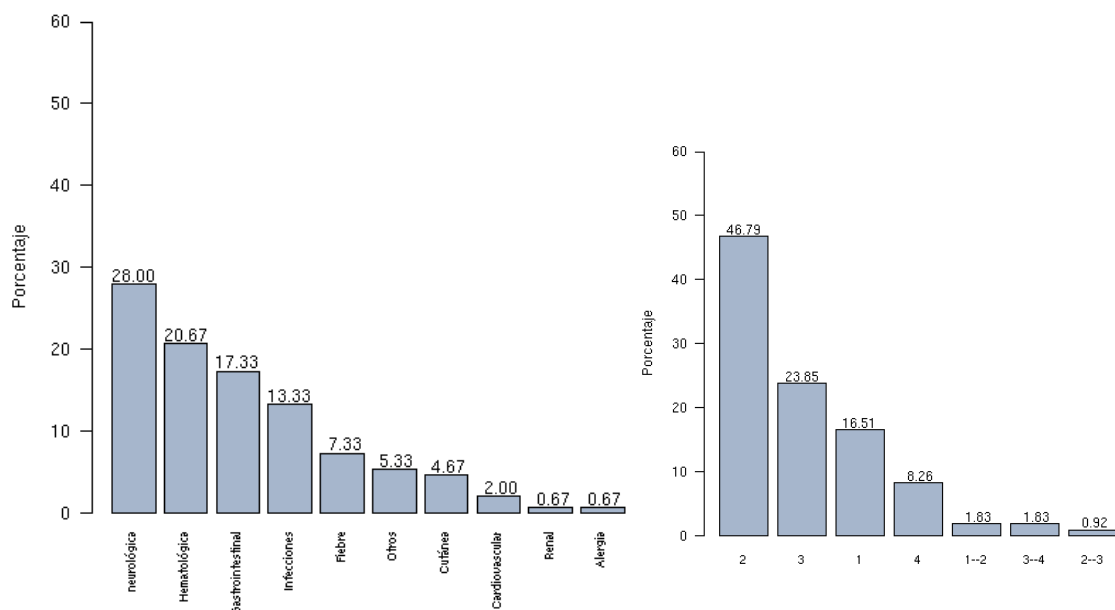


Tabla 25. Porcentaje de toxicidad según cumplimiento de criterios de uso de bortezomib en Mieloma múltiple

	Cumplidores	No cumplidores
% toxicidad	79,17%	76,92%
pvalor Test Fisher=0,99		

## Análisis económico

## - Análisis del coste de los tratamientos

- **Bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico**

Tabla 26. Coste medio de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico

	Cumplidores	NO cumplidores
Coste medio bevacizumab/paciente	15149,60€	12970,57€
Coste medio/ciclo	2657,96€	2580,63€
Coste medio tratamiento/paciente	23390,03€	17935,35€

- **Bevacizumab en Cáncer de mama metastásico**

Tabla 27. Coste medio de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico

	Cumplidores
Coste medio bevacizumab/paciente	23728,44€
Coste medio/ciclo	4011,74€
Coste medio tratamiento/paciente	26477,50€

- **Bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico**

Tabla 28. Coste medio de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico

	Cumplidores	NO cumplidores
Coste medio bevacizumab/paciente	6722,31€	8061,641€
Coste medio/ciclo	3049,51€	3046,93€
Coste medio tratamiento/paciente	8039,61€	10211,33€

- **Cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico**

Tabla 29. Coste medio de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico

	<b>NO cumplidores</b>
<b>Coste medio cetuximab/paciente</b>	20122,0€
<b>Coste medio/ciclo</b>	2719,87€
<b>Coste medio tratamiento/paciente</b>	21106,18€

- **Cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello**

Tabla 30. Coste medio de cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello

	<b>Cumplidores</b>	<b>NO cumplidores</b>
<b>Coste medio cetuximab/paciente</b>	3600€	8960,44€
<b>Coste medio/ciclo</b>	1496€	1854,66€
<b>Coste medio tratamiento/paciente</b>	4488	14631,21€

- **Trastuzumab en Cáncer de mama precoz**

Tabla 31. Coste medio de trastuzumab en Cáncer de mama precoz

	<b>Cumplidores</b>	<b>NO cumplidores</b>
<b>Coste medio trastuzumab/paciente</b>	29986,90€	26556,03€
<b>Coste medio/ciclo</b>	2108,79€	1897,52€
<b>Coste medio tratamiento/paciente</b>	36424,63€	30360,37€

- **Trastuzumab en Cáncer de mama metastásico**

Tabla 32. Coste medio de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico

	<b>Cumplidores</b>	<b>NO cumplidores</b>
<b>Coste medio trastuzumab/paciente</b>	23011,85€	16932,14€
<b>Coste medio/ciclo</b>	1684,36€	22764,74€
<b>Coste medio tratamiento/paciente</b>	23791,62	20.034,26€



- **Bortezomib en Mieloma múltiple**

Tabla 33. Coste medio de bortezomib en Mieloma múltiple

	Cumplidores	NO cumplidores
Coste medio trastuzumab/paciente	15794,03€	15271,28€
Coste medio/ciclo	3108,74€	3319,47€
Coste medio tratamiento/paciente	16500,24€	15442,74€

- Análisis del coste-efectividad de los tratamientos

- **Bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico**

Tabla 34. Coste-efectividad según cumplimiento de bevacizumab en Cáncer colorrectal metastásico

	Cumplidores	NO cumplidores
Coste-efectividad	1092,99€	1281,10€
1 AVG*	13115,90€	15373,16€

- **Bevacizumab en Cáncer de mama metastásico**

Tabla 35. Coste-efectividad de bevacizumab en Cáncer de mama metastásico

	Cumplidores
Coste-efectividad	2778,33€
1 AVG*	33339,98€

- **Bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico**

Tabla 36. Coste-efectividad según cumplimiento de bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico

	Cumplidores	NO cumplidores
Coste-efectividad	1062,04€	1693,42€
1 AVG*	12744,43€	20321,05€

- **Cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico**

**Tabla 37. Coste-efectividad de cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico**

	<b>NO cumplidores</b>
<b>Coste-efectividad</b>	75379,21€
<b>1 coste-efectividad incremental</b>	226137,64€

- **Cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello**

**Tabla 38. Coste-efectividad de cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello**

	<b>NO cumplidores</b>
<b>Coste-efectividad</b>	543,91€
<b>1 AVG*</b>	6526,93€

- **Trastuzumab en Cáncer de mama precoz**

**Tabla 39. Coste-efectividad según cumplimiento de trastuzumab en Cáncer de mama precoz**

	<b>Cumplidores</b>	<b>NO cumplidores</b>
<b>Coste-efectividad</b>	1702,09€	2168,60€
<b>1 AVG</b>	20425,03€	26023,17€

- **Trastuzumab en Cáncer de mama metastásico**

**Tabla 40. Coste-efectividad según cumplimiento de trastuzumab en Cáncer de mama metastásico**

	<b>Cumplidores</b>	<b>NO cumplidores</b>
<b>Coste-efectividad</b>	1534,94€	515,02€
<b>1 AVG</b>	18419,32€	6180,23€

- **Bortezomib en Mieloma múltiple**

**Tabla 41. Coste-efectividad de bortezomib según cumplimiento en Mieloma múltiple**

	<b>Cumplidores</b>	<b>NO cumplidores</b>
<b>Coste-efectividad</b>	16500,24€	15442,74€
<b>1 Coste-efectividad incremental</b>	82501,20€	46328,22€

## OBJETIVO 2

**Evaluar el grado de adecuación de los nuevos fármacos introducidos a los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes.**

En cuanto al grado de adecuación del empleo de los cuatro medicamentos a los criterios de uso definidos por la CFT, los resultados son los siguientes (Figura 23):

### *Bevacizumab*

Bevacizumab fue usado en 114 pacientes, para 112 pacientes (98,2%) en las siguientes indicaciones aprobadas por la CFT: Cáncer colorrectal en 57 pacientes (50%), cáncer de mama 7 pacientes (6,1%) y cáncer de pulmón en 48 pacientes (42,1%); y en 2 pacientes para cáncer renal (indicación aprobada en ficha técnica pero no por la CFT).

A todos los pacientes a los que se prescribe bevacizumab (n=57) en la indicación de cáncer colorrectal metastásico se asume una esperanza de vida mayor de 3 meses, en 9 pacientes no se usa concomitante con el esquema XELOX y en 20 su uso no se hace en primera línea, con lo que se obtiene un valor medio de cumplimiento del indicador del 83%.

En cáncer de mama metastásico, bevacizumab cumple todos los puntos del indicador, con un valor del 100%.

En cáncer de pulmón no microcítico el grado de cumplimiento es del 82%, ya que aunque en se prescribe en todos los casos para pacientes sin hemoptisis y sin histología escamosa, y a un solo paciente con metástasis cerebrales, en 9 pacientes no se usa en primera línea, en 11 se utiliza en estadios más tempranos que los aprobados y en 30 de los 48 pacientes con un esquema de quimioterapia distinto a la combinación cisplatino más gemcitabina.

### *Cetuximab*

Durante el periodo de estudio comienzan tratamiento con cetuximab 35 pacientes, de los cuales 25 (71,4%) tiene diagnóstico de cáncer colorrectal y 10 (28,6%) cáncer de cabeza y cuello. Esto supone que el 100% de las prescripciones se hacen en una patología contemplada por los criterios de uso de la CFT.

En cáncer colorrectal el valor del indicador es del 62%. Dentro de este indicador a ningún paciente se le realiza la determinación de EFGR, mientras que todos excepto 2 tienen metástasis, también excepto 2 pacientes, todos han recibido quimioterapia previa con oxaliplatino o irinotecán. Cetuximab se administra en combinación con irinotecán en 16 de los 25 pacientes.

En la indicación de cáncer de cabeza y cuello, solo en 1 de los 10 pacientes no se usó concomitantemente con la radioterapia, mientras que en todos los pacientes excepto uno podría haberse usado cisplatino siendo usado en su lugar en el esquema paclitaxel+cetuximab siendo el cumplimiento del 50%.

### *Trastuzumab*

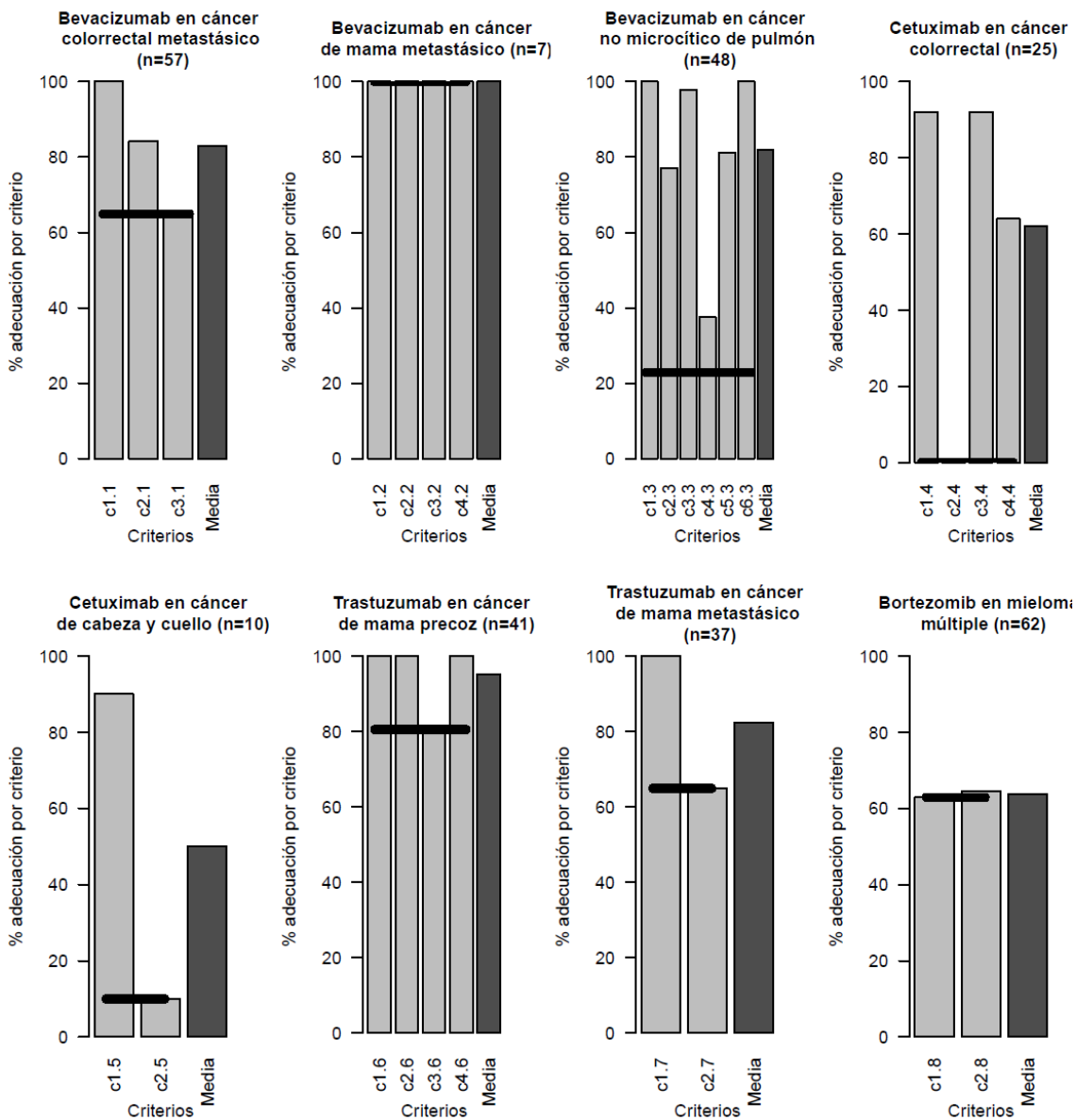
Trastuzumab se usó en 80 pacientes, siendo 2 (2,5%) de ellos indicaciones no aprobadas (un cáncer gástrico y otro de glándulas sudoríparas). En la indicación cáncer de mama precoz es donde se alcanza una puntuación del indicador más alta (95,1%), ya que se cumplen todos los criterios excepto en 8 pacientes que se usa con un esquema distinto al THC. En cáncer de mama metastásico en 13 de las 37 pacientes se usó con un esquema de quimioterapia distinto a los aprobados, resultando un valor del 82,4%.

### *Bortezomib*

Bortezomib se usa en 64 pacientes, 2 de ellos en indicaciones no aprobadas por la CFT (un linfoma del manto y una macroglobulinemia de Waldestrom). De los 62 pacientes en los que se usó para el tratamiento del mieloma múltiple, sólo en 39 de ellos se usó

en segunda línea o posteriores, y en uno de estos pacientes el uso en líneas posteriores no fue por recidiva o refractariedad sino por efectos secundarios que obligaron a suspender la línea previa. Ambas variables dan un resultado de cumplimiento del 63,7%.

**Figura 23. Grado de cumplimiento de los criterios de uso de los fármacos oncológicos**



**Criterios: Ver Tabla 4**

**La barra horizontal expresa el porcentaje de pacientes que cumplen todos los criterios**

**OBJETIVO 3**

**Describir la evolución de la selección de nuevos medicamentos por parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes durante los años 2007-2010.**

De mayo de 2007 a abril de 2010 se solicita la inclusión en la GFT de 40 fármacos (17 en el primer año, 11 en el segundo y 12 en el tercero), de los cuales se incluyen 32 (80%). Se establecieron criterios de uso para 28 (87,5%) de los incluidos. Los cuatro fármacos incluidos sin criterios de uso se evaluaron durante el primer año de estudio.

Por grupos terapéuticos, el mayor porcentaje de solicitudes corresponde a los grupos L (Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), con 7 (17,5%) solicitudes y J (Antiinfecciosos para uso sistémico), otras 7 (17,5%) solicitudes, seguidos del M (sistema musculo-esquelético), con 5 (12,5%). De los 8 fármacos no incluidos, 4 (50%) eran del grupo M. Todos los fármacos del grupo L y M se incluyeron con criterios de uso (Tabla 42).

**Tabla 42. Medicamentos solicitados para la inclusión en la Guía Farmacoterapéutica**

Año	Fármaco (Grupo Terapéutico <sup>a</sup> )		
	No incluidos n=8 (20%)	Incluidos n=32 (80.0%)	
		Con criterios de uso n=28 (87.5%)	Sin criterios de uso n=4 (12.5%)
2007– 2008	Eplerenona (C03DA)	Glutamina (B05XB)	Clonidina (C02AC)
	Toxina Botulínica tipo B (M03AX)	<b>Bortezomib (L01XX)</b>	Levetiracetam (N03AX)
	Bemiparina (B01AB)	Entecavir (J05AF)	Olanzapina (N05AH)
		Aprepitant (A04AD)	Ranibizumab (S01LA)
		Gadobutrol (V08CA)	

		Emtricitabina/Tenofovir (J05AR)
		<b>Trastuzumab (L01XC)</b>
		<b>Cetuximab (L01XC)</b>
		Eptacog alfa (B02BD)
		<b>Bevacizumab (L01XC)</b>
<hr/>		
2008– 2009	Ácido Ibandronico (M05BA)	Fosfomicina-trometamol (J01XX)
	Análogos de Insulina (aspart, glulisina, detemir) (A10A)	Clortalidona (C03BA)
		Esmolol (C07AB)
		Óxido nitroso/oxígeno (N01AX)
		Linezolid (J01XX)
		Pegfilgrastim (L03AA)
		Abatacept (L04AA)
		Emtricitabina/Tenofovir/Efavirenz (J05AR)
		Ácido zoledrónico-osteoporosis (M05BA)
<hr/>		
2009– 2010	Levobupivacaina (N01BB)	Natalizumab (L04AA)
	Toxina botulínica purificada tipo A (M03AX)	Hexafluoruro de azufre (V08DA)
	Ácido zoledrónico metástasis óseas (M05BA)	Tirotropina alfa (V04CJ)
		Fosamprenavir (J05AE)
		Voriconazol (J02AC)
		Caspofungina (J02AX)
		Mifepristona (G03XB)
		Misoprostol (G02AD)
		Procainamida (C01BA)

a: código del fármaco según la clasificación anatómico-químico-terapéutica<sup>92</sup>



## **DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

### DISCUSIÓN POR OBJETIVOS

#### OBJETIVO 1 (PRINCIPAL)

**Evaluar la relación entre el cumplimiento de los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes y los resultados en salud y económicos de los fármacos que se incluyen en la Guía Farmacoterapéutica.**

#### Evaluación de la efectividad

- **Supervivencia Global de Bevacizumab en Cáncer de colorrectal metastásico**

Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en las medianas de supervivencia global entre el grupo que cumplen los criterios de uso (21,4 meses) y el de no cumplidores (14 meses). Esto puede ser debido a que en el grupo de no cumplidores uno de los motivos de no cumplimiento es que ninguno de los pacientes lo había usado en primera línea, si no en líneas posteriores, donde el estado de salud puede ser peor e influir en la supervivencia. En el análisis multivariante la variable PS está asociada a la supervivencia, resultando que no existe diferencia entre PS=90 y PS=100 ( $p_{\text{valor}}=0,191 > 0,05$ ), pero sí entre PS=70 y PS=100, así como entre PS=80 y PS=100, siendo mayor el riesgo para un PS de 70 que para un PS de 100 ( $\exp(\text{coef}) > 1$ ). En un reciente estudio sobre factores que pueden afectar al pronóstico del cáncer colorrectal metastásico, la supervivencia era mayor en pacientes que tenían un mejor PS inicial<sup>93</sup>.

Si comparamos nuestros resultados con el ensayo pivotal de Hurwitz et al<sup>94</sup> que dio lugar a la aprobación del fármaco por la EMA nos encontramos que la mediana de tiempo de supervivencia de ese estudio (20,3 meses) es muy similar a la nuestra en pacientes cumplidores (21,4 meses), como también el estado funcional previo de los pacientes incluidos en el ensayo pivotal. En un ensayo posterior, donde se comparaba regímenes de FOLFOX o XELOX en primera línea mas bevacizumab el resultado también es similar (21,3 meses)<sup>95</sup>. En el grupo de cumplidores el 70% tenían un PS 90-100 (equivalente a ECOG 0) y sólo un 40% en el grupo de no cumplidores. La cifra del primer grupo está más próxima a la de los ensayos anteriormente citados, donde está entre un 58-60%.

- **Supervivencia Libre de Progresión con Bevacizumab en Cáncer de mama metastásico**

El tiempo mediano de supervivencia es de 9.5 meses. Nuestros datos son algo mas bajos a los del ensayo pivotal donde se encuentra una mediana de supervivencia libre de progresión de 11,8 meses<sup>96</sup>. Nuestra muestra es demasiado pequeña (n=7) para llegar a conclusiones sobre los resultados.

- **Supervivencia global con Bevacizumab en Cáncer de pulmón no microcítico**

La mediana de supervivencia para los cumplidores se alcanza en 7,6 meses, mientras que para los no cumplidores desciende a 6. En el ensayo pivotal<sup>97</sup> la mediana de SG fue de 12,3 meses.

Al hacer el análisis multivariante, se encuentran diferencias entre el grupo de cumplidores y no cumplidores en cuanto a supervivencia global y se observa que a más edad, mayor riesgo de muerte (HR >1). En el caso de número de ciclos ocurre al revés, a mayor número de ciclos menos probabilidad de muerte. En nuestro estudio el número de ciclos fue menor para el grupo de no cumplidores, hecho que puede estar

relacionado con la menor supervivencia. Aunque no resulta un factor de pronóstico significativo, en el grupo de no cumplidores hay un porcentaje de pacientes que lo utilizan en líneas distintas a la primera, lo que puede estar relacionado con los peores resultados, ya que son pacientes con un estado general más deteriorado. Hay que tener en cuenta también que los pivotaes lo estudiaban en este medicamento en primera línea.

En el ensayo pivotal, que compara carboplatino más paclitaxel asociado a bevacizumab frente a carboplatino más paclitaxel solo, al hacer un análisis posterior de los pacientes mayores de 70 años<sup>98</sup>, encuentran que en estos, no existen mejoras de supervivencia libre de progresión ni supervivencia global comparado con el grupo que no usa bevacizumab. Sin embargo, en el ensayo fase III que sirvió de soporte para la aprobación de esta indicación, el AVAIL, en pacientes mayores que usan cisplatino más gemcitabina con o sin bevacizumab<sup>99</sup>, no se encuentran diferencias en SG pero sí en SLP. En nuestro centro los pacientes cumplidores usaban el esquema de cisplatino más gemcitabina asociado al bevacizumab, basado en el ensayo AVAIL<sup>100</sup> y los no cumplidores este esquema o el esquema que combina carboplatino con paclitaxel.

- **Porcentaje de Respuesta en Cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico**

El porcentaje de respuesta es de 28%, con un IC(95%)=(14.28-47.58). En el ensayo pivotal<sup>101</sup> el porcentaje de respuesta es algo más bajo, del 22,9%. En un reciente estudio<sup>102</sup> que investiga la comorbilidad, la edad y el PS en relación a la eficacia y toxicidad de cetuximab en cáncer colorrectal, encuentra que la edad, la comorbilidad, la línea de terapia y el PS no tienen influencia en la respuesta.

- **Duración de control locorregional de Cetuximab en Cáncer de cabeza y cuello**

La mediana de duración de control locorregional solo se puede calcular para los no cumplidores, ya que solo hay un caso en los cumplidores, y es de 26.9 meses. En el

ensayo pivotal<sup>103</sup>, que comparaba radioterapia sola con radioterapia más cetuximab, es muy parecida a la nuestra, de 24,4 meses. Es necesario reseñar que en nuestro centro, cetuximab no se usó en monoterapia en la mayoría de los pacientes, sino asociado a paclitaxel. Los tumores localmente avanzados de cabeza y cuello son abordados con tratamientos agresivos que incluyen cirugía, si son resecables, seguidos en los de alto riesgo de recidiva de radioterapia con o sin quimioterapia. Los tumores irresecables o aquellos resecables donde no es posible asegurar la funcionalidad del órgano son abordados con esquemas de radioterapia y quimioterapia concurrentes. Los esquemas mas frecuentemente usados en combinación con radioterapia son los basados en cis-platino. Esta asociación, que ha demostrado un beneficio en supervivencia<sup>104</sup>, conlleva una importante toxicidad, por lo que se han buscado esquemas mejor tolerados, como cetuximab. Un reciente metaanálisis<sup>105</sup> comparando quimioterapia basada en platino con cetuximab asociados ambos a radioterapia concurrente demostró una mejoría de la SG a los 2 años del cis-platino más radioterapia frente a cetuximab mas radioterapia (RR=0,66 IC95%0,46-0,94 p=0,02). Por tanto el uso de cetuximab más radioterapia debería quedar limitado a pacientes mayores, con bajo PS o comorbilidades que no puedan tolerar terapia basada en platinos.

- **Supervivencia Libre de Enfermedad con Trastuzumab en Cáncer de mama precoz**

Cuando se comparan los dos grupos, de cumplidores y no cumplidores, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos. La única diferencia entre estos dos grupos en cuanto al cumplimiento de los criterios de uso es que los no cumplidores utilizan un esquema distinto al aprobado por la CFT. En el ensayo pivotal<sup>106</sup> se permitían distintos esquemas de quimioterapia previa al uso de trastuzumab, por lo que no serían de esperar diferencias en este sentido entre los dos grupos.

- **Tiempo hasta progresión en Trastuzumab en Cáncer de mama metastásico**

No se encuentran diferencias al comparar los dos grupos. Los pacientes del grupo de no cumplidores utilizaron regímenes de quimioterapia distintos a los aprobados por la CFT. Actualmente en las indicaciones aprobadas en ficha técnica permiten el uso en monoterapia en pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de quimioterapia, asociado a docetaxel o paclitaxel en pacientes sin quimioterapia previa y asociado a un inhibidor de la aromatasa en pacientes menopáusicas que hayan sido previamente tratadas con trastuzumab. Una reciente revisión Cochrane<sup>107</sup> evalúa el uso asociado a fármacos como lapatinib o capecitabina en pacientes ya previamente tratadas, fármacos que se usaron en la rama de no cumplidores. Todos los estudios incluidos en esta revisión mostraron que trastuzumab prolonga el tiempo hasta progresión de la enfermedad, con ganancias que varían entre dos y 11 meses, y en cinco estudios prolonga la supervivencia global entre cinco y ocho meses. Esta mejoría significativa en la supervivencia es posiblemente mayor en los pacientes que lo usaron en primera línea.

La mediana de tiempo hasta progresión es de 18,6 meses, mientras que en el pivotal fue de 7,4 meses. La gran diferencia entre estos resultados y los del pivotal puede estar en que en el ensayo pivotal la variable principal fue tiempo hasta progresión definida como tiempo desde la asignación al tratamiento hasta progresión. Nuestros cálculos se han hecho con la definición de TPE que hace la FDA<sup>108</sup> que no incluye muertes; probablemente los cálculos en el ensayo clínico publicado hayan incluido muertes, ya que en muchos EC no se define claramente<sup>109</sup>.

- **Porcentaje Respuesta total de Bortezomib en Mieloma múltiple**

En el grupo de cumplidores (n=39) se observan 3 tres respuestas completas y 14 parciales, que supone una respuesta total del 44 %. El ensayo pivotal obtuvo un respuesta total del 35%. En el grupo de no cumplidores (n=23), con una respuesta

completa y trece parciales, que hacen una tasa de respuesta total del 61%, los pacientes reciben bortezomib en primera línea o son pacientes que no han sufrido recaída. Este grupo sería el que podría compararse con el ensayo VISTA<sup>110</sup> (posteriormente en 2008 la EMA aprobó la indicación en primera línea basándose en este ensayo), que obtuvo una tasa de respuesta total del 71%. Aunque en el ensayo VISTA se vio que los resultados no dependían de la edad, en los pacientes mayores de 75 años la tasa de respuesta completa era ligeramente menor (26% frente a 32%) que en los más jóvenes. En nuestro estudio hay un 57% de pacientes mayores de 75 años, frente al 31% del ensayo VISTA, lo que puede justificar la menor tasa de respuesta completa obtenida.

Las diferencias entre nuestras respuestas y las de los ensayos clínicos también pueden deberse a que las medidas de la respuesta en nuestro hospital no fueron tan rigurosas como en los ensayos.

## Evaluación de la seguridad

- **Toxicidad de Bevacizumab en cáncer colorrectal**

En nuestro estudio el porcentaje de pacientes a los que se les suspende tratamiento por RA (25%) es mayor que en el ensayo pivotal<sup>94</sup> (8,4%), debe tenerse en cuenta que la mayoría de los pacientes usaban asociados a bevacizumab el esquema XELOX, que es más tóxico que el fluorouracilo usado en el pivotal. Cuando se compara con el ensayo de Saltz et al<sup>95</sup> que estudia bevacizumab asociado a estos esquemas, se ve que en este estudio hay un 30% de discontinuación de tratamientos, lo que se acerca a nuestra cifra.

En los ensayos pivotaes, dentro de los efectos asociados al bevacizumab, el mas frecuente son los efectos tromboembólicos (8-19%), en nuestro estudio el mas frecuente es la hipertensión (14%) y los efectos tromboembólicos solo son un 3,5% de los EA. Un metaanálisis del perfil beneficio/riesgo del bevacizumab en cáncer de colon metastásico<sup>111</sup> encontró que el riesgo de hipertensión estaba aumentado con el uso de bevacizumab (RR 2,98 IC95% 2,32-3,84 p<0,00001), pero para los efectos tromboembólicos aunque si que aumentaban el riesgo, este aumento no era estadísticamente significativo (RR 1,23 IC95% 0,93-1,62 p=0,15). Otro metaanálisis<sup>112</sup> establece una relación entre la aparición de hipertensión con el uso de bevacizumab y la mejora en las SLP y la SG, pudiéndose establecer esta como un factor pronóstico. Es de reseñar que en nuestro estudio todos los episodios de hipertensión, excepto uno, se dieron en los pacientes cumplidores, lo que podría relacionarse con la mayor eficacia del tratamiento en estos frente a los no cumplidores.



- **Toxicidad de Bevacizumab en cáncer de mama metastásico**

Bevacizumab fue bien tolerado, igual que en los ensayos clínicos, con solo un caso de náuseas-vómitos grado 3 y una epistaxis grado 3 que dio lugar a la suspensión del tratamiento. El resto de los EA solo dieron lugar en dos pacientes a la reducción y suspensión del paclitaxel respectivamente.

- **Toxicidad de Bevacizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico**

Las toxicidades encontradas están de acuerdo con las descritas en la bibliografía.

Un reciente consenso de la asociación italiana de oncólogos torácicos<sup>113</sup> no recomienda el uso de bevacizumab en pacientes mayores de 75 años para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico por no producir aumento significativo en la eficacia y sí un incremento en la toxicidad. En nuestro centro no se usó para ningún paciente mayor de 75 años.

- **Toxicidad de Cetuximab en cáncer colorrectal**

Se encuentra un 60% de toxicidad cutánea, algo menor que en los ensayos clínicos<sup>114</sup>, que va del 80-95% y en que estudios de otros centros (80%)<sup>115</sup>. El porcentaje de suspensión (12%) está en la línea de la literatura publicada.

- **Toxicidad de Cetuximab en cáncer de cabeza y cuello**

La toxicidad de cetuximab es mayor en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (70%) que en los de cáncer colorrectal. Esto es debido a que en el cáncer de cabeza y cuello se usa en combinación con radioterapia, que produce también toxicidad cutánea, por lo que ambas pueden solaparse, llegando a presentar hasta en un 98% de los pacientes algún tipo de reacción cutánea. La aparición de rash cutáneo de grado 3-4 también está relacionada con el aumento de SG comparado con los pacientes que

experimentan un rash moderado 68,8 meses vs 25,6 meses; (HR 0,49, 0,34–0,72;  $p=0,002$ )<sup>116</sup>.

- **Toxicidad de Trastuzumab en cáncer de mama precoz**

El trastuzumab en cáncer de mama precoz es el fármaco que menos EA produce entre todos los estudiados. Al ser una muestra pequeña ( $n=41$ ) no se produce ningún EA cardíaco, que están descritas con un porcentaje de incidencia del 2,5%. Las reacciones mas frecuentes encontradas, las hematológicas, no están relacionadas con el trastuzumab, sino con la quimioterapia que lo acompaña<sup>117</sup>.

- **Toxicidad de Trastuzumab en cáncer de mama metastásico**

Los EA cardíacos se producen en un 3,2% de los pacientes, porcentaje mas bajo que el descrito en los ensayos pivotaes (9-12%). Este menor porcentaje puede ser debido a que en nuestro centro no se hacen ecocardiografías de control una vez que se inicia el tratamiento y solo se registran las reacciones adversas cardíacas que muestran clínica.

En una reciente revisión Cochrane<sup>107</sup> se concluye que trastuzumab aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (RR 3,49; IC90% 1,88 a 6,47;  $p=0,0009$ ; pruebas de calidad moderada) y de disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (RR 2,65; IC90% 1,48 a 4,74;  $p=0,006$ ). Para los efectos tóxicos hematológicos, como la fiebre neutropénica y la anemia, no hubo pruebas claras de que los riesgos difirieran entre los grupos, aunque trastuzumab pareció aumentar el riesgo de neutropenia.

- **Toxicidad de Bortezomib en mieloma múltiple**

Las neuropatías y el estreñimiento aparecen en cifras muy similares a las de los ensayos clínicos, sin embargo la trombocitopenia en nuestro estudio es mucho menor

(21% vs 40-52%). En un 42% de los pacientes se produce reducción de la dosis. Una revisión<sup>118</sup> de los ensayos que usan bortezomib a dosis mas bajas sugiere que para pacientes mayores los regímenes con dosis mas bajas de bortezomib (como los de una vez a la semana en vez de dos veces a la semana) reducen la toxicidad relacionada con este fármaco, especialmente la neuropatía y también los porcentajes de suspensión, sin que se asocie a una reducción de la eficacia.

## **Análisis económico**

### **Análisis del coste de los tratamientos**

- **Coste y coste-efectividad de Bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico**

El coste medio por paciente resulta mayor en los pacientes cumplidores, ya que el número medio de ciclos ( $n=8,8$ ) fue mayor que en no cumplidores ( $n=7$ ), también es mayor el coste medio por ciclo por paciente debido a que el esquema usado en cumplidores, XELOX+bevacizumab es más costoso que algunos esquemas que se usaron en no cumplidores, como el de capecitabina más bevacizumab.

Cuando se analiza el coste-efectividad de ambos grupos, este y el coste por AVG son menores para cumplidores al tener una medianas de supervivencia mayores, demostrándose la hipótesis planteada de que el establecer criterios de uso en los medicamentos da lugar a beneficios en el paciente.

Una revisión sistemática<sup>119</sup> de los estudios de coste-efectividad de anticuerpos monoclonales en el CCRm encuentra que en primera línea bevacizumab no resulta coste efectivo debido a su elevado precio, de ahí la importancia de dirigir el uso de estos fármacos de levado coste a los subgrupos de pacientes donde se vayan a encontrar unos mejores resultados<sup>120</sup>.

- **Coste y coste-efectividad de Bevacizumab en cáncer de mama metastásico**

Basado en el ensayo pivotal, Refaat el al<sup>121</sup> realizan una análisis coste-efectividad con un modelo de Markov y concluyen que el esquema no resulta coste efectivo y que además solo se observaba un beneficio marginal en cuanto a supervivencia. En nuestro centro en la actualidad este esquema ha dejado de usarse basándose en los datos de eficacia y seguridad que mas adelante se comentarán.

- **Coste y coste-efectividad de Bevacizumab en cáncer pulmón no microcítico**

El coste de bevacizumab es menor en los pacientes cumplidores que en los no cumplidores, sin embargo el coste medio por ciclo es ligeramente mayor. Al comparar el coste total de cada tratamiento el coste es mayor en no cumplidores. El coste-efectividad y por AVG también es más favorable para los pacientes cumplidores.

El coste calculado en el informe de inclusión realizado para la CFT<sup>122</sup> para 6 ciclos de tratamiento (los considerados en los ensayos pivotaes) es de 14.100€, que es sensiblemente superior a los que resultan en nuestro estudio en pacientes cumplidores (8.039€) y no cumplidores (10.175€). Esto es debido a que el número de medio de ciclos en el estudio es menor (2,6 y 3,4 respectivamente).

En un estudio realizado en Italia<sup>123</sup> en las mismas fechas que nuestro estudio calcula unos costes de tratamiento para el esquema de cisplatino-gemcitabina-bevacizumab de 14.717€, 1,51 AVG y un coste por AVG de 19.732€. En nuestro estudio el coste por AVG es de 12.744 en ese mismo esquema, que es el que usan los pacientes cumplidores.

- **Coste y coste-efectividad de Cetuximab en Cáncer colorrectal metastásico**

Se calcula un coste medio por paciente de 21.106,18€ y un coste de cetuximab por paciente de 20.122€. En un estudio realizado en el Reino Unido de coste-efectividad<sup>124</sup> en pacientes en los que ha fallado la primera línea, se calculan unos costes de 15.395£ (10.314€) para el tratamiento de cetuximab más irinotecán. Esta diferencia del doble con nuestros datos puede ser debida a que se usó en ciclos diferentes a la combinación cetuximab mas irinotecán (por ejemplo con irinotecán-oxaliplatino o con capecitabina), cuyos costes son mucho mas elevados. Debe tenerse en cuenta también que el precio de los medicamentos varía entre los distintos países.

- **Coste y coste-efectividad de Cetuximab en cáncer de cabeza y cuello**

El coste por paciente calculado en nuestro estudio es de 14.631€ frente a los 6.999€ que se habían calculado en el informe para la CFT<sup>125</sup> si se usara solo cetuximab mas radioterapia. Teniendo en cuenta que la mediana de duración de control locorregional es muy parecida a la del ensayo y que el número medio de ciclos (8) fue igual que en el ensayo pivotal que comparaba cetuximab mas radioterapia con radioterapia sola<sup>103</sup>, la adición de paclitaxel al esquema produce un aumento muy pequeño de control con un coste mucho mas elevado.

- **Coste y coste-efectividad de Trastuzumab en cáncer de mama precoz**

Tanto el coste por ciclo como el coste medio por paciente es mayor en pacientes cumplidores. Esto es debido a que la diferencia entre pacientes cumplidores y no cumplidores es el esquema de quimioterapia que se asocia al trastuzumab, y el coste de estos esquemas en los pacientes cumplidores es mayor. Por otro lado el número de ciclos en no cumplidores es algo menor.

- **Coste y coste-efectividad de Trastuzumab en cáncer de mama metastásico**

Aunque el coste medio por ciclo es menor en pacientes cumplidores (23.791€) que en no cumplidores (20.034€), el número de ciclos que se les administran es mayor (14,1 frente a 8,8), por lo que al final el coste por paciente es mayor en cumplidores. En no cumplidores se han utilizado una gran cantidad de esquemas distintos, por la falta de respuesta a tratamientos estándares en pacientes que han usado ya varias líneas previas y por tanto responden peor a los tratamientos. En un estudio español<sup>126</sup> publicado, el coste medio por paciente es de 20.822,93€, unos resultados similares a los nuestros. En este estudio también es elevado el número distinto de esquemas de quimioterapia asociados al trastuzumab.

- **Coste y coste-efectividad de Bortezomib en mieloma múltiple**

El coste medio de bortezomib en pacientes cumplidores (16.500,24€) es mucho menor que el calculado en el informe que utilizó la CFT para la aprobación de este fármaco (38.039,04 €), debido a que el número medio de ciclos administrados (5,3) es menor que en el pivotal (8), ya que además de la falta de respuesta o la progresión, el medicamento tuvo que ser suspendido en el 23% de los pacientes y que se produjo reducción de la dosis de bortezomib en el 42% de los pacientes.

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

### OBJETIVO 2

**Evaluar el grado de adecuación de los nuevos fármacos introducidos a los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes.**

En cuanto a la adecuación, los valores más altos del indicador de cumplimiento de criterios de uso se encuentran para trastuzumab y bevacizumab, posiblemente porque se usan en las patologías más prevalentes dentro de la terapia anticancerosa, cáncer de mama, colorrectal y de pulmón<sup>127</sup>, lo que obliga a su estandarización y protocolización.

Bevacizumab en CMm obtiene la puntuación máxima del indicador. La FDA<sup>128</sup> retiró en 2011 la indicación de tratamiento en esta patología, que se había aprobado en 2008 por un procedimiento acelerado, ya que los estudios posteriores demostraron que la Supervivencia Libre de Progresión era menor que la inicialmente vista a cambio de efectos adversos importantes, por lo que el beneficio no superaba al riesgo. La EMA en 2010 retiró la indicación asociado a docetaxel, manteniendo la asociación con paclitaxel y posteriormente añadiendo la de primera línea en combinación con capecitabina en pacientes que no sea apropiado antraciclinas o taxanos<sup>129</sup>.

Para cetuximab en CCRm, la media del valor es del 62%. Este valor relativamente bajo es debido a que ningún paciente cumple el criterio de EFGR+, porque no se determina para este tumor, ya que varios estudios han demostrado que la presencia de la mutación EGFR en CCRm no es determinante<sup>130</sup> para la actividad de cetuximab. Posteriormente a la aprobación por la CFT, la EMA<sup>131</sup> modificó la indicación que pasó a ser en pacientes EGFR+ con gen K-RAS nativo. El valor más bajo se da en cetuximab en



cáncer de cabeza y cuello (50%), ya que excepto en un paciente, podría haberse usado cisplatino y se usa en un esquema (paclitaxel+cetuximab) para el que no tiene indicación aprobada. Precisamente una de las soluciones para hacer económicamente asequibles los costes del tratamiento del cáncer es controlar y reducir los usos off-label<sup>132</sup>.

Para bortezomib se estableció como criterio el uso en pacientes que eran recidivantes o refractarios a al menos un tratamiento. Posteriormente, en agosto de 2008, la EMA autorizó una nueva indicación en pacientes no tratados previamente a los que no se les pueda administrar quimioterapia intensiva previa a un trasplante de médula ósea<sup>133</sup>.

Las nuevas indicaciones aprobadas por las Agencias reguladoras tras la entrada en la GFT de los fármacos revelan la necesidad de estos sean reevaluados por la CFT y adaptados los criterios de uso. Por otro lado, es recomendable que la CFT realice estudios de utilización de medicamentos para los fármacos aprobados, que puedan medir el grado de cumplimiento de los criterios de uso, tal y como recomienda la Guía de la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)<sup>42</sup>.

### OBJETIVO 3

**Describir la evolución de la selección de nuevos medicamentos por parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes durante los años 2007-2010.**

El porcentaje de fármacos incluidos entre los solicitados (80%) coincide con el de estudios nacionales anteriormente realizados<sup>134</sup>. Esta coincidencia puede deberse a la tendencia en España a la estandarización de la metodología de evaluación, promovida por el grupo GENESIS<sup>135</sup> cuyo uso permite unos procedimientos y sistema de selección similares entre distintos Hospitales y CFT.

El número de medicamentos evaluados disminuyó el segundo y tercer año respecto al primero ya que la CFT había estado no operativa durante el año 2006 y fue necesario un esfuerzo adicional en 2007 para evaluar los medicamentos que se habían solicitado en el periodo de inoperatividad. El número de fármacos evaluados en los dos años siguientes coincide también con el de otras publicaciones y contrasta con el elevado número de fármacos comercializado<sup>136, 137, 138, 139</sup>. Esto puede ser debido, según Puigventós Latorre et al<sup>140</sup> a que los circuitos de solicitud de inclusión de un nuevo medicamento y el mismo proceso de evaluación limitan el número de fármacos evaluados, centrándose la evaluación prioritariamente en los que puedan ser una aportación terapéutica potencial. Esto también explicaría el elevado porcentaje de aprobados.

El elevado porcentaje de fármacos incluidos con criterios de uso refleja también la necesidad de cambio en las funciones de las CFT y la realización por parte de estas de actividades innovadoras como el establecimiento de condiciones de uso y su monitorización, protocolos de intercambio terapéutico, comparaciones indirectas, o elaboración de protocolos y Guías Clínicas de los fármacos incluidos<sup>6</sup>.

## LIMITACIONES

El estudio tiene las limitaciones de ser retrospectivo, en la interpretación de resultados. El bajo número de pacientes en algunas patologías con poca prevalencia solo podría haberse solucionado aumentando el periodo de estudio, ya que se incluyeron todos los pacientes tratados tras la inclusión del fármaco en la GFT, pero la duración del estudio, 3 años, fuera la máxima posible al inicio de este, ya que, como anteriormente se ha comentado, la CFT estuvo no funcionante durante un año y en su reinicio de actividad estableció nuevas normas de trabajo.

Los resultados de efectividad calculados se basan en los datos de respuesta, progresión y toxicidad documentados por los facultativos en la historia clínica del paciente. Al no tratarse de un ensayo clínico controlado y no estar establecido en los protocolos cuando debe medirse la respuesta y con qué técnicas, es posible que los datos registrados en nuestro estudio no se correspondan con toda exactitud a los reales, pudiendo haber un sesgo de registro típico de los estudios retrospectivos. En concreto, y aunque en el Servicio de Oncología existe una hoja de registro de efectos adversos, el menor porcentaje en general de efectos adversos encontrados en nuestro estudio puede ser debido a un infraregistro de estos.

Para calcular el coste se tiene en cuenta el PVL sin descuentos aplicados a nuestro centro. Esto tiene la ventaja de al ser precios oficiales, permitirnos comparar nuestros resultados con los de otros centros, pero la desventaja de que no se está calculando el precio real de los medicamentos.

Se realiza un análisis de coste-efectividad para todos los medicamentos evaluados, con las limitaciones que pueda tener la comparación entre pacientes que cumplen los criterios de uso establecidos por la CFT y los que no los cumplen. En los medicamentos en los que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (trastuzumab en cáncer de mama precoz y metastásico y bortezomib),

podría haberse realizado un análisis de minimización de costes, pero no se ha hecho ya que no podemos asegurar que haya diferencias en eficacia pero tampoco que no las haya, dado el pequeño tamaño de la muestra.

El presente estudio se limita al análisis en un único hospital. Esto hace que debamos ser cautos a la hora de extrapolar los resultados a la práctica hospitalaria general en otros centros. En cada hospital, los protocolos de prescripción pueden variar y dar lugar a resultados distintos. El ámbito temporal es importante también, ya que las indicaciones de los medicamentos van cambiando y añadiéndose otras nuevas, estando además muchas veces la práctica clínica por delante de los protocolos, por lo que los resultados que se obtienen en un momento en cuanto a concordancia con criterios pueden estar alejados de la práctica.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- Para bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico y bevacizumab en cáncer de pulmón no microcítico, la eficacia fue mayor y el coste-efectividad menor para los pacientes que cumplían los criterios de uso establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, confirmando la hipótesis planteada que el establecimiento de criterios de uso en la inclusión de nuevos fármacos reporta resultados clínicos en el paciente y en económicos para la institución.
- Respecto a la seguridad, los efectos adversos coinciden con los descritos en la bibliografía, y en general, se producen en un porcentaje menor que en los ensayos clínicos.
- El porcentaje de inclusión de fármacos en la Guía Farmacoterapéutica sobre el total de solicitados y grado de cumplimiento de los criterios de uso en los fármacos oncológicos incluidos son elevados.
- Es necesario que las Comisiones de Farmacia y Terapéutica revisen con regularidad los criterios de uso de cada fármaco, teniendo en cuenta las Guías de Práctica Clínica y las nuevas indicaciones que van apareciendo. Además, necesitan adaptarse y evolucionar a la realización de nuevas actividades en relación a la evaluación de medicamentos, la monitorización del uso de los fármacos aprobados y el desarrollo de protocolos.
- Deberían llevarse a cabo estudios futuros para investigar los beneficios clínicos y económicos del establecimiento de criterios de uso como parte del proceso de selección de medicamentos.

## CONCLUSIONS

- For bevacizumab in metastatic colorectal cancer and bevacizumab in non-small cell lung cancer, the effectiveness was greater and the ratio cost-effectiveness lower for the patients who met the criteria of use set out by the PTC, confirming the hypothesis that establishing criteria for use in the inclusion of new drugs reports clinical benefits in the patient and economic benefits for the institution. The degree of compliance with criteria for use of cancer drugs was high.
- With respect to safety, adverse effects are similar to those described in bibliography, and in general, occur in a lesser percentage than in clinical trials.
- The number of drugs included in the hospital formulary over the total amount requested and the degree of compliance with criteria for use of cancer drugs are high.
- PTCs need to regularly review their criteria for use for individual drugs in light of clinical guidelines and newly approved indications. PTCs also need to continue to evolve and adapt their activities in drug assessment, monitoring and the development of protocols.
- Further research should be carried out to investigate the clinical and financial benefits of establishing criteria for use as part of the drug selection process.





## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Hartman M, Martin AB, Benson J, Catlin A. National health spending in 2011: overall growth remains low, but some payers and services show signs of acceleration. *Health Aff (Millwood)* 2013;32(1):87-99.
- <sup>2</sup> Zhang Y, Soumerai SB. Do newer prescription drugs pay for themselves? A reassessment of the evidence. *Health Aff (Millwood)* 2007;26(3):880-6.
- <sup>3</sup> New drugs and indications in 2014. *Prescrire Int* 2015; 35 (376): 132-136.
- <sup>4</sup> Pignatti F, Gravanis I, Herold R, Vamvakas S, Jonsson B, Marty M. The European Medicines Agency: an overview of its mission, responsibilities, and recent initiatives in cancer drug regulation. *Clin Cancer Res* 2011;17(16):5220-5.
- <sup>5</sup> Alfaro-Lara ER, Galván-Banqueri M, Prado-Mel E, Santos-Ramos B, Varela-Aguilar JM, Torelló-Iserte J, et al. Análisis del proceso de selección de nuevos medicamentos. Años 2004-07. *Farm Hosp* 2010; 34(2):76-84.
- <sup>6</sup> Durán-García E, Santos-Ramos B, Puigventos-Latorre F, Ortega A. Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees. *Int J Clin Pharm* 2011;33(3):475-83.
- <sup>7</sup> Holloway KA, van Dyck L. *The World Medicines Situation 2011. Rational use of medicines*. 3ª ed. Geneva: World Health Organization; 2011. ·
- <sup>8</sup> Arnau JM, Laporte JR. Promoción del uso racional de los medicamentos y preparación de guías farmacológicas. En: Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p.49-65.
- <sup>9</sup> Organización Mundial de la Salud. *Guía de la Buena Prescripción. Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1994.
- <sup>10</sup> Holloway KA. Combating inappropriate use of medicines. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4(3):335-48.
- <sup>11</sup> Puigventos F, Santos B, Marín R. Bases metodológicas para la evaluación de nuevos fármacos. XI Curso de evaluación y selección de medicamentos. Sevilla; mayo 2013.
- <sup>12</sup> *Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España*. Madrid 2ª edición: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014.
- <sup>13</sup> Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council, (Official Journal L 136, 30/4/2004 268 p. 34 - 57).
- <sup>14</sup> EMEA/119319/04 - EU Standard of Medicinal Product Registration: Clinical Evaluation of Risk/Benefit - The role of Comparator Studies. [Accedido 6-5-2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Position\\_statement/2009/12/WC500017660.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/12/WC500017660.pdf)
- <sup>15</sup> Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2004\\_27/dir\\_2004\\_27\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_en.pdf)

<sup>16</sup> Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. [Accedido 6-5-2015]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf)

<sup>17</sup> Garattini S, Bertele V. Europe's opportunity to open up drug regulation. *BMJ* 2010; (30) 340:c1578–c1578.

<sup>18</sup> EMA "European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use" POLICY/0070 (EMA/240810/2013), (2 Octubre 2014).

<sup>19</sup> Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n° 178, (27 de julio de 2006).

<sup>20</sup> Soto J. Utilidad terapéutica y social de los medicamentos: ¿cómo evaluarla y cuantificarla?. *Med Clin* 2009;132(3):104–105.

<sup>21</sup> "Por un uso racional del medicamento". Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud Español. Ministerio de Sanidad y Consumo. 23 noviembre 2004. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/PlanEstrategicoPoliticaFarmaceutica.pdf>

<sup>22</sup> Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. BOE n°200, (20 agosto 2011).

<sup>23</sup> Directiva 89/105/CEE del Consejo de 21 de diciembre de 1988 relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad. DOUE. Diario Oficial de la Unión Europea n° 040, (11 de Febrero de 1989).

<sup>24</sup> Real Decreto-ley 16/2012, de 19 de agosto, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE n°98, (24 abril 2012).

<sup>25</sup> Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. Mayo 2013. [Accedido 08-05-2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>

<sup>26</sup> Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE n° 128, (29 mayo 2003).

<sup>27</sup> Decreto 163/2012, de 11 de julio, por el que se establece la estructura orgánica del Servicio de Salud del Principado de Asturias. BOPA n°166, (18 de julio de 2012).

<sup>28</sup> Fullerton DSP, Atherly DS. Formularies, therapeutics, and outcomes: new opportunities. *Med Care* 2004;42(4 Suppl):III39–44.

- 
- <sup>29</sup> Orden de 7 de julio de 1972, del Reglamento General para el Régimen, Gobierno y Servicio de las Instituciones Sanitarias de la Seguridad Social. BOE nº172, (19 de julio de 1972).
- <sup>30</sup> Real Decreto 521/1987, de 15 de abril, por el que se aprueba el Reglamento sobre Estructura, Organización y Funcionamiento de los Hospitales gestionados por el Instituto Nacional de la Salud. BOE nº91, (16 de abril de 1987).
- <sup>31</sup> Ley del Principado de Asturias 1/2007, de 16 de marzo, de Atención y Ordenación Farmacéutica. BOPA nº72, (27 de marzo de 2007).
- <sup>32</sup> Abramowitz PW, Fletcher CV. Counterpoint: let's expand the formulary system and renew its vigor. *Am J Hosp Pharm* 1986;43(11):2834–8.
- <sup>33</sup> Ferner RE. Medicines management: a sour taste. *QJM* 2002;95(3):181–4.
- <sup>34</sup> Anis AH, Daphne G, Xiao-Hua W. A dog's breakfast: prescription drug coverage varies widely across Canada. *Medical Care* 2001; 39:315-26.
- <sup>35</sup> Hoffmann M. The right drug, but from whose perspective? A framework for analysing the structure and activities of drug and therapeutics committees. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(Suppl 1):79–87.
- <sup>36</sup> Fernández Liz E, Luque Mellado FJ. Revisión sistemática sobre coordinación terapéutica entre atención primaria y atención especializada. *Aten Primaria* 2007;39(1):15–21.
- <sup>37</sup> Mason A, Drummond M, Ramsey S, et al. Comparison of anticancer drug coverage decisions in the United states and United Kingdom: does the evidence support the Rhetoric? *J Clin Oncol* 2010; 28: 3234–8.
- <sup>38</sup> Levy M, Rizansky Nir A. The pricing of breakthrough drugs: theory and policy implications. *PLoS One* 2014;9(11):e113894.
- <sup>39</sup> Berndt ER, Nass D, Kleinrock M, Aitken M. Decline in economic returns from new drugs raises questions about sustaining innovations. *Health Aff (Millwood)* 2015; 34(2):245-52
- <sup>40</sup> Indicadores del mercado hospitalario. IMS Hospitales; Agosto 2014.
- <sup>41</sup> Soto Alvarez J. Therapeutic and social usefulness of medicines: how can it be evaluated and quantified? *Med Clin* 2009;132(3):104–105.
- <sup>42</sup> Tyler LS, Cole SW, May JR, Millares M, Valentino MA, Vermeulen LC Jr, et al. ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65 (13):1272–83.
- <sup>43</sup> Moreno A y grupo de trabajo FIUNSA sobre Guías Terapéuticas. Directrices para el desarrollo y la evaluación de guías terapéuticas: elementos y recomendaciones para su diseño y elaboración. *Med Clin* 2007;128:100-10.
- <sup>44</sup> Puigventós F, Calderón B, Gorgas MQ. Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos. *El Farmacéutico Hospitales*. Barcelona: Ediciones Mayo SA; 2009.
- <sup>45</sup> Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: important principles and methodology. *Laryngoscope* 2013; 123: 1.341-7.

<sup>46</sup> Goeree R, Diaby V. Introduction to health economics and decision- making: Is economics relevant for the frontline clinician? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(6):831-44.

<sup>47</sup> Garcés F, Ruiz O. Relevancia de la Biotecnología en España 2011. Fundación Genoma España; 2011.

<sup>48</sup> Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386.

<sup>49</sup> Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46(4):765–81.

<sup>50</sup> Cabanes A, Pérez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.

<sup>51</sup> Redondo M, Sánchez S, Rodríguez MC, Quirós JR. Mortalidad 2012. Ranking de principales causas de muerte por edad, sexo y área. Inforsan. Sección de Información Sanitaria. Servicio de Evaluación de la Salud, Calidad y Programas Dirección General de Salud Pública Consejería de Sanidad; Abril 2014.

<sup>52</sup> Arguelles MV, Rodríguez L, Sánchez SC, Redondo ML, González S. Cáncer en Asturias 2001-2004. Dirección General de Salud Pública y Participación. Servicio de Salud Poblacional. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios; 2010.

<sup>53</sup> SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de mama. Marzo 2015. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama>

<sup>54</sup> Van Cutsem E, Nordlinger B. & Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010 21 (suppl 5): v93-v97.

<sup>55</sup> Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32:1277-80.

<sup>56</sup> Deng CX. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acids Res* 2006;34(5):1416–26.

<sup>57</sup> Pucci B, Kasten M, Giordano A. Cell cycle and apoptosis. *Neoplasia* 2000;2(4):291–9.

<sup>58</sup> Bartek J, Lukas J, Bartkova J. Perspective: defects in cell cycle control and cancer. *J Pathol* 1999; 187(1):95–9.

<sup>59</sup> Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, eds. International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.

<sup>60</sup> Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-655.

- 
- <sup>61</sup> Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: MacLeod CM ed. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press; 1949.p. 191-205.
- <sup>62</sup> Ma C, Bandukwala S, Burman D, Bryson J, Seccareccia D, Banerjee S, et al. Interconversion of three measures of performance status: an empirical analysis. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3175–83.
- <sup>63</sup> Elshaikh M, Ljungman M, Ten Haken R, Lichter AS. Advances in radiation oncology. *Annu Rev Med* 2006;57:19–31.
- <sup>64</sup> Murillo M, Valentin V. Tratamiento locorregional del cáncer: cirugía y radioterapia. En: Cortes Funes H, et al. *Oncología médica*. Madrid: Nova Sidonia Oncología; 2000. p.145-68.
- <sup>65</sup> Cortés-Funes H, Colomer R. *Tratado de Oncología*. Tomos I y II. Public. Permanyer SL. Barcelona; 2009.
- <sup>66</sup> De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA ed. *Cancer. Principles and Practice of Clinical Oncology*. 9º Ed. Lippincott Williams Wilkins. Filadelfia; 2011.
- <sup>67</sup> Chu E, DeVita VT. *Cancer chemotherapy drug manual*. Jones and Bartlett Publishers; 2004.
- <sup>68</sup> Shuptrine CW, Surana R, Weiner LM. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Semin Cancer Biol* 2012;22(1):3–13.
- <sup>69</sup> EPAR Avastin® (bevacizumab). [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human\\_med\\_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- <sup>70</sup> EPAR Herceptin® (trastuzumab). [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human\\_med\\_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- <sup>71</sup> EPAR Erbitux® (cetuximab). [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human\\_med\\_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- <sup>72</sup> EPAR Velcade® (bortezomib). [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000539/human\\_med\\_001130.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000539/human_med_001130.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- <sup>73</sup> World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241700483.pdf>.
- <sup>74</sup> Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-16.
- <sup>75</sup> Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1031–9.
- <sup>76</sup> Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2). European Medicines Agency, Evaluation of medicines for Human Use. London;2005.

- 
- <sup>77</sup> Chao SY, Chiang JH, Huang AM, Chang WS. An integrative approach to identifying cancer chemoresistance-associated pathways. *BMC Med Genomics* 2011; 24:4-23.
- <sup>78</sup> Merino M, Albert A, Cercós AC. Bases de la quimioterapia antineoplásica. En: Jimenez Torres NV. *Oncología Farmacéutica*. 1ª edición. Valencia: Universidad de Valencia; 2006.
- <sup>79</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. Department Of Health And Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute; 2010.
- <sup>80</sup> Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med* 2011;364(21):2060–5.
- <sup>81</sup> Drummond MF, Mason AR. European Perspective on the Costs and Cost-Effectiveness of Cancer Therapies. *J Clin Oncol* 2007;25(2):191–5.
- <sup>82</sup> McCabe C, Bergmann L, Bosanquet N, Ellis M, Enzmann H, von Euler M, et al. Market and patient access to new oncology products in Europe: a current, multidisciplinary perspective. *Ann Oncol* 2009 1;20(3):403–12.
- <sup>83</sup> Decreto 80/2006, de 6 de setiembre, de sexta modificación del Decreto 112/1984, de 6 de setiembre, por el que se aprueba el Mapa Sanitario de Asturias y se dictan normas para su puesta en práctica. BOPA nº 162, (14 de julio de 2006).
- <sup>84</sup> Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med* 1988;148:1586-1591.
- <sup>85</sup> Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998;102:1115-23.
- <sup>86</sup> Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE nº126, (24 de mayo de 2010).
- <sup>87</sup> Group for Innovation Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Association of Hospital Pharmacy. MADRE Programme. Procedures Manual. PDF 3.0 version. September 2005. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11&Itemid=13](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=11&Itemid=13).
- <sup>88</sup> R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [www.R-project.org/](http://www.R-project.org/).
- <sup>89</sup> Therneau T . A Package for Survival Analysis in S. Version 2.38. 2015. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: <http://CRAN.Rproject.org/package=survival>.
- <sup>90</sup> Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer, New York; 2000. ISBN 0-387-98784-3.
- <sup>91</sup> Dardis C . *survMisc: Miscellaneous Functions for Survival Data*. R package version 0.4.6. 2015. <http://CRAN.Rproject.org/package=survMisc>.

- 
- <sup>92</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo: World Health Organization; 2010. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: <http://www.whocc.no/filearchive/publications/2011guidelines.pdf>.
- <sup>93</sup> Eker B, Ozaslan E, Karaca H, Berk V, Bozkurt O, Inanc M et al. Factors affecting prognosis in metastatic colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(7):3015-21.
- <sup>94</sup> Hurwitz H, Fehrenbacher T, Novotny W, Cartwright J, Hainsworth W, Heim J, Berlin J, et al. Bevacizumab plus irinotecán and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2335-42.
- <sup>95</sup> Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013- 2019.
- <sup>96</sup> Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
- <sup>97</sup> Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
- <sup>98</sup> Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008; 26: 60–65.
- <sup>99</sup> Leighl NB, Zatloukal P, Mezger J, Ramlau R, Moore N, Reck M et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based therapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in the phase III BO17704 study (AVAiL). *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1970–1976.
- <sup>100</sup> Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21: 1804–1809.
- <sup>101</sup> Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecán in irinotecán-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
- <sup>102</sup> Jehn CF, Böning L, Kröning H, Pezzutto A, Lüftner D. Influence of comorbidity, age and performance status on treatment efficacy and safety of cetuximab plus irinotecán in irinotecán-refractory elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50(7):1269-75
- <sup>103</sup> Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-578.
- <sup>104</sup> Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14.
- <sup>105</sup> Petrelli F, Coiu A, Riboldi V, Borgonovo K, Ghilardi M, Cabiddu M, et al. Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Oral Oncol* 2014;50(11):1041–8.



- 
- <sup>106</sup> Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith L, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-72.
- <sup>107</sup> Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, D'Amico R. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD006242. DOI: 10.1002/14651858.CD006242.pub2.
- <sup>108</sup> US Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>
- <sup>109</sup> Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009;20(3):460-4.
- <sup>110</sup> San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et al; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.
- <sup>111</sup> Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2011; 43(4): 286-294.
- <sup>112</sup> Cai J, Ma H, Huang F, Zhu D, Bi J, Ke Y, Zhang T. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2013;11:306.
- <sup>113</sup> Treatment of Elderly Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology  
Gridelli C, Balducci L, Ciardiello F, Di Maio M, Felip E, Langer C et al. *Clin Lung Cancer* 2015 pii: S1525-7304(15)00059-5. doi: 10.1016/j.clc.2015.02.006. [Epub ahead of print]
- <sup>114</sup> Peeters M, Price T, Van Laethem JL. Anti-epidermal growth factor receptor monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: Where are we today? *Oncologist*. 2009;14:29-39.
- <sup>115</sup> Jaka A, Gutiérrez-Rivera A, López-Pestaña A, Del Alcázar E, Zubizarreta J, Vildosola S et al. Predictors of Tumor Response to Cetuximab and Panitumumab in 116 Patients and a Review of Approaches to Managing Skin Toxicity. *Actas Dermosifiliogr* 2015 pii: S0001-7310(15)00065-4. doi: 10.1016/j.ad.2015.01.006. [Epub ahead of print]
- <sup>116</sup> Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21-8.
- <sup>117</sup> Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD006243. DOI: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.
- <sup>118</sup> Sopeña M, Clavero EM, Villa P, Martínez-López J. Efficacy and safety of reduced-intensity induction therapy with a bortezomib-based regimen in elderly patients with multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2012 (3):147-54.

<sup>119</sup> Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, Von Der Schulenburg JM. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50 (1):40-49.

<sup>120</sup> Díez-Fernández R, Girón-Duch C. Costes del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. *Farm Hosp* 2007;31:67-8.

<sup>121</sup> Refaat T, Choi M, Gaber G, Kiel K, Mehta M, Gradishar W et al. Markov model and cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37(5):480-5.

<sup>122</sup> Lozano Blázquez A. Bevacizumab. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes. Abril 2008. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Bevacizumab\\_HCabuenes\\_08.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Bevacizumab_HCabuenes_08.pdf)

<sup>123</sup> Giuliani G, Grossi F, de Marinis F, Walzer S. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab versus pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy. *Lung Cancer* 2010;69 Suppl 1:S11-7.

<sup>124</sup> Starling N, Tilden D, White J, Cunningham D. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *Br J Cancer* 2007;96(2):206-12.

<sup>125</sup> Lozano Blázquez A, Fernández López de Vicuña E. Cetuximab. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes. Febrero 2008. . [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Cetuximab\\_HCabuenes\\_08.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Cetuximab_HCabuenes_08.pdf)

<sup>126</sup> Vargas-Rivas JE, Montes-Casas MM, Cancela-Diez B, Martínez-Martínez F, Sabater-Hernández D, Calleja-Hernández MA. Estudio de adecuación a la ficha técnica de las prescripciones de trastuzumab en un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* 2012;36(3):135-40.

<sup>127</sup> Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.

<sup>128</sup> U.S Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Avastin (bevacizumab Information). 18-11-2011. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm193900.htm>.

<sup>129</sup> European Medicines Agency: changes since initial authorization of medicine. Avastin-H-C-582-II-33 : EPAR - Assessment Report – Variation. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000582/WC500108311.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500108311.pdf).

<sup>130</sup> Ng K, Zhu AX. Targeting the epidermal growth factor receptor in metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65(1):8-20.

<sup>131</sup> European Medicines Agency: changes since initial authorization of medicine. Erbitux-H-C-558-II-20 : EPAR - Assessment report variation. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000558/WC500029117.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000558/WC500029117.pdf).

<sup>132</sup> Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalberg J, Meropol NJ, Amir E, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011;12(10):933-80.

<sup>133</sup> European Medicines Agency: changes since initial authorization of medicine. Velcade-H-C-539-II-28 : EPAR - Assessment Report – Variation. [Accedido 20-6-2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000539/WC500048473.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000539/WC500048473.pdf).

<sup>134</sup> Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A, Durán-García E. Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals. Pharm World Sci 2010;32(6):767-75.

<sup>135</sup> Ortega Eslava A, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Calderon Hernanz B, Vilanova Boltó M. Caracterización y variabilidad de los informes de evaluación de medicamentos en la página web del grupo GENESIS de la SEFH. Farm Hosp 2011;35(3):140-7.

<sup>136</sup> Nuevos principios activos: revisión 2007. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2008;32 (1):17-25.

<sup>137</sup> Nuevos principios activos: revisión 2008. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2009;33 (1):15-22.

<sup>138</sup> Nuevos principios activos: revisión 2009. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2010;34 (1):12-25.

<sup>139</sup> Nuevos principios activos: revisión 2010. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2011;35 (1):21-31.

<sup>140</sup> Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Ortega Eslava A, Durán-García ME. Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales en España. Farm Hosp 2011;35(6):305-14.

