

TESIS DOCTORAL
Programa de Farmacia Asistencial
Universidad de Granada



ANÁLISIS DEL USO DE FÁRMACOS CITOSTÁTICOS EN
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: ESTUDIO DE
PRESCRIPCIÓN-INDICACIÓN Y GASTO RELACIONADO

Doctorando:

Jaime Vargas Rivas

Directores:

Dr. Fernando Martínez Martínez

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

Dr. Daniel Sabater Hernández

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Jaime E. Vargas Rivas
D.L.: GR 2416-2011
ISBN: 978-84-694-2912-9

Don Fernando Martínez Martínez, Profesor Titular de Fisicoquímica de la Facultad de Farmacia de Granada.

Don Miguel Ángel Calleja Hernández, Doctor en Farmacia, miembro del grupo de investigación en atención farmacéutica CTS-131 de la Universidad de Granada.

Don Daniel Sabater Hernández, Doctor en Farmacia, miembro del grupo de investigación en atención farmacéutica CTS-131 de la Universidad de Granada.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado

ANÁLISIS DEL USO DE FÁRMACOS CITOSTÁTICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: ESTUDIO DE PRESCRIPCIÓN-INDICACIÓN Y GASTO RELACIONADO

Ha sido realizado por el Licenciado en Farmacia D. Jaime E. Vargas Rivas bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se halla concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en Granada, febrero de 2011.

Dr. D. Fernando Martínez Martínez Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Dr. D. Daniel Sabater Hernández

A Don José Alba Pontones, profesor de los Salesianos de Algeciras, quién me enseñó que siempre hay una forma más fácil de explicar las cosas, y que aprender, podía ser divertido.

AGRADECIMIENTOS

Hace muchos años que tenía esta cuenta pendiente, el hecho de sentarme delante de este folio en blanco a agradecer, a tanta gente, que este parto haya sido posible.

¡Uf!, ni se por donde empezar. Fue por el año 99, poco antes de acabar la carrera (*yo ni me lo imaginaba*) cuando conocí a unos locos que querían cambiar el mundo de la farmacia (*¿locos?, pues me apunto*). Estos, no eran otros que los del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (*¿ein?*). Marta Parras (*nunca te lo perdonaré*) fue la que me introdujo en la secta, y de repente, había acabado la carrera y me estaba matriculando en un Master (*¿pero que me ha pasado?, ¿teletrasnporte?, ¿me han poseído?*)

En ese Master conocí a un grupo de amigos, con los que sin saberlo, pasaría mucho de mi tiempo. Una tal Paloma, con otra tal Isabel Baena, me propuso formar parte de un proyecto de investigación en un hospital (con el que mas tarde obtuve mi Diploma de Estudios Avanzados, en la que asumí públicamente ante un tribunal que la principal limitación de mi estudio era yo mismo [María José Faus casi se muere]). A ambas debo mi iniciación en el, complicado y desconocido, mundo de la investigación, además de muchas horas de trabajo (aderezadas con muchas, pero que muchas risas). Muchas gracias por todo “bonicas”.

Con Diego, Paloma y Ana (*la de Loja*), además coincidí en le mundo laboral (*la botica*), e “hicimos rayas” en Málaga (*saludos a Raquel Abaurre, Javi, el mosquito, etc.*), donde deje mi corazón (pues allí me enamoré de la que hoy es mi mujer, Mariola). Nunca olvidare esos años de locura transitoria, en los que arreglábamos la profesión un día si, y otro también. Sigo pensando lo mismo que entonces, y se que nuestros caminos se volverán a cruzar.

Por convicción propia (*por llamarlo de alguna manera*) dí por terminada mi etapa de boticario, y de repente (*otra vez*), casi sin darme cuenta pasé a formar parte del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada CTS-131, como

investigador de plantilla (*Recuerdo que mi padre me dijo: ¿grupo de investigación?, ¿tú?; Que sepas hijo mío, que te van a joder el curriculum*).

Esta nueva etapa laboral se la debo, fundamentalmente, a dos personas: María José Faus Dáder, que en primera persona, apostó por mí (¡¡¡Dios mío de mi vida!!!; 1^{er} pico de ansiedad) y Fernando Martínez Martínez (*por aquel entonces todavía Decano, quien me dio una trabajo al que dedicarme; Fernando luego te veo*), responsables del grupo de investigación. Con María José, tengo la certeza de que siempre estaré en deuda, y la sensación de no haber estado a la altura en muchos momentos. Muchas gracias por todo, siempre.

En el grupo, entré a formar parte de un equipo heterogéneo de investigadores; Marta Parras (hola de nuevo, *la gran veterana*), Martamile (*Colombia's Power*) y Emilio [Bayvit](#) (*todavía recuerdo cuando me senté delante de mi ordenador, con mi primera tarea; preparar un curso on-line sobre seguimiento farmacoterapéutico en asma bronquial [¡¡¡pero de que están hablando estos locos!!!; 2º pico de ansiedad]. Muy digno, enciendo el ordenador, cojo el ratón con una mano, y me quedo mirando la pantalla... [Gran apagón, electroencefalograma plano...pi, pi, piii...], no hay piloto al mando....]. Emilio (con voz firme): ¡Jaime!, muy fácil; Tú abres una carpeta nueva y vas metiend..., interrumpe Jaime (con cara de tagarnina gaditana): ¿que abra el que...? En ese momento Emilio toma conciencia del orangután que pilota la nave; Se levanta y, con mucho cariño, me enseña que en el ratón existe un botón colocado a la derecha y Nuevo, Documento de Word, etc.) Gracias a los tres por todo lo que me enseñasteis.*

Como el despacho, en realidad, era lo bastante grande (*alrededor de 700 cm cuadrados y todo diáfano, estilo loft; De hecho todo el en mundo en la facultad lo llamaba el Superdespacho, no te digo más*), empezaron a llegar nuevos investigadores y colaboradores: Inés (*que grande la vasca, luego te veo*), Ana la de Loja (*nos volvemos a cruzar*), Pilar (*siempre sonriente*), Ana Moreno (*la jefa, parece que siempre estuviste*),

Lorena y Estefanía (*las chicas del CAF*), y mas tarde unos desconocidos y atrevidos jovencuelos: Dani (*luego entenderán*) y Toni Pintor (*gran tipo, ya Paloma os cuenta si eso*).

Con todos estos individuos (*espero no haberme olvidado de nadie*), entre unas y otras cosas, he convivido durante tres o cuatro años de mi vida, en los cuales, se produjeron hechos catastróficos para, ya por aquellos tiempos, mi debilitado cerebro: 1) Mi hermana, Mariajesus, con la que siempre viví en casa de mi Abuela, tenia que marcharse a Algeciras por motivos laborales y 2) Mi amor, Mariola, ya no iba a estar a una hora con mi Citroen ax (*flecha plateada*), sino que se iba a Guatemala a vivir su propia experiencia personal (*que era lo que yo hacia*), y ya no podría bajar más a Málaga para desconectar los fines de semana, me quedaba sólo.

Todo esto, en lugar de hacer mella en el orangután, lo hizo fuerte, y se adueñó de la cabina del piloto, cerrándola por dentro, y tirando las llaves por la ventanilla. Fueron tiempos difíciles, y en estos tiempos comencé a trabajar con Fernando Llimós (*un gallego muy gallego*), en un proyecto para intentar relanzar la revista *Ars Pharm (factor de impacto, bibliometría, cienciometría; En resumidas cuentas: ¡¡¡De que me estás hablando!!!)*. A Fernando le debo un montón de cosas. Me cogió y me puso marcando el paso, rápido y ligero (*el que me gusta y me cuesta tanto mantener*), enseñándome, a velocidad del rayo, conceptos totalmente nuevos para mi, a manejarme por Internet como un autentico Hacker, y sobre todo a enfrentarme, por primera vez, a una tesis doctoral. En efecto, esta memoria de tesis existió, y sólo pudo pasar la primera revisión, de la que, con muchas deficiencias, no salio bien parada. El trabajo necesario para levantarla implicaba tal compromiso, que el orangután que pilotaba la nave no pudo más que chocarse con lo primero que encontró. Y así acabé con el, otra persona a la que tengo que agradecer eternamente, y que es muy culpable de yo pueda aspirar, de nuevo, al grado de doctor. Fernando, mis disculpas por las formas y muchas gracias por todo.

De nuevo, fue María José Faus quien estuvo al quite, y me saco de las profundidades ofreciéndome un proyecto de investigación mas a mi medida (fundamentalmente con

medicamentos, que de eso sabía algo) y organizó una reunión en el Hospital Virgen de las Nieves, a la que asistimos 5 personas: Inés (hola de nuevo), María José (eternamente gracias), una señora llamada Mariví (*que resultó ser la responsable de la Unidad Centralizada de Preparación de Citostáticos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada; “Casi ná”, y además gallega como Fernando*), Miguel Ángel Calleja (Director de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia del Hospital) y un servidor. Allí se barajaron dos proyectos; uno sobre condiciones de uso de determinados medicamentos citostáticos y otro sobre farmacocinética. Aquí empezaron a cambiar las cosas y, en este caso, me tocó bailar con la más guapa, definitivamente, durante los próximos dos años, trabajaría con medicamentos.

Durante mi estancia en el Hospital, me alejé de las “faldas” de María José para cobijarme en las de María Amalia Victoria Fernández Feijoo, mas conocida como Mariví. Efectivamente, como gallega que es, no tenía nada que envidiar a Fernando Llimós en cuanto a ritmo e intensidad de trabajo, con una ventaja; es una señora entrañable, continuamente pidiendo disculpas por su forma de ser, pero cuando tenía que tirarme de las orejas (*¡¡¡Jaime yo te mato!!!*), lo hacía exactamente igual que mi madre, y a una madre, siempre se la quiere.

En este tiempo, conocí a otro grupo de personas con las que pasaría mucho de mi tiempo: Inés (*hola de nuevo, muchas fatiguitas son las que hemos pasado juntos, nadie como tu lo sabe. Gracias por estar ahí durante todo el proceso*); el equipo de farmacéuticos residentes: Mari, Mar, María, Bea y Alberto (*todos tenéis aquí vuestro granito de arena*); otros becarios como yo: Cristina (*amiga caballa, ya con su plaza de FIR, y que terminó de rematar todo cuando me tuve que marchar; Esto sin ti no hubiera sido posible; Muchas gracias*), Clarise (*Doctora recientemente, enhorabuena*); y, por supuesto, el equipo humano de la unidad de citostáticos: Yolanda, Rica y Kika (*enfermeras, profesionales de alta calidad y amigas para siempre; Este parto también es vuestro*) y Mercedes (*la celadora mas marchosa; Donde vas caperucita, siempre con tu cestita... El contrapunto a la seriedad del servicio; Gracias por alegrarnos los días*); y muchas mas caras a las que en este momento

no puedo ponerles nombres (*son las cuatro de la tarde y aun no he comido*). Ocho horas al día, de lunes a viernes, durante dos años. Muchas gracias a todos por haberme hecho sentir como en familia.

Mariví, este proyecto es tuyo, y yo la herramienta que te dieron para ejecutarlo, y aunque probablemente no sea el mejor becario que te imaginaste, espero que me recuerdes con el mismo cariño que yo a ti. Muchas gracias por haberme sabido y querido llevar.

Nos acercamos al final del trayecto, y es que después de todo esto, tuve que salir pitando a una oferta de trabajo, y me fui a trabajar a atención primaria. Dos años y medio trabajando en el Distrito Sanitario Metropolitano de Granada (*saludos a todos mis compañeros, os hecho de menos*), otro mundo totalmente distinto, y que terminó de repente (*con esto de la crisis*), de un día para otro.

En fin, estaba en paro, sin nada que hacer, cuando una mañana sonó el teléfono y era Mariví (*¿anda leche?*); dándome un ultimátum (*con toda la razón*) con respecto al proyecto. A esto se suma que un tocayo y amigo, Jaime Peña, también se doctora, e intenta pegarme un empujón para que haga lo mismo (Jaime gracias por intentarlo), pero ahora necesitaba un artículo, publicado en una revista, para poder presentar la tesis, tarea imposible para mis entumecidos dedos.

Posteriormente, sobre octubre o noviembre (*fecha aún por determinar*) reaparece en mi vida, como por arte de magia, Dani, mejor dicho, Don Daniel Sabater, ¿pero que digo?, Dr. Don Daniel Sabater. Unas cuantas mañanas trabajando juntos (*cuando digo juntos me refiero a que venia a mi casa, todas las mañanas, a las ocho y media de la mañana, hasta las dos de la tarde*), tan productivas que, en pocos días teníamos el borrador de un artículo, y lo mandamos a la revista Farm Hosp, que lo aceptó para su publicación y que permite que hoy esté escribiendo estas líneas.

Dani, no se que decirte; me has engañado como lo hacia Don José Alba cuando era pequeño, me has puesto a trabajar haciendo que tuviera ilusión por lo que hacia, y por

supuesto, disfrutando del proceso, y pensando, que después de todo, el camino ha sido bonito y ha merecido la pena. Y aquí me tienes, satisfecho del trabajo que presento, después de habernos dejado la piel en estos últimos meses de puro infarto. Gracias amigo, de todo corazón, no se como agradecerte (*aunque en realidad si, ahora te veo*).

Dejo para el final a mi gente, que son los que más han sufrido los costes emocionales de todo este proceso, y a los que, en definitiva, les he robado más tiempo:

Mis padres, que, además de darme la vida y los estudios, siempre me inculcaron lo importante que era ser buena persona, e intentar ayudar siempre a los demás, y gracias a lo cual, hoy mucha gente importante para mí, me quieren. Gracias Papa y Mama.

A mi abuela María, con la que conviví durante sus últimos años de vida, gracias a la cual todos mis hermanos pudimos estudiar en Granada.

A mis hermanas Estrella, Mariajesús y Maricarmen, mis tres hermanas mayores, mis tres segundas madres, sin vosotras, mis primeros años en Granada hubieran sido un auténtico caos. Las dos primeras abogadas, y la tercera enfermera, y mientras estudiaban, cuidaban de nosotros. Gracias por permitirme preocuparme sólo de mis estudios (*y juergas*) ya que vosotras os preocupabais de todo lo demás.

A mis dos hermanos Jose (el médico) y Api (el artista); el mayor, Jose, siempre ha sido mi ejemplo a seguir tanto en los estudios, como en el trabajo, y el pequeño, Api, me demuestra, día a día, que si en la vida te gusta algo de verdad, y aunque a priori parezca poco probable, si eres constante, algún día podrás vivir de ello.

A mi primo Fran (*mi hermano de Granada*) y a todos mis amigos de Algeciras: Esteban (*a ti, hermano, por lo menos que tengo aquí*), Ricardo, Charly, Tito, Gordo, Oscar, Largo, Víctor y demás de la tropa, con los que me he perdido casi todas las últimas fiestas (*la última el concierto de los chaclas del viernes*). Sois quien mejor me conoce (mejor que mi mujer) y sabéis que sin vosotros, yo no soy nada.

Y por último, lo más importante de mi vida, las dos luces de mi camino: mi mujer, Mariola y mi hija, Lola. Las que en definitiva han tenido que soportar todo este proceso desde el sitio mas doloroso, viéndome ahí, pero sin estar. Mariola ha aguantado estoicamente todas las fases anímicas por las que he pasado, siempre con una palabra de ánimo, con una sonrisa, pero soy consciente de la factura que supone, y no se si al final habrá compensado. Espero recompensarte como tú te mereces. Te quiero mi amor.”.

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AHAI: Anemia Hemolítica auto inmune

ASC: Área superficie corporal

BC Cancer Agency: British Columbia Cancer Agency

CCECCLA: Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

CFyT: Comisión de farmacia y terapéutica

CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona

CPNMA/M: Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático

CVP: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped

EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo

ESHAP: Etoposido, Citarabina, Cisplatino, Prednisona

ESMO: European Society for Medical Oncology

FMD: Fludarabina, Mitoxantrona, Dexametasona

FOLFIRI: Acido folínico, 5-fluorouracilo e Irinotecan

FOLFOX: Acido folínico, 5-fluorouracilo y Oxaliplatino

GPC: Guías de práctica clínica

GW: Granulomatosis de Wegener

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

LB: Linfoma Burkitt

LDCBG: Linfoma difuso de células B grandes

LEZM: Linfoma esplénico de zona marginal

LH: Linfoma Hodking

LLC: Linfoma Linfocítico Crónico

LMALT: Linfoma Malt

LMANTO: Linfoma del manto

MINE: Mitoxantrona, Ifosfamida, Etoposido

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NICE: National Institute of Health and Clinical Excellence

PTI: Púrpura Trombocitopénica Idiopática

SHU: Síndrome Hemolítico Urémico

TMO: Transplante de medula ósea

TR: Transplante renal

VEGOP-B: Vincristina, Etoposido, Ciclofosfamida, Epirubicina, Prednisona, Bleomicina y Procarbina

INDICE

1	INTRODUCCIÓN	21
1.1	Visión global del cáncer y su tratamiento	21
1.2	Justificación	35
2	OBJETIVOS	41
3	METODOLOGÍA	45
3.1	Diseño	45
3.2	Ámbito de estudio	45
3.3	Población de estudio.....	45
3.4	Variables principales del estudio	46
3.4.1	Adecuación de las prescripciones a ficha técnica	46
3.4.2	Gasto asociado a los medicamentos	51
3.5	Obtención de la información.....	52
3.6	Análisis estadístico de los datos.....	52
3.7	Recursos humanos y materiales.....	53
3.8	Consideraciones éticas	53
4	RESULTADOS	57
4.1	Adecuación de las prescripciones a ficha técnica.	57
4.1.1	Rituximab.....	57
4.1.2	Trastuzumab	63
4.1.3	Bevacizumab	66
4.1.4	Bortezomib.....	68
4.1.5	Cetuximab.....	70
4.1.6	Pemetrexed.....	72
4.2	Gasto de los medicamentos objeto de estudio.....	74
4.2.1	Rituximab.....	74
4.2.2	Trastuzumab	76
4.2.3	Bevacizumab	77
4.2.4	Bortezomib.....	79
4.2.5	Cetuximab.....	79

4.2.6	Pemetrexed.....	79
5	DISCUSIÓN.....	83
5.1	Adecuación de las prescripciones a ficha técnica.	84
5.1.1	Rituximab.....	85
5.1.2	Trastuzumab	87
5.1.3	Bevacizumab	89
5.1.4	Bortezomib.....	90
5.1.5	Cetuximab.....	91
5.1.6	Pemetrexed.....	92
5.2	Gasto de los medicamentos objeto de estudio.....	93
6	CONCLUSIONES.....	99
6.1	Conclusión al objetivo 1	99
6.2	Conclusión al objetivo 2	101
7	BIBLIOGRAFÍA.....	105
8	PUBLICACIONES.....	117
8.1	Artículos en revistas científicas.....	117
8.2	Comunicaciones a congresos	117
9	ANEXOS.....	121
9.1	ANEXO I. Condiciones de uso del Rituximab en ficha técnica.....	121
9.2	ANEXO II. Condiciones de uso del Trastuzumab en ficha técnica	125
9.3	ANEXO III. Condiciones de uso del Bevacizumab en ficha técnica.....	129
9.4	ANEXO IV. Condiciones de uso del Bortezomib en ficha técnica y en el protocolo clínico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada	131
9.5	ANEXO V. Condiciones de uso del Cetuximab en ficha técnica y en el protocolo clínico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.	133
9.6	ANEXO VI. Condiciones de uso del Pemetrexed en ficha técnica y en el protocolo clínico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada	137

1.

Introducción

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Visión global del cáncer y su tratamiento

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y se le atribuyeron 7,9 millones de defunciones (o aproximadamente el 13% de las defunciones mundiales) durante el año 2007. Los principales tipos de cáncer que contribuyen a la mortalidad general anual son los siguientes: pulmón (1,4 millones de defunciones), estómago (866.000 defunciones), hígado (653.000 defunciones), colon (677.000 defunciones) y mama (548.999 defunciones). En cuanto a su distribución por sexos, en hombres fueron el cáncer de pulmón, estómago, hígado, colon-recto, esófago y próstata los que más muertes causaron, y en mujeres el de mama, pulmón, estómago, colon-recto y cuello uterino.

En Europa, durante el año 2006, hubo una incidencia de 3.191.600 casos de cáncer diagnosticados (excluyendo los cánceres de piel no melanoma) y 1.703.000 muertes causadas por cáncer. La forma de cáncer más común fue el cáncer de mama (429.900 casos, 13,5% de los casos de cáncer), seguido por el cáncer colorrectal (412.900, 12,9%) y cáncer de pulmón (386.300, 12,1%). El cáncer de pulmón, con 334.800 muertes (19,7% del total), fue la causa más común de muerte por cáncer, seguido de colon (207.400 defunciones), mama (131.900) y estómago (118.200). El número total de casos nuevos de cáncer en Europa parece haber aumentado en 300.000 desde el año 2004. Con una estimación de 3,2 millones de nuevos casos (53% en hombres y 47% en mujeres) y 1,7 millones de muertes (56% en hombres y 44% en mujeres) cada año, el cáncer sigue siendo un importante problema de salud pública en Europa y el envejecimiento de la población europea hará que estas cifras sigan aumentando, incluso si las tasas específicas por edad se mantienen constantes¹.

Según la Sociedad Española de Oncología Médica, la incidencia global prevista de cáncer para la población española en el año 2015 es de 222.069 personas (136.961 hombres y 85.108 mujeres), siendo el tipo más frecuente el cáncer colorrectal, por delante, en términos globales, del cáncer de pulmón y el cáncer de mama. La incidencia global de cáncer en hombres (excluyendo los casos de cáncer de piel no melanoma) calculada para el año 2015 es de 136.961 casos. El tipo de tumor más frecuente en los hombres será el cáncer de pulmón, seguido del cáncer de próstata y colorrectal. La incidencia global prevista de cáncer en mujeres españolas en el año 2015 es de 85.108. En mujeres, el tumor con mayor incidencia es el de mama, seguido de colorrectal y los tumores ginecológicos entre los que se incluyen los tumores de útero, ovario, trompas de Falopio y cáncer de cérvix.

En la provincia de Granada, en el periodo 2001-2005, se registraron 19.810 casos de cáncer diagnosticados por primera vez, lo que representó una media de 3.962 casos nuevos al año. La incidencia media anual de cáncer en Granada presentó unas tasas brutas de 562 y 389 por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente. Es decir, se diagnosticaron 562 casos nuevos por cada 100.000 hombres y 389 casos nuevos por cada 100.000 mujeres. Las tasas acumulativas calculadas hasta los 74 años fueron de un 42,2% y 25,8% para hombres y mujeres, respectivamente, lo que significa que, si las tendencias temporales no se modifican, casi 1 de cada 2 hombres y 1 de cada 4 mujeres residentes en la provincia de Granada desarrollará un cáncer antes de los 75 años de edad. El cáncer es una enfermedad que afecta fundamentalmente a adultos de edad avanzada. En ambos géneros, las tasas específicas de incidencia son más elevadas a medida que aumenta la edad, siguiendo un patrón diferente entre sexos, y produciéndose un brusco aumento a partir de los 50 años. El 61% de los casos se presentan en personas de 65 o más años. Durante este periodo, el mayor número de casos por órganos y aparatos correspondió, en ambos sexos, a la piel, seguida por el aparato digestivo en hombres y la mama en mujeres. Por localizaciones anatómicas específicas, los

cánceres más frecuentes fueron los de piel no melanoma, pulmón y próstata en los hombres, y piel no melanoma, mama y cuerpo de útero en las mujeres. Este orden de frecuencia es muy semejante al que se observa en otros registros de cáncer de población españoles, si bien, las tasas de incidencia de casi todos los cánceres son más elevadas en el norte que en el sur de España.

A lo largo de las dos décadas de funcionamiento del Registro de Cáncer de Granada se ha observado un cambio del orden de frecuencia. El hecho más relevante es el progresivo alejamiento de los primeros lugares del cáncer de estómago y la incorporación a los primeros lugares del cáncer de próstata².

Por su parte, Cabanes y colaboradores³, manifiestan que mientras que la tendencia temporal de la mortalidad por cáncer en España ha sido suficientemente estudiada, la evolución de la incidencia merecería ser objeto de un estudio específico. Además, López-Abente y colaboradores⁴, destacan que la evolución de la mortalidad por cáncer puede estar produciendo una falsa tranquilidad sobre estas enfermedades mientras observamos que la evolución de la incidencia es de continuo incremento.

En este mismo sentido, en el año 2009 el Dr. Ramón Colomer, presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica, manifestaba en prensa: *“La evolución está siendo alentadora, estamos reduciendo las cifras de mortalidad y, para ello, son muy importantes varios conceptos, el primero de ellos son los programas de detección precoz. Está contrastado que los tratamientos en estadios tempranos de la enfermedad impactan de una forma determinante sobre la supervivencia de los pacientes, por ello es importante apoyar todas las iniciativas dirigidas a mejorar este capítulo. En segundo lugar, estamos asistiendo a una de las épocas más productivas en el desarrollo de nuevos fármacos y tratamientos”*. Terminaba con la siguiente reflexión: *“El futuro de la Oncología pasa por evitar la aparición de los tumores, aumentar la detección en estadios iniciales tanto por*

programas de prevención primaria como secundaria, y aumentar la eficacia y disminuir la toxicidad de los tratamientos³.

Siguiendo esta línea, parece lógico describir las alternativas terapéuticas de las que se disponen en la actualidad, entre las que cabe destacar la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Pero, como se ha comentado anteriormente, es en la quimioterapia donde se ha producido un mayor desarrollo, incorporándose nuevos medicamentos a la práctica clínica habitual. Antes de conocer los distintos tipos de fármacos disponibles, es preciso familiarizarse con algunos conceptos básicos que a continuación se resumen⁵.

Objetivos de la acción farmacológica

El proceso de formación del cáncer se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación. La proliferación excesiva causa la penetración en tejidos adyacentes, compresión de estructuras vecinas (vasos, nervios, etc.) y la posibilidad de migración a otros territorios donde mantiene su capacidad de crecer y proliferar. El objetivo último de la terapéutica anticancerosa es la eliminación completa de toda célula cancerosa mediante cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapias biológicas. Si esta extirpación completa es posible, se habla de curación o tratamiento radical, pero si la neoplasia no está localizada, o existen metástasis o no es posible la erradicación por diversos motivos, el objetivo de la terapéutica es paliativo, es decir, estaría destinado a reducir el tamaño del tumor o el número de células, aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia con una calidad de vida aceptable.

La farmacología anticancerosa constituye un método terapéutico muy útil que ayuda, junto con la cirugía y la radioterapia, a mejorar el pronóstico de la enfermedad. En función de

cuado/como se administre y de la intención de tratamiento que se tenga, existen diversas formas de entender la acción de la quimioterapia:

- **Quimioterapia de inducción:** en una situación de enfermedad avanzada, el objetivo es conseguir su remisión, con una intención curativa o meramente paliativa.
- **Quimioterapia adyuvante:** se realiza después de efectuar un tratamiento locorregional quirúrgico o radiológico. Su objetivo es eliminar la enfermedad residual micrometastática.
- **Quimioterapia neoadyuvante:** se emplea como tratamiento primario del tumor en estadio clínico locorregional antes de cirugía, en asociación o no con radioterapia concomitante.
- **Quimioterapia regional o intracavitaria:** se realiza por vía intraarterial, intraperitoneal o intratecal para aumentar la exposición del fármaco en un lugar determinado.

Las células presentes en un tumor no son homogéneas, aunque se hayan originado de un mismo grupo clonal, y este hecho se traducirá, entre otras consecuencias, en diferencias de sensibilidad a la acción de los fármacos citotóxicos, desde una sensibilidad elevada a una resistencia total. Además de esta heterogeneidad (heterogeneidad bioquímica), la población de células presenta diferencias relativas al ciclo celular en el que se encuentran. Así, mientras unas están en fases de elevado crecimiento o proliferación, otras pueden encontrarse en fase de reposo. Puesto que muchos de los nuevos fármacos antineoplásicos son más eficaces contra células que se encuentren en división rápida, esto quiere decir que, en principio, una parte de las células del tumor van a ser resistentes al agente antineoplásico (todas aquellas que se encuentren en fase de reposo). En este sentido, cuando un tumor se encuentra sometido a tratamiento farmacológico, las células sensibles son destruidas, pero la subpoblación de células resistentes sobrevive y prolifera; es decir, con el tiempo, la destrucción provocada por un fármaco tiende a disminuir.

Si lo que se pretende es que la acción farmacológica permanezca durante un tiempo prolongado, el tratamiento farmacológico de un tumor difícilmente va a responder a un único agente. De hecho, generalmente, es precisa la acción conjunta de varios fármacos (esquemas de tratamiento), de manera sucesiva (ciclos de tratamiento) y en distintas fases (líneas de tratamiento). La necesidad de un tratamiento plurifarmacológico (poliquimioterapia) es un principio solidamente incorporado a la terapéutica antineoplásica y su eficacia podrá verse aumentada si se cumplen los siguientes requisitos:

- Los fármacos han de ser activos frente a más de uno de los tipos de células que forman una población tumoral.
- Han de actuar por mecanismos bioquímicos diferentes o en distintas fases celulares.
- Han de poseer toxicidad orgánica diferente, o al menos, manifestarse con una secuencia temporal distinta.
- Bastaría con que sus distintas actividades se sumen, pero es preferible que presenten sinergia o potenciación.

Cinética y población celular

La capacidad de proliferación de las células tumorales es determinante a la hora de valorar si la exposición a los fármacos antineoplásicos ha sido eficaz. Además, estos fármacos alteran temporalmente la proliferación, tanto de las células normales como de las malignas, lo que va a influir en la respuesta a futuros tratamientos. En este sentido, si se quiere aplicar un tratamiento racional, es preciso conocer los elementos de la cinética celular y de la población celular en conjunto, así como los mecanismos por los que los fármacos inciden sobre dicha cinética.

La velocidad de crecimiento del tumor se puede considerar, en base a la experiencia clínica acumulada a lo largo de los años, como el principal determinante de su respuesta terapéutica y de su curabilidad. Cuanto más rápido crezca un tumor, tendrá mayor probabilidad de que la respuesta al tratamiento sea satisfactoria y perdure en el tiempo. Por su parte, en los tumores de lento crecimiento, las frecuencias de respuesta completa son bajas y, cuando ocurren, duran poco tiempo.

Ciclo celular

Solo las células en período proliferativo añaden masa al tumor. Cada célula proliferativa atraviesa un proceso secuencia de crecimiento y división marcada por las siguientes fases: 1) Fase G1: La célula recién originada por la división precedente entra en un periodo de reposo post-mitótico o de presíntesis, 2) Fase S: Comprende la fase de síntesis de ADN mediante la cual se reduplica en los diversos cromosomas, 3) Fase G2: Periodo post-síntesis del ADN durante el cual la célula sintetiza ARN y proteínas propias de todas las organelas subcelulares, en preparación para la división mitótica y 4) Fase M: Tiene lugar la mitosis.

Una vez terminada la división celular, la célula puede seguir varios caminos: 1) Entrar en un estado de reposo proliferativo completo y permanente (fase G0), 2) Entrar en el periodo de reposo relativo post-mitótico antes señalado como fase G1, ó 3) Perder totalmente la capacidad reproductiva y sufrir un proceso de diferenciación; en un tejido normal, este proceso de diferenciación es esencial porque va acompañado de una función de especialización; el final de la célula diferenciada es la muerte, una vez cumplido su ciclo vital.

Las células en fase G0 son particularmente importantes desde un punto de vista negativo en la terapéutica farmacológica: contribuyen a la masa tumoral, a veces en grandes

proporciones; son rebeldes a la acción de los fármacos actuales, que operan mejor sobre células en actividad reproductiva; no están diferenciadas y con frecuencia en tanto las condiciones nutritivas lo permitan; en determinadas circunstancias pueden “despertar” y pasar a la fase G1, contribuyendo a la actividad proliferativa.

A la vista de las peculiaridades de evolución de una célula y en función de los mecanismos generales de acción de los fármacos, se distinguen:

- **Fármacos específicos del ciclo celular**, así denominados porque actúan en fases específicas, como la fase de síntesis de ADN (caso de muchos fármacos antimetabólitos) o la fase de mitosis. En general, no será eficaces frente a las células que se encuentran en fase G0
- **Fármacos no específicos del ciclo celular**, porque no actúan en una fase concreta sino que pueden alterar las funciones celulares en cualquier fase (fármacos alquilantes, antibióticos, etc.).

Pero las posibilidades de acción no terminan ahí, porque la moderna biología tumoral ha permitido encontrar nuevos métodos de acción: a) fármacos inductores de la diferenciación, ya que al inducir a las células por dicha vía les resta capacidad reproductora y potencial neoplásico; b) sustancias radiosensibilizantes; c) agentes modificadores de la respuesta biológica que pueden incrementar la respuesta inmunitaria, facilitar la acción citotóxica de macrófagos y linfocitos, etc. y d) sustancias que provocan condiciones de hipoxia en células clonales.

Concepto de logaritmo de eliminación

El objetivo del tratamiento del cáncer es reducir a cero la población de células tumorales. A partir de modelos experimentales, Schipper⁶ estableció el siguiente principio: una

concentración determinada de fármaco aplicada durante un periodo de tiempo determinado eliminará una fracción constante de la población celular, con independencia del número absoluto de células. Es decir, la muerte celular debida a los citotóxicos es generalmente un proceso de primer orden; o sea, una dosis o ciclo de antineoplásicos elimina un porcentaje determinado de células tumorales, más que un número determinado.

De acuerdo con esta hipótesis, la carga tumoral nunca alcanzará el cero absoluto. Tumores que están compuestos por menos de 104 células son lo suficientemente pequeños para ser eliminados por factores del huésped, incluyendo mecanismos inmunológicos, y estos factores deben estar a punto para que la curación sea posible.

Si la fracción celular destruida por un fármaco es 0,99, la fracción de población superviviente será de 0,01 y su logaritmo es -2. Aplicando la fórmula logaritmo de eliminación = -logaritmo de fracción celular superviviente, en este caso el logaritmo de eliminación será 2, es decir, cuanto mayor sea éste valor, menor será la fracción superviviente y mayor será la destruida. Si el número de células de un tumor fuese pequeño, bastaría con una sola dosis de fármaco para eliminarlo prácticamente. Pero téngase en cuenta que tumores de 1 gramo, difícilmente detectables, poseen ya 109 células, para eliminarlo haría falta una dosis con un logaritmo de eliminación superior a 9, eficacia muy improbable de conseguir. En consecuencia, lo que se hace es administrar ciclos de terapéutica intensiva repetidos con tanta frecuencia como la toxicidad y las condiciones del paciente lo permitan; de este modo irá disminuyendo el número de células supervivientes hasta llegar a cero mediante el efecto multiplicador de la actividad mortal sucesiva. Así por ejemplo, si el logaritmo de eliminación de una dosis es 2 (una cifra razonable dada la toxicidad de estos fármacos), tres administraciones sucesivas conseguirán lo mismo que una sola dosis con un logaritmo de eliminación de 6 (potencia difícil de alcanzar). Naturalmente, el logaritmo de eliminación varía no solo en función del fármaco sino del tipo de tumor contra el que actúa.

Estos conceptos han resultado válidos en la práctica a pesar de que fueron elaborados en tumores experimentales de células homogéneas, en el que se suponía un crecimiento constante y exponencial. En la práctica, no es así porque, como ya se ha indicado la población de células es heterogénea tanto en cuanto a su sensibilidad a fármacos como en cuanto a la fase de ciclo celular en que se encuentran, de manera que no es igual el logaritmo de eliminación con células en división que en células en reposo. Frente a lo segundo, la respuesta consiste en la aplicación de una combinación de fármacos. Frente a lo primero se hace necesario considerar la relación existente entre la velocidad de crecimiento del tumor, el logaritmo de eliminación y la probabilidad de curación o de recaída.

Efectos farmacológicos no letales

La acción de un fármaco sobre la población celular tumoral, aparte de su acción letal, puede determinar un enlentecimiento en el avance de las células a lo largo de su ciclo o, incluso, un bloqueo en una fase determinada; si la fase en que se bloquea es común a un gran número de células, se produce una sincronización de las células tumorales. Las consecuencias pueden ser ambiguas. El bloqueo parcial o completo implica un enlentecimiento provisional del ciclo celular, lo cual significa en ocasiones mayor probabilidad de que un fármaco que actúe en una fase determinada pueda afectar a un mayor número de célula. Sin embargo, también puede significar mayor resistencia frente a otros tipos de fármacos, porque las células llegan más lentamente la fase crítica.

Asimismo, la reducción de masa tumoral conseguida inicialmente con un tratamiento, sea del tipo que sea, puede significar el reclutamiento de células en reposo, que pasen de la fase G0 a la fase G1, con un incremento en la capacidad proliferativa. Si no se tiene en cuenta este fenómeno, el tumor es reactivado y entra en período de crecimiento rápido; pero, si se tiene en cuenta, es el momento de aplicar fármacos que actúen sobre células

en crecimiento rápido y así conseguir que tumores en fase de crecimiento lento incrementen su sensibilidad a la terapéutica farmacológica.

Mecanismos generales de la acción antineoplásica y citotóxica

La acción de los actuales fármacos antineoplásicos se dirige en su totalidad a frenar la proliferación y/o el crecimiento celular. Para ello actúan sobre la maquinaria reproductora, sea sobre el ADN, el ARN o la división mitótica; solo excepcionalmente, el objetivo primordial es inhibir la síntesis de proteínas. No siempre, sin embargo, la acción es única ni por un mecanismo único, sino que puede expresarse a varios niveles, en razón de la concentración a la que el fármaco se encuentra, o puede actuar por varios mecanismos.

En cualquier caso la especificidad por las células tumorales es escasa y ello ocasiona la abundante, frecuente y grave afectación de otros órganos y tejidos, dando así origen a la toxicidad que casi siempre limita las posibilidades de administrar la dosis total que teóricamente sería conveniente. Como es lógico, 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.

La modificación estructural del genoma, provocada por los propios fármacos, puede originar otras formas de toxicidad cada vez más preocupante: la mutagenicidad y la carcinogenicidad. A medida que la expectativa de vida aumenta al mejorar la sistemática de la administración, se incrementa la probabilidad de que ciertos antineoplásicos provoquen mutaciones génicas, algunas de las cuales significa una pérdida del control de

crecimiento y diferenciación de células hasta entonces normales, y originando así un nuevo tipo de tumor.

Finalmente, 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 en el que se facilita la aparición de infecciones por virus, hongos y bacterias.

Desarrollo de Resistencias

La resistencia a los antineoplásicos es una de las mayores limitaciones en el empleo de la quimioterapia en los procesos malignos. La resistencia puede ser intrínseca al tumor o adquirida durante la quimioterapia, y actúa efectivamente para seleccionar las células resistentes entre una población celular heterogénea. Esto último es el motivo por el que las recidivas, o los procesos malignos en pacientes con un tratamiento previo muy intenso, puedan ser especialmente difíciles de controlar. Los mecanismos de resistencia de las células cancerosas son complejos y no se conocen bien, pero al parecer incluyen:

- Hipoxia y poca penetración del fármaco al interior de los tumores sólidos voluminosos.
- Escasa proporción de células que se dividen activamente y son, por lo tanto, vulnerables a los antineoplásicos (especialmente en los tumores de crecimiento lento).
- Menor captación celular o mayor salida del antineoplásico de la célula.
- Aumento del metabolismo o menor activación del antineoplásico.
- Aumento de la expresión de las enzimas diana.

- Metabolismo por vías bioquímicas alternativas a las bloqueadas por el antineoplásico.
- Reparación más eficaz del ADN dañado.
- Posible expresión de genes que inhiben la apoptosis inducida por los fármacos.

Varios de estos mecanismos pueden intervenir simultáneamente en un momento dado. Sin embargo, para alcanzar una eficacia duradera en el tratamiento, es probable que se requieran varios fármacos, cada uno de los cuales combatiría un mecanismo diferente de resistencia, y sería necesario comprobar, además, que la toxicidad de los antineoplásicos para las células normales no se reforzara también. Si la aparición de fenotipos resistentes hereditarios constituye una parte natural de la biología de las células tumorales (hipótesis de Goldie-Coldman⁷), esto implica que, cuanto mayor y más antiguo sea el tumor, más probable será que se produzca resistencia. Esto confirmaría la eficacia de la cirugía y la radioterapia para reducir el tumor primario, así como la necesidad de iniciar la quimioterapia tan pronto como sea posible después del diagnóstico (preferiblemente precoz).

A continuación se propone, de una manera estructurada y resumida, una clasificación de los distintos agentes quimioterápicos existentes^{5,8}. En general podemos hablar de 5 grandes grupos; los agentes citotóxicos, el tratamiento hormonal, los inhibidores específicos, los anticuerpos monoclonales y las terapias modificadoras de la respuesta biológica.

Clasificación de los agentes antineoplásicos

- **Citotóxicos.** Se pueden agrupar en tres grandes categorías; Antimetabolitos, agentes Genotóxicos y, un grupo heterogéneo de fármacos al que denominaremos otros.

- **Antimetabolitos.** Los antimetabolitos tienen una estructura similar a los metabolitos, pero el organismo no los puede utilizar de manera productiva. Es un grupo muy heterogéneo de agentes citotóxicos, con mecanismos de acción diferentes. En la práctica clínica están en uso los *Antagonistas de folato* (Metotrexato, Trimetrexate, Ratiltrexed y Pemetrexed), *Antagonistas de purina* (5-Fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur, Citarabina y Gemcitabina) y *Antagonistas de pirimidinas*.
- **Genotóxicos.** Son fármacos que afectan a los ácidos nucleicos y alteran sus funciones, interfiriendo a nivel de replicación y transcripción, produciendo mutaciones. Dentro de ellos se incluyen los *Agentes alquilantes* (como por ejemplo: Melfalan, Ciclofosfamida, Ifosfamida, nitrosoureas como la Carmustina, sales de platino como el Cisplatino, Carboplatino y Oxaliplatino), *Agentes intercalantes* (alcaloides de la vinca como: Vincristina, Vinorelbina y Vinblastina; y taxanos como Paclitaxel y Docetaxel) e *Inhibidores de las topoisomerasas* (como el Etopósido, Topotecan, Irinotecan, Antraciclina como la Doxorubicina y Epirubicina, Antraquinonas como el Mitoxantrone).
- **Otros.** Se incluyen aquí una serie de fármacos de diferente mecanismo de acción y de uso clínico muy variado, entre los que destacan: Hidroxiurea (Inhibe la síntesis de ADN), Mitotano, Fludarabina, Cladribina, Pentostatina, Amsacrina, Bleomicina (Inhibe el ADN y el ARN), Procarbazina (que forma radicales libres) y Hexametilmelamina (de mecanismo incierto).
- **Tratamiento Hormonal.** Los tratamientos hormonales se combinan, en muchas ocasiones, con cirugía y/o radiación y/o quimioterapia. En general el tratamiento hormonal pretende interferir con las señales hormonales normales. Los antagonistas hormonales incluyen: *Moduladores selectivos del receptor de estrógeno* (como el Tamoxifeno y Raloxifeno), *Inhibidores de la aromatasa* (como el Anastrozol), *Antagonistas de receptores Estrogénicos* (como el Fulvestrant) y *Moduladores selectivos de los receptores Androgénicos* (como la Flutamida).

- **Inhibidores Específicos.** El desarrollo de los inhibidores específicos representa un enfoque nuevo hacia los tratamientos para el cáncer. Un número reducido de estos fármacos ya han sido aprobados por la FDA, y una buena parte de ellos se encuentran en ensayos clínicos. Algunos tipos de inhibidores específicos son: Oligonucleótidos antisentido, Ribozimas, Antagonistas de receptores específicos (Bexaroteno y Denileucina diftitox), Inhibidores de la angiogénesis, Inhibidores de quinasas (Imatinib, Gefitinib, Sunitinib, Erlotinib), Inhibidores de la Asparraginasa y los inhibidores de los Proteosomas como el Bortezomib.
- **Anticuerpos Monoclonales.** Inhiben el crecimiento de las células cancerosas por varios mecanismos: 1) estimulando la muerte celular, marcando la célula cancerosa para que el sistema inmune la destruya (citotoxicidad mediada por anticuerpos); 2) bloqueando la recepción de señales de crecimiento; y 3) atrayendo moléculas tóxicas a las células cancerosas (Inmunotoxinas). Dentro de los anticuerpos monoclonales podemos destacar: Rituximab, Trastuzumab, Bevacizumab, Cetuximab, Oregovomab, Tositumomab, Alemtuzumab, Gemtuzumab, Ibritumomab.
- **Terapia modificadora de la respuesta biológica.** Son compuestos usados para tratar el cáncer por medio de la alteración o incremento de procesos que ocurren naturalmente en nuestro organismo. La terapia biológica, también conocida como inmunoterapia, hace uso de los modificadores de respuesta biológicas para reforzar la actividad del sistema inmune y aumentar las defensas naturales contra el cáncer. Entre estos destacan las citoquinas, y las que se utilizan con más frecuencia para tratar el cáncer son la Interleukina-2 y el Interferón-alfa.

1.2 Justificación

En la actualidad, podemos afirmar que el avance obtenido en el tratamiento médico del cáncer, ha sido incuestionable. El desarrollo y progreso de la quimioterapia ha permitido

lograr la curación de algunos tumores (ciertos tipos de leucemias, linfomas, tumores germinales), así como aumentar la supervivencia en otros (cánceres de mama, colon, pulmón microcítico); o incluso mejorar la calidad de vida en algunos pacientes^{9,10}.

Aunque son varios los parámetros que se utilizan para medir la eficacia antitumoral de los citostáticos, ninguno es tan definitivo como la supervivencia o la calidad de vida^{11,12}. Parece lógico y razonable pensar que sólo aquellos citostáticos que demuestren un beneficio claro para el paciente, en términos de aumento en la supervivencia o mejora en la calidad de vida, debidamente avalados por estudios aleatorizados en fase III, puedan salir al mercado. En este sentido, el considerable aumento en el consumo de antineoplásicos detectado en los últimos años, ha propiciado la incorporación de nuevos fármacos, la mayoría de elevado gasto y, en algunos de ellos, existen dudas sobre su capacidad de aportar un beneficio real en términos de supervivencia o calidad de vida^{13,14}.

Debido al elevado impacto que los pacientes oncológicos tienen en términos sociales y asistenciales se viene reflexionando en la manera de introducir un sistema que evalúe la atención a estos enfermos, teniendo en cuenta aspectos relacionados con resultados clínicos (efectividad de los tratamientos), evaluación económica y utilización según la evidencia disponible. En relación a este último aspecto, los estudios de utilización de medicamentos tienen como fin conseguir una práctica terapéutica óptima¹⁵. Algunos autores demandan la necesidad de realizar estudios de este tipo al considerarlos útiles como sistema de control de calidad de la prescripción¹⁶. Dentro de este tipo de estudios, tanto los de prescripción-indicación como los de indicación-prescripción, aportan información de gran relevancia sobre la posible sobreutilización o infrautilización de determinados fármacos, como por ejemplo las causas asociadas a estas prácticas. De esta forma, es posible diseñar/desarrollar protocolos para la mejora de la prescripción y seguridad de los medicamentos, así como para una gestión económica eficiente de los mismos.

En este sentido, es conocido que muchos de los nuevos fármacos citostáticos que van apareciendo en el mercado empiezan a utilizarse en condiciones diferentes a las aprobadas en ficha técnica poco tiempo después de su comercialización, como ya se ha puesto de manifiesto en los casos de Rituximab¹⁷ y Cetuximab¹⁸. Esta práctica podría justificarse por el mal pronóstico del paciente, aunque apenas exista evidencia científica que respalde su uso¹⁹. Por su parte, Radley y colaboradores²⁰, mostraron que uno de cada cinco pacientes ambulatorios recibía un medicamento en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica, y de estos, el 73% (IC95%: 61-84) lo hacía con poco o ningún apoyo científico.

En el mundo científico, se ha acuñado el término “off label” para referirse a la utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en la ficha técnica. En la actualidad, en España, existe una legislación que trata de regular esta práctica²¹. A grandes rasgos, los médicos que deseen prescribir “off label” podrán hacerlo, simplemente, justificando la inexistencia de alternativas terapéuticas autorizadas a las respectivas comisiones de farmacia de los hospitales, y obteniendo el consentimiento del paciente tras informar sobre los posibles riesgos. Antes de la entrada de esta normativa, esta práctica era más restrictiva, ya que se precisaba una evaluación y autorización por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. A juicio de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria²², el uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en la ficha técnica, debería sustentarse en bibliografía de máxima calidad, permitiendo así elaborar protocolos de uso de los medicamentos, basados en la evidencia científica, que ayuden a utilizarlos en las mejores condiciones posibles. No obstante, el uso “off label” de medicamentos puede estar influenciado por los intereses de los diferentes actores que participan en la atención sanitaria: pagadores de la atención sanitaria, industria farmacéutica, médicos y consumidores²³. Esto hace que el uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas deba ser examinado en detalle.

Aunque el gasto de los tratamientos en sí mismo no es un objetivo sanitario, sí lo es la relación coste-efectividad. Una buena relación coste-efectividad debe ser un parámetro prioritario a la hora de elegir tratamiento^{14,24,25}. El gasto de los nuevos tratamientos citostáticos es mucho más elevado que el de los tratamientos estándar, y va en aumento en los hospitales andaluces^{14, 19}.

Entre los objetivos generales de la farmacia hospitalaria, está el de promover el uso racional del medicamento basado en la evidencia científica²⁶. Por otra parte, la farmacia oncológica interviene en el proceso multidisciplinario de atención al paciente, ocupándose no solo de la responsabilidad de la preparación de citostáticos, sino que participa también en la mejora de la calidad de la prescripción, mediante el control y seguimiento de los tratamientos quimioterápicos²⁷. Como se ha comentado en párrafos anteriores, una de las herramientas necesarias para conseguirlo pueden ser los estudios de utilización de medicamentos

En este sentido, el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, apostó por estudios de este tipo, detectando, entre otras áreas de mejora, la sobreutilización de determinados citostáticos, algunos de los cuales eran de reciente incorporación y, por lo tanto, de escasa experiencia clínica¹⁹.

Por todo lo expuesto, se propone realizar el presente estudio de utilización de seis medicamentos citostáticos, así como medir el gasto asociado a su uso.

2.

Objetivos

2 OBJETIVOS

Objetivo 1

Comparar las condiciones de uso de los medicamentos citostáticos Rituximab, Trastuzumab, Bebacizumab, Bortezomib, Cetuximab y Pemetrexed en la práctica clínica habitual del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada con las indicaciones autorizadas oficialmente en la ficha técnica (adecuación a ficha técnica). Adicionalmente, se revisó la evidencia científica que respaldara o justificara el uso de estos medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas.

Objetivo 2

Medir el gasto asociado al uso de Rituximab, Trastuzumab, Bebacizumab, Bortezomib, Cetuximab y Pemetrexed en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada durante los años 2006 y 2007.

3.

Metodología

3 METODOLOGÍA

3.1 Diseño

Estudio observacional descriptivo de prescripción – indicación.

3.2 Ámbito de estudio

El estudio se desarrolló en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (Unidad Centralizada de Preparación de Citostáticos) desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2007.

3.3 Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes que usaron Rituximab, Trastuzumab, Bebacizumab, Bortezomib, Cetuximab o Permetrexed entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2007. Se excluyeron los pacientes que se encontraban participando en algún ensayo clínico con alguno de estos medicamentos.

3.4 Variables principales del estudio

3.4.1 Adecuación de las prescripciones a ficha técnica

Para cada uno de los pacientes se analizó la concordancia (adecuación) entre las condiciones reales en que usaba cada fármaco y las condiciones especificadas en la ficha técnica^a (condiciones teóricas). Dichas condiciones se pueden observar detalladamente en los anexos I-VI y de forma resumida en las tablas 1-6. En general, se analizó si existía adecuación en lo referente a: (1) diagnóstico (localización tumoral), (2) esquema de tratamiento (asociación con otros fármacos), (3) línea de tratamiento (orden de preferencia entre las distintas alternativas de tratamiento existentes), (4) dosis, (5) frecuencia y (6) número de ciclos. Además, para algunos fármacos en particular se analizaron las siguientes condiciones específicas (pruebas de obligado cumplimiento):

- **Rituximab:** expresión de receptores CD20 (+).
- **Trastuzumab:** sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se consideró que existía adecuación cuando el resultado de la prueba era +++.
- **Cetuximab:** expresión del receptor de factores de crecimiento epidérmico (EGFR) (+).

a La ficha técnica es un documento que incluye todas las condiciones de uso que son autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios²⁸. Establece las circunstancias en las que se puede prescribir un medicamento y constituye un documento oficial y legal para valorar la actuación profesional en la práctica de prescribir²⁹. La ficha técnica va dirigida al profesional sanitario y contiene toda la información científica esencial del medicamento, obtenida en los ensayos clínicos. Con ello se pretende aportar al profesional sanitario toda la información necesaria para realizar una prescripción adecuada.

TABLA 1. Condiciones de uso de Rituximab aprobadas en ficha técnica

Diagnóstico	Linfoma no-Hodgkin folicular		LDCBG	Artritis reumatoide
	Línea de tratamiento	Sólo en 1ª línea	A partir de 2ª línea	A partir de 1ª línea
Asociación con otros fármacos	Con CVP	En monoterapia.	Con CHOP	Con Metotrexato
Pruebas obligatorias	-	-	Expresión CD20+	-
Frecuencia entre ciclos	21 días	7 días	21 días	No especificado
Nº de ciclos	8	4	8	1

LDCBG: Linfoma difuso de células B grandes; CVP: Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona; CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona.

TABLA 2. Condiciones de uso de Trastuzumab aprobadas en ficha técnica

Diagnóstico	Cáncer de mama metastásico			Cáncer de mama precoz
	Línea de tratamiento	A partir de 3ª línea*	En 1ª línea**	En 1ª línea
Asociación con otros fármacos	En monoterapia	Con Paclitaxel	Con Docetaxel	En monoterapia o con Paclitaxel
Pruebas obligatorias	Sobreexpresión HER2 +++			
Frecuencia entre ciclos	7 días			7 y 21 días
Nº de ciclos	Hasta recaída o progresión de la enfermedad			máximo 1 año

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

* Cuando la quimioterapia previa ha incluido una antraciclina y un taxano, a menos que no estén indicados.

** Cuando no esté indicado el tratamiento con antraciclinas.

TABLA 3. Condiciones de uso de Bevacizumab aprobadas en ficha técnica

Diagnóstico	Cáncer colorrectal metastásico		Cáncer mama metastásico
Línea de tratamiento	En 1ª línea		En 1ª línea
Asociación con otros fármacos	Con 5-Fluorouracilo + Fólico	Con 5-Fluorouracilo + Fólico + Irinotecan	Con Paclitaxel
Frecuencia entre ciclos	14 días		14 o 21 días.
Nº de ciclos	Hasta progresión de la enfermedad		

TABLA 4. Condiciones de uso de Bortezomib aprobadas en ficha técnica

Diagnóstico	Mieloma múltiple en progresión (pacientes sometidos o que no son candidatos a trasplante de médula ósea)
Línea de tratamiento	A partir de 2ª línea
Asociación con otros fármacos	En monoterapia
Frecuencia entre ciclos	21 días
Nº de ciclos	8

TABLA 5. Condiciones de uso de Cetuximab aprobadas en ficha técnica

Diagnóstico	Cáncer colorrectal metastásico	CCECCLA
Línea de tratamiento	En 2ª línea tras fracaso con Irinotecan	A partir de 1ª línea
Asociación con otros fármacos	Con Irinotecán	Con radioterapia
Pruebas obligatorias	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) +	
Frecuencia entre ciclos	7 días	7 días
Nº de ciclos	Hasta progresión de la enfermedad	Hasta finalizar radioterapia

CCECCLA: Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

TABLA 6. Condiciones de uso de Pemetrexed aprobadas en ficha técnica

Diagnóstico	Mesotelioma pleural maligno	CPNMA/M
Línea de tratamiento	En 1ª línea	En 2ª línea
Asociación con otros fármacos	Con Cisplatino	En monoterapia
Frecuencia entre ciclos	21 días	
Nº de ciclos	Hasta progresión de la enfermedad	

CPNMA/M: Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico

En aquellos casos en los que existió discordancia entre el uso real del medicamento y lo establecido en la ficha técnica, se trató de encontrar algún documento que permitiera apoyar y/o justificar la práctica clínica realizada. En este sentido, se procedió de dos formas:

- Revisando 5 guías de práctica clínica (National Comprehensive Cancer Network³⁰, European Society for Medical Oncology³¹, British Columbia Cancer Agency³², Cancer Care Ontario³³ y National Institute of Health and Clinical Excellence³⁴).
- Realizando una consulta al Centro Andaluz de Información del Medicamento (CADIME) con el fin de obtener alguna bibliografía relacionada (artículos en revistas) que apoye la práctica clínica realizada. En caso de obtenerse tal bibliografía, ésta fue calificada según su calidad (nivel de evidencia) de acuerdo con la escala de Ferguson modificada¹⁹ (tabla 7).

TABLA 7. Escala de calidad de la evidencia*

Nivel 1	Metaanálisis o ensayo clínico de buena calidad (aleatorizado y N >300)
Nivel 2	Ensayo clínico de buena calidad (aleatorizado y N<300)
Nivel 3	Ensayo clínico fase II no aleatorizados publicados en revistas indexadas
Nivel 4	Ensayo clínico fase II o III publicados en forma de Abstracts
Nivel 5	Otras fuentes: series pequeñas de casos, caso-report, etc

*Tomada de Ferguson modificado¹⁹

Además de la ficha técnica, se comprobó si los medicamentos: (1) no estaban incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital, lo que indicaba que su uso no debería producirse, y (2) disponían de un protocolo de uso específico establecido por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital. En caso de disponer de dicho protocolo se evaluó la adecuación al mismo. Concretamente, los fármacos que disponían de protocolo de uso al inicio del estudio fueron Bortezomib y Cetuximab, para los cuales las condiciones especificadas fueron:

- **Bortezomib.** El protocolo clínico establecido por la Comisión de Farmacia y Terapéutica fue más restrictivo que ficha técnica, ya que añadía dos nuevas condiciones de uso: en pacientes mayores de 65 años en segunda línea de tratamiento tras fracaso a Talidomida, en pacientes menores de 65 años con trasplante de médula ósea en segunda línea de tratamiento tras fracaso a Vincristina + Doxorrubicina + Dexametasona.
- **Cetuximab.** El protocolo clínico establecido por la Comisión de Farmacia y Terapéutica fue más restrictivo que ficha técnica, ya que añadía tres nuevas condiciones de uso en el cáncer colorrectal metastásico: edad del paciente (<65 años), estado de salud (Eastern Cooperative Oncology Group 0-1), tratamiento previo

con Oxaliplatino-5FU, Irinotecán- 5FU y Capecitabina. Además, dicho protocolo no aprobaba el uso de cetuximab en cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

3.4.2 Gasto asociado a los medicamentos

Variable cuantitativa, medida en euros. Representa el gasto realizado por el hospital en los medicamentos objeto de estudio. Para calcular el gasto se contabilizaron las dosis empleadas en cada uno de los medicamentos objeto de estudio y el número total de ciclos administrados. Con esto se obtuvo el número de miligramos utilizados de cada fármaco. Posteriormente se multiplicó dicho número de miligramos por el precio por miligramo de venta del laboratorio más el IVA.

Se obtuvo información sobre:

- Gasto total de todos los tratamientos citostáticos estudiados y de cada uno de ellos por separado.
- Gasto total de cada medicamento en cada uno de los diagnósticos en los que fue empleado. Además, para cada diagnóstico en el que fue utilizado, se calculó:
 - Gasto medio por paciente: $\text{gasto total del medicamento en un diagnóstico determinado} \div \text{número de pacientes que usaron ese medicamento con ese diagnóstico}$.
 - Gasto medio por ciclo de tratamiento: $\text{gasto total del medicamento en un diagnóstico determinado} \div \text{número de ciclos medio de ese medicamento que se emplearon para ese diagnóstico}$.
- Gasto medio por mes libre de enfermedad. Para obtener esta cantidad se dividió el gasto medio por paciente por la media del tiempo libre de progresión de la

enfermedad. El tiempo libre de progresión de la enfermedad se define como el intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento y la recaída, progresión o muerte causada por la enfermedad. Se expresó en meses.

3.5 Obtención de la información

Para conocer las condiciones reales de uso de los medicamentos objeto de estudio se consultaron las hojas de prescripción del medicamento^b, la base de datos generada a partir de dichas hojas (que además de la información inicial del paciente contenía datos de los ciclos posteriores) y la historia clínica del paciente.

3.6 Análisis estadístico de los datos

Los datos fueron analizados utilizando SPSS para Windows versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

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

^b Documento diseñado por el Servicio de Farmacia del Hospital con la información necesaria para realizar la validación farmacéutica de la orden médica y con el fin de facilitar la comunicación entre los servicios. Esta hoja aporta la siguiente información: paciente, diagnóstico, estadio de la enfermedad, intención de tratamiento, línea de tratamiento, esquema de tratamiento, dosis y participación en ensayo clínico.

3.7 Recursos humanos y materiales

Las personas que formaron el equipo de investigación del presente estudio fueron:

- Fernández Feijoo, María Amalia Victoria. Responsable del Proyecto.
- Vargas Rivas, Jaime E. Coordinador del proyecto.
- García Fernández, Cristina. Investigadora del proyecto.
- Hernández Magdalena, Jorge. Investigador.
- Calleja Hernández, Miguel Ángel. Investigador.
- Conde García, María del Carmen. Investigadora.
- Monte Casas, María del Mar. Investigadora.
- Criado Daza, María. Investigadora.
- Jiménez Morales, Alberto. Investigador.
- Criado Portero, Laura. Investigadora.
- Cancela Diez, Bárbara. Investigadora.

3.8 Consideraciones éticas

El protocolo de investigación del presente estudio fue evaluado y aprobado por la Comisión de Ética en Investigación del Hospital Universitario Virgen de la Nieves.

En todos aquellos pacientes que en los que se utilizó un fármaco para un diagnóstico no aprobado se solicitó el tratamiento por uso compasivo^c.

c El uso compasivo se realiza en pacientes aislados, que no participan en un ensayo clínico, y consiste en la utilización de productos en fase de investigación clínica o de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas a las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considere indispensable su uso³⁶. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, con el visto bueno de la Subdirección General de Asistencia y Prestación Farmacéutica, es la que procede a su autorización a la vista de la documentación aportada.

4.

Resultados

4 RESULTADOS

Durante el periodo 2006-2007 se trataron con quimioterapia, elaborada en la Unidad Centralizada de Citostáticos, un total de 2.935 pacientes. De ellos 336 pertenecían al Servicio de Hematología, 557 a Ginecología y 1.286 a Oncología. El total de preparaciones elaboradas en dicho periodo fueron 41.940, correspondiendo 6.433, 8.119 y 20.535 a los servicios mencionados respectivamente.

Del total de pacientes (N=2.935), se incluyeron en el estudio 302, que utilizaron alguno de los medicamentos objeto de análisis. Se excluyeron a 34 sujetos por pertenecer a algún ensayo clínico: 3 en Rituximab, 10 en Bevacizumab, 17 en Cetuximab y 4 en Pemetrexed.

4.1 Adecuación de las prescripciones a ficha técnica.

4.1.1 Rituximab

Durante el periodo de estudio se trataron 138 pacientes con Rituximab, de los cuales 3 formaban parte de algún ensayo clínico, por lo que fueron excluidos.

En lo que respecta al diagnóstico, se observó una adecuación a ficha técnica del 68,9% (IC95%:60,7-77,1) (n=93). La distribución de los pacientes en los tres diagnósticos aprobados fue: 51,6% (IC95%: 40,9-62,3) (n=48) con linfoma difuso de células B grandes, 26,9% (IC95%: 17,3-36,4) (n=25) con linfoma folicular y 21,5% (IC95%: 12,6-30,4) (n=20) con artritis reumatoide (tabla1).

Por su parte, 42 pacientes usaron Rituximab en diagnósticos no aprobados en ficha técnica. En total, se identificaron 13 diagnósticos distintos, entre los que destacan, por el mayor número de pacientes en los que se empleó Rituximab: Linfoma Linfocítico Crónico, Púrpura Trombocitopénica Idiopática y Linfoma del Manto, con 9, 8 y 7 pacientes, respectivamente. En la tabla 8 se muestran todos los diagnósticos no aprobados, los esquemas asociados a Rituximab y el número de veces que se utilizaron dichos esquemas.

TABLA 8. Diagnósticos no aprobados para Rituximab, esquemas de tratamientos asociados y número de veces que se utilizaron

Diagnostico no aprobado	Esquema	Nº de veces utilizado
Anemia Hemolítica autoinmune	R	1
Enfermedad Injerto Contra Huésped	R	2
Enfermedad mixta del tejido conectivo	R	1
Granulomatosis de Wegener	R	3
Linfoma Burkitt	-	1
Linfoma del manto	CHOP-R	6
	C-R	1
	CVP-R	1
	R	1
Linfoma esplénico zona marginal	CHOP-R	1
	CVP-R	1
Linfoma Hodking	ESHAP-R	1
	R	1

Tabla 8. Continuación

Diagnostico no aprobado	Esquema	Nº de veces utilizado
Linfoma Linfocítico Crónico	CHOP-R	1
	CVP-R	2
	FC-R	1
	FMD-R	1
	F-R	1
	MINE-R	1
	R	3
	Rx4	1
Linfoma Malt	CHOP-R	2
	CVP-R	1
	F-R	1
	MINE-R	1
	R	1
Púrpura Trombocitopénica Idiopática	R	8
Síndrome Hemolítico Urémico	R	1
Transplante renal	R	1

C: Ciclofosfamida; CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; CVP: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona; ESHAP: Etoposido, Citarabina, Cisplatino, Prednisona; F: Fludarabina; FMD: Fludarabina, Mitoxantrona, Dexametasona; MINE: Mitoxantrona, ifosfamida, Etoposido; R: Rituximab

Adecuación del Rituximab cuando se utilizó en diagnósticos aprobados: pruebas obligatorias, esquema, línea de tratamiento, frecuencia y número de ciclos

En linfoma difuso de células B grandes, los 48 pacientes que presentaron este diagnóstico eran CD20+ (adecuación a la ficha técnica del 100% (IC95%: 92,6-100)). De los 55

esquemas utilizados, el 72,7% (IC95%: 60,0-85,4) (n=40) cumplían con el indicado en ficha técnica (CHOP-R a partir de primera línea de tratamiento). Sólo un paciente recibió los 8 ciclos que indicaba la ficha técnica (se utilizaron una media de 4 ciclos). Por su parte, independientemente del número de ciclos, las dosis administradas y la frecuencia entre ciclos de los esquemas aprobados siempre fue correcta (adecuación del 100% (IC95%: 93,5-100)). En la tabla 9 se especifican todos los esquemas no autorizados asociados a Rituximab en este diagnóstico (n=15) y la línea de tratamiento en las que se utilizaron. La mayoría de estos esquemas se utilizaron en 2ª línea de tratamiento o posteriores.

TABLA 9. Esquemas no aprobados para Rituximab en Linfoma difuso de células B grandes, líneas de tratamiento asociadas y número de veces que se utilizaron

Esquema	Línea	Nº de veces utilizado
CVP-Rituximab	5ª	1
CVP-Rituximab	1ª	1
CVP-Rituximab	-	1
ESHAP-Rituximab / MINE-Rituximab	3ª	1
ESHAP-Rituximab / MINE-Rituximab	2ª	1
FMD-Rituximab	6ª	1
MINE-Rituximab	2ª	3
Rituximab	1ª	1
Rituximab	6ª	1
Rituximab	5ª	1
Rituximab	2ª	1
Rituximab-Etoposido-Mitoxantrona	2ª	1
VECOP-B-Rituximab	5ª	1

CVP: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona; ESHAP: Etoposido, Citarabina, Cisplatino, Prednisona; FMD: Fludarabina, Mitoxantrona, Dexametasona; MINE: Mitoxantrona, Ifosfamida, Etoposido, VECOP-B: Vincristina, Etoposido, Ciclofosfamida, Epirubicina, Prednisona, Bleomicina y Procarbacin

En los 25 pacientes con linfoma folicular se utilizaron 32 esquemas de tratamiento, de los cuales sólo 12 cumplían con las recomendaciones de ficha técnica (Rituximab en monoterapia a partir de 2ª línea y CVP-Rituximab en 1ª) (adecuación del 37,5% (IC95%: 19,2-55,8)). En éstos, sólo en 4 ocasiones (33,3% (IC95%: 9,9-95,1)) se administraron el número de ciclos que indica ficha técnica (8 ciclos para CVP-Rituximab y 4 para Rituximab en monoterapia). No ocurre lo mismo con la dosis y la frecuencia entre ciclos que se adecuaban en un 100% (IC95%: 73,5-100). En la tabla 10 se especifican todos los esquemas no autorizados asociados a Rituximab en este diagnóstico (n=18) y la línea de tratamiento en las que se utilizaron.

TABLA 10. Esquemas no autorizados y líneas de tratamiento asociadas a Rituximab en linfoma folicular

Esquema	Línea	Nº de veces utilizado
CHOP-Rituximab	1ª	15
CHOP-Rituximab	2ª	1
FC-Rituximab	1ª	1
FC-Rituximab	2ª	1

C: Ciclofosfamida; CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona; F: Fludarabina

Los 20 pacientes con artritis reumatoide utilizaron 20 esquemas, que cumplían con las indicaciones de ficha técnica, tanto en línea de tratamiento como en frecuencia entre ciclos (100% (IC95%: 83,2-100) de adecuación). En cuanto al nº de ciclos, sólo 14 de los 20 pacientes (70% (IC95%: 45,7-88,1)) recibieron las dos dosis de Rituximab que recomendaba ficha técnica, ya que en los 6 casos restantes, el paciente recibió un mayor número de ciclos (retratamiento).

Evidencia científica y recomendaciones sobre el uso de los esquemas no aprobados con Rituximab

En la tabla 11 se muestra la calidad de la evidencia que respaldaba el uso de los distintos esquemas no aprobados asociados a Rituximab en los distintos diagnósticos (aprobados y no aprobados) y si existía recomendación de su uso por parte de alguna de las guías de práctica clínica analizadas.

En general, la calidad de la evidencia que apoyaba el uso de los 12 esquemas no autorizados para los que se pudo encontrar bibliografía era baja (nivel 3, salvo para el esquema CHOP-R en linfoma folicular en el que existía un estudio aleatorizado que avalaba su uso). Cabe destacar que sólo se encontró evidencia sobre 7 de los 28 esquemas empleados en los 13 diagnósticos no autorizados, siendo la calidad evidencia baja (nivel 3-5); además, los 7 esquemas correspondían sólo a 3 de los 13 diagnósticos.

TABLA 11. Nivel de calidad de la evidencia para los esquemas asociados a Rituximab en los distintos diagnósticos y recomendación por alguna de las guías de práctica clínica analizadas

Diagnóstico	Esquema	Calidad de la evidencia*	Recomendación en GPC**
Linfoma folicular	CHOP - R	Nivel 1 ³⁶	✓
	R - FC	Nivel 3 ³⁷	✓
Linfoma difuso de células B grandes	MINE - R	Nivel 3 ³⁸	✓
	MINE - ESHAP - R	Nivel 5 ³⁹	✓
	VECOP - R	Nivel 4 ⁴⁰	✓

Tabla 11. Continuación.

Diagnóstico	Esquema	Calidad de la evidencia*	Recomendación en GPC**
Linfoma linfocítico crónico	Rituximab	Nivel 3 ⁴¹	✓
	FC - R	Nivel 3 ⁴²	✓
	CVP - R	Nivel 5 ⁴³	✓
	CHOP - R	Nivel 4 ⁴⁴	✓
Linfoma del Manto	CHOP - R	Nivel 3 ⁴⁵	✓
Linfoma Malt	CHOP - R	Nivel 5 ⁴⁶	✓
	Rituximab	Nivel 3 ⁴⁷	✓

C: Ciclofosfamida; CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; CVP: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona; ESHAP: Etoposido, Citarabina, Cisplatino, Prednisona; F: Fludarabina; FMD: Fludarabina, Mitoxantrona, Dexametasona; MINE: Mitoxantrona, Ifosfamida, Etoposido; R: Rituximab.

* Se ha especificado el nivel de evidencia más elevado alcanzado por los estudios derivados de la búsqueda.

** Se revisaron las guías de práctica clínica: NCCN, ESMO, BC Cancer Agency, Cancer Care Ontario y NICE.

4.1.2 Trastuzumab

Durante el periodo de estudio se trataron 77 pacientes con Trastuzumab. En todos los casos, el diagnóstico del paciente fue cáncer de mama: 22 con cáncer de mama precoz (CMP) y 55 con cáncer de mama metastásico (CMM). El 63.6% (IC95%: 52,2-75,0) de los pacientes (n= 49) presentó sobreexpresión del HER2 +++, condición de uso indispensable para la utilización de Trastuzumab (tabla 2). De los pacientes que no cumplieron con este criterio de uso (n=28), 9 presentaban HER2 ++, 6 HER2 + y 3 en los que la expresión fue negativa; además, en 10 casos no se encontró información sobre si existía o no sobreexpresión del gen.

En pacientes con cáncer de mama precoz (n=22) se utilizaron un total de 27 esquemas de tratamiento durante el estudio, de los cuales 24 (88,9%, IC95%: 70,8-97,6) cumplían con las especificaciones dadas en la ficha técnica. Los esquemas no autorizados fueron: Trastuzumab+Cisplatino+Paclitaxel, Trastuzumab+Docetaxel y Trastuzumab+Vinorelbina. La frecuencia entre ciclos alcanza una adecuación a ficha técnica del 96,3% (IC95%: 81,0-99,9), y en cuanto al número de ciclos, todos los pacientes recibieron Trastuzumab durante un año o hasta recaída de la enfermedad, alcanzando por lo tanto una adecuación del 100% (IC95%: 87,2-100) a la ficha técnica.

En pacientes con cáncer de mama metastásico (n= 55) se utilizaron un total de 83 esquemas de tratamiento durante el periodo de estudio, de los cuales sólo 57 se encontraban autorizados en ficha técnica, lo que supone una adecuación del 68.7% (IC95%: 58,1-79,2). De los 26 esquemas de tratamiento no autorizados en ficha técnica, destacó el de Trastuzumab+Vinorelbina, que se utilizó en 12 ocasiones. Al analizar el esquema conjuntamente con la línea de tratamiento según lo indicado en ficha técnica, el porcentaje de adecuación desciende hasta el 37.3% (IC95%: 26.3-48.4), ya que el Trastuzumab se utilizó en monoterapia antes de tercera línea de tratamiento en 24 ocasiones y en 23 ocasiones se asoció a un taxano (9 Paclitaxel y 14 Docetaxel) en líneas de tratamiento avanzadas. Sólo en 4 ocasiones se respetó la frecuencia semanal recomendada en ficha técnica, lo que supuso una adecuación del 7.0% (IC95%: 1,9-17,0) de los casos. En todas las ocasiones se administró hasta progresión de la enfermedad, por lo que la adecuación a ficha técnica del número de ciclos fue del 100% (IC95%: 95,6-100).

Evidencia científica y recomendaciones sobre el uso de los esquemas no aprobados con Trastuzumab

En la tabla 12 se muestra la calidad de la evidencia de la bibliografía que respaldaba el uso de los esquemas no autorizados asociados a Trastuzumab (tanto en cáncer de mama

precoz como en metastásico) y si existía recomendación expresa de los mismos por alguna de las guías de práctica clínica analizadas.

Todos los esquemas utilizados en cáncer de mama precoz se apoyaban en bibliografía de elevada calidad, mientras que no ocurría así en algunos de los esquemas empleados en cáncer de mama metastásico.

TABLA 12. Nivel de calidad de la evidencia para los esquemas asociados a Trastuzumab en los distintos diagnósticos y recomendación por alguna de las guías de práctica clínica analizadas

Diagnóstico	Esquema	Calidad de la evidencia*	Recomendación en GPC**
Cáncer de mama metastásico	C+T	Nivel 3 ⁴⁸	✓
	D+C+T	Nivel 2 ⁴⁹	✓
	P+C+T	Nivel 3 ⁵⁰	✓
	T+V	Nivel 3 ⁵¹	✓
	T+V+G	Nivel 3 ⁵²	-
	T+V+D	Nivel 4 ⁵³	✓
	T+G+P	Nivel 3 ⁵⁴	-
	T+G	Nivel 3 ⁵⁵	-
Cáncer de mama precoz	V+T	Nivel 1 ⁵⁶	✓
	T+D y T+P+C	Nivel 1 ⁵⁷	✓

C: carboplatino, D: docetaxel, G: gemcitabina, P: paclitaxel, T: trastuzumab, V: vinorelbina.

* Se ha especificado el nivel de evidencia más elevado alcanzado por los estudios derivados de la búsqueda.

** Se revisaron las guías de práctica clínica: NCCN, ESMO, BC Cancer Agency, Cancer Care Ontario y NICE.

4.1.3 Bevacizumab

Durante el periodo de estudio se trataron 20 pacientes con Bevacizumab, de los cuales 10 fueron excluidos por pertenecer a un ensayo clínico en cáncer colorrectal.

En cuanto al diagnóstico, los 10 pacientes presentaron una adecuación a ficha técnica del 80,0% (IC95%: 44,4-97,5) (4 cáncer colorrectal y 4 cáncer de mama metastático) (tabla 3).

Bevacizumab se utilizó en dos ocasiones para diagnósticos no aprobados en ficha técnica, un paciente con cáncer de ovario y otro con cáncer renal metastático. En ambos casos se utilizó Bevacizumab en monoterapia. En cáncer de ovario no se pudo determinar la línea de tratamiento y solo recibió un ciclo. En cáncer renal se administró en 1ª línea y un total de seis ciclos.

Adecuación del Bevacizumab cuando se utilizó en diagnósticos aprobados: esquema, línea de tratamiento, frecuencia y número de ciclos

En cáncer colorrectal metastático los cuatro pacientes utilizaron 5 esquemas de tratamiento. Al analizar la adecuación del esquema conjuntamente con la línea de tratamiento sólo uno (20,0%, IC95%: 0,5-71,6) cumplía con lo indicado en ficha técnica. En todos los casos, la administración de Bevacizumab se prolongó hasta progresión de la enfermedad (adecuación del 100,0%, IC95%: 47,8-100). La frecuencia entre ciclos fue adecuada en un 40% (IC95%: 5,3-85,3) de los casos, ya que sólo se respetaron los 14 días recomendados en dos ocasiones.

En cáncer de mama metastático, los cuatro pacientes utilizaron el mismo esquema de tratamiento (Bevacizumab en monoterapia), el cual no coincidió con lo indicado en ficha técnica (Bevacizumab + Paclitaxel). Tampoco se cumplió la línea de tratamiento

recomendada (primera línea). Por su parte el número de ciclos (hasta progresión de la enfermedad) y la frecuencia entre los mismos fueron adecuados.

Evidencia científica y recomendaciones sobre el uso de los esquemas no aprobados con Bevacizumab

A continuación (tabla 13) se muestra la calidad de la evidencia de la bibliografía que respaldaba el uso de los esquemas no autorizados asociados a Bevacizumab en los distintos diagnósticos y si existía recomendación expresa de los mismos por alguna de las guías de práctica clínica analizadas.

Todos los esquemas no autorizados empleados en el estudio presentaron alguna evidencia que respaldara su uso, salvo Bevacizumab en monoterapia para el cáncer de mama metastático (en este caso, tampoco existió alguna guía que recomendara su uso). No obstante, la evidencia encontrada fue, generalmente, baja (nivel 3-5), a excepción del Bevacizumab en monoterapia para el cáncer renal (evidencia nivel 2).

TABLA 13. Nivel de calidad de la evidencia para los esquemas no autorizados asociados a Bevacizumab y recomendación por alguna de las guías de práctica clínica analizadas

Diagnóstico	Esquema	Calidad de la evidencia*	Recomendación en GPC**
Cáncer ovario	Bevacizumab	Nivel 3 ^{58, 59}	-
Cáncer renal	Bevacizumab	Nivel 2 ⁶⁰	✓
Cáncer colorrectal	Bevacizumab + Irinotecan	Nivel 5 ⁶¹	✓
Cáncer colorrectal	Bevacizumab + FOLFOX	Nivel 3 ⁶²	✓

Tabla 13. Continuación

Diagnóstico	Esquema	Calidad de la evidencia*	Recomendación en GPC**
Cáncer de mama metastásico	Bevacizumab	-	-

FOLFOX: Acido fólico, 5-fluorouracilo y Oxaliplatino.

* Se ha especificado el nivel de evidencia más elevado alcanzado por los estudios derivados de la búsqueda.

** Se revisaron las guías de práctica clínica: NCCN, ESMO, BC Cancer Agency, Cancer Care Ontario y NICE.

4.1.4 Bortezomib

Bortezomib se utilizó en 24 pacientes, todos ellos para el tratamiento de Mieloma Múltiple en progresión, lo que supuso un 100% (IC95%: 85,7-100) de adecuación con lo indicado en ficha técnica (tabla 4).

Sólo se utilizó Bortezomib en 2 esquemas distintos: Bortezomib en monoterapia (n=23) y Bortezomib + Doxorubicina liposomal, éste último (no autorizado) únicamente en un paciente, por lo que la adecuación a ficha técnica fue del 95.8% (IC95%: 78,9-99,9).

En relación a la línea de tratamiento:

- Pacientes candidatos a trasplante de médula ósea (n=15): 9 recibieron Bortezomib como tratamiento de inducción tras fracaso con VAD (previo al trasplante, indicación no aprobada en ficha técnica), lo que supuso un 60,0% (IC95%: 32,3-83,7) de incumplimiento. Los 6 pacientes restantes se trataron con Bortezomib en 2ª línea

después de trasplante, tal como indicaba la ficha técnica. Por tanto, la adecuación fue del 40,0% (IC95%: 16,3-67,7).

- Pacientes no candidatos a trasplante de médula ósea: Bortezomib se utilizó en 2ª y posteriores líneas en los 9 pacientes, lo que supuso un 100% (IC95%: 66,4-100) de adecuación a ficha técnica.

Considerando que en 9 pacientes no se cumplió con la línea de tratamiento, sobre un total de 24 pacientes, el cumplimiento global en ambos grupos fue del 62,5% (IC95%: 41,1-83,9). El número de ciclos y la frecuencia se cumplieron rigurosamente en todos los pacientes, con una adecuación del 100% (IC95%: 85,7-100).

El % de adecuación al protocolo clínico establecido en la Comisión de Farmacia Terapéutica fue del 83,3% (IC95%: 62,6-95,3). De los 24 pacientes, 15 eran menores de 65 años y 9 mayores. Se utilizó Bortezomib fuera de protocolo en 4 ocasiones (16,6%), 1 en menores de 65 años (por el esquema farmacológico asociado) y 3 en mayores de 65 años (se usó Bortezomib antes que Talidomida). El cumplimiento global en los esquemas utilizados con respecto al protocolo clínico, en ambos grupos de pacientes, fue exactamente igual al % de adecuación a ficha técnica (95,8%, IC95%: 78,9-99,9). Se observó un cumplimiento global en la línea de tratamiento del 83,3% (IC95%: 62,6-95,3), superando ligeramente el grado de adecuación a ficha técnica (62,5%, IC95%: 41,1-83,9).

Evidencia científica y recomendaciones sobre el uso de los esquemas no aprobados con Bortezomib

En la tabla 14 se muestra la calidad de la evidencia de la bibliografía que respaldaba el uso de los esquemas no autorizados asociados a Bortezomib y si existía recomendación expresa de los mismos por alguna de las guías de práctica clínica analizadas.

La calidad de la evidencia que respaldaba el uso de Bortezomib + Doxorubicina liposomal era del máximo nivel (Nivel 1). No ocurría lo mismo cuando se utilizaba Bortezomib en monoterapia, ya que estaba respaldada por un nivel de calidad más bajo (Nivel 3), aunque ambos esquemas estaban recomendados por alguna de las guías de práctica clínica analizadas.

TABLA 14. Nivel de calidad de la evidencia para los esquemas no autorizados asociados a Bortezomib y recomendación por alguna de las guías de práctica clínica analizadas

Diagnóstico	Esquema	Calidad de la evidencia*	Recomendación en GPC**
Mieloma múltiple	Bortezomib+ Doxorubicina liposomal	Nivel1 ⁶³	✓
Mieloma múltiple	Bortezomib (en 1ª línea)	Nivel 3 ⁶⁴⁻⁶⁷	✓

* Se ha especificado el nivel de evidencia más elevado alcanzado por los estudios derivados de la búsqueda.

** Se revisaron las guías de práctica clínica: NCCN, ESMO, BC Cancer Agency, Cancer Care Ontario y NICE.

4.1.5 Cetuximab

Se incluyeron 33 pacientes en tratamiento con Cetuximab; 22 en cáncer colorrectal metastásico y 11 en cáncer de cabeza-cuello localmente avanzado. Todos los pacientes de cáncer de cabeza-cuello localmente avanzado y 6 de cáncer colorrectal metastásico pertenecían a algún ensayo clínico, por lo que fueron excluidos del estudio (n=17).

Todos los pacientes evaluables (n=16) estaban diagnosticados con cáncer colorrectal metastásico (adecuación a ficha técnica del 100,0%, IC95%: 79,4-100).

Todos los pacientes eran EGFR+, lo que supuso una adecuación del 100% (IC95%: 79,4-100) en cuanto a la obligatoriedad de la prueba. Con respecto al % de adecuación al esquema, de los 16 utilizados, sólo uno (Cetuximab+FOLFIRI) no cumplió con lo indicado en ficha técnica (Cetuximab-Irinotecán), lo que supuso una adecuación del 93,7% (IC95%: 69,8-99,8). Las 15 veces en las que se utilizó Cetuximab-Irinotecán, se usó a partir de 2ª línea, con una frecuencia de 7 días y hasta progresión de la enfermedad, como indicaba ficha técnica, lo que supuso un 100,0% (IC95%: 78,2-100) de adecuación.

Respecto a la adecuación al protocolo clínico establecido en la Comisión de Farmacia Terapéutica, de los 16 pacientes, 13 eran menores 65 años (adecuación del 81,2%, IC95%: 54,3-95,9). Se pudo confirmar ECOG 0-1 en todos los pacientes y todos ellos habían sido previamente tratados con Oxaliplatino+5FU y Irinotecán+5FU (adecuación del 100%, IC95%: 79,4-100). No obstante, no se pudo determinar si los pacientes habían recibido tratamiento previo con Capecitabina, ya que se trataba de una medicación de dispensación ambulatoria y no siempre quedaba constancia de su administración en la historia clínica del paciente.

Evidencia científica y recomendaciones sobre el uso de los esquemas no aprobados con Cetuximab

A continuación (tabla 15) se muestra la calidad de la evidencia de la bibliografía que respaldaba el uso de los esquemas no autorizados asociados a Cetuximab en cáncer colorrectal metastásico y si existía recomendación expresa de los mismos por alguna de las guías de práctica clínica analizadas.

La calidad de la evidencia encontrada para el único esquema no autorizado asociado a Cetuximab fue de nivel 3 y se encontraba recomendado en alguna de las guías de práctica clínica consultadas.

TABLA 15. Nivel de calidad de la evidencia para el esquema no autorizado asociado a Cetuximab y recomendación por alguna de las guías de práctica clínica analizadas

Diagnóstico	Esquema	Calidad de la evidencia*	Recomendación en GPC**
Cáncer colorrectal	Cetuximab+FOLFIRI	Nivel 3 ^{es}	✓

FOLFIRI: Acido folínico, 5-fluorouracilo e Irinotecan.

* Se ha especificado el nivel de evidencia más elevado alcanzado por los estudios derivados de la búsqueda.

** Se revisaron las guías de práctica clínica: NCCN, ESMO, BC Cancer Agency, Cancer Care Ontario y NICE.

4.1.6 Pemetrexed

De los 10 pacientes que fueron tratados con Pemetrexed, 4 lo hicieron en cáncer de pulmón no microcítico y 6 en mesotelioma pleural maligno. Todos los pacientes de cáncer de pulmón no microcítico pertenecían a algún ensayo clínico por lo que fueron excluidos del estudio.

En cuanto a los pacientes evaluables (n=6), todos utilizaron Pemetrexed para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno, alcanzando una adecuación a ficha técnica del 100,0% (IC95%: 54,1-100,0). Con respecto a la adecuación del esquema y línea de tratamiento utilizados, sólo un paciente (16,7%, IC95%: 0,4-64,1) cumplía con lo indicado en ficha técnica (Pemetrexed-Cisplatino en 1ª línea); se utilizó Pemetrexed-Carboplatino en 4 ocasiones (3 en 1ª línea y una en 2ª) y Pemetrexed en monoterapia en 5ª línea en una ocasión. En cuanto a la dosis, la frecuencia entre ciclos y número de ciclos, la adecuación fue del 100% (IC95%: 54,1-100,0) en todos los pacientes.

Evidencia científica y recomendaciones sobre el uso de los esquemas no aprobados con Pemetrexed

A continuación (tabla 16) se muestra la calidad de la evidencia de la bibliografía que respaldaba el uso de los esquemas no autorizados asociados a Pemetrexed en mesotelioma pleural maligno y si existía recomendación expresa de los mismos por alguna de las guías de práctica clínica analizadas.

Se observa que el esquema Pemetrexed-Carboplatino se encontraba apoyado por alguna de las guías de práctica clínica consultadas y los estudios en los que se usaba presentaban una calidad moderada (nivel 3). En el caso del Pemetrexed en monoterapia, no se encontró bibliografía que respaldara su uso ni se recomendaba en alguna de las guías de práctica clínica.

TABLA 16. Nivel de calidad de la evidencia para los esquemas no autorizados asociados a Pemetrexed en mesotelioma pleural maligno y recomendación por alguna de las guías de práctica clínica analizadas

Diagnóstico	Esquema	Calidad de la evidencia*	Recomendación en GPC**
Mesotelioma pleural maligno	Pemetrexed+carboplatino	Nivel 3 ^{69, 70}	✓
Mesotelioma pleural maligno	Pemetrexed en monoterapia	-	-

* Se ha especificado el nivel de evidencia más elevado alcanzado por los estudios derivados de la búsqueda.

** Se revisaron las guías de práctica clínica: NCCN, ESMO, BC Cancer Agency, Cancer Care Ontario y NICE.

4.2 Gasto de los medicamentos objeto de estudio

El gasto total de los medicamentos estudiados durante los años 2006 y 2007 fue de 3.271.518 euros, lo que supuso un 46.6% del gasto total de los medicamentos Citostáticos en el Hospital durante ese periodo. El reparto de cada medicamento fue el siguiente (ordenados de forma descendente):

- Trastuzumab: 1.537.622,73 euros (22% del total de euros invertidos en medicamentos citostáticos).
- Rituximab: 1.026.868,38 euros (15%).
- Bortezomib: 414.049,65 euros (6%).
- Cetuximab: 147.492,21 euros (2%).
- Bevacizumab: 88.451,00 euros (1%).
- Pemetrexed: 57.035,00 euros (1%).

4.2.1 Rituximab

La carga con la que cada diagnóstico contribuyó al gasto total de Rituximab se muestra en la figura 1. Se observa que el gasto de Rituximab asociado a los diagnósticos no aprobados fue de 320.265,72 euros aproximadamente un 30% del total, siendo el linfoma linfocítico crónico el que mayor gasto supuso con 91.267,50 euros.

El gasto medio de Rituximab por paciente fue de 7.606,43 euros. Especificando dicho gasto en cada diagnóstico, el linfoma Malt y el linfoma linfocítico crónico fueron los que

más gasto presentaron, con 10.658,62 euros/paciente y 10.140,83 euros/paciente respectivamente, como se muestra en la figura 2.

FIGURA 1. Distribución del gasto de Rituximab por diagnóstico

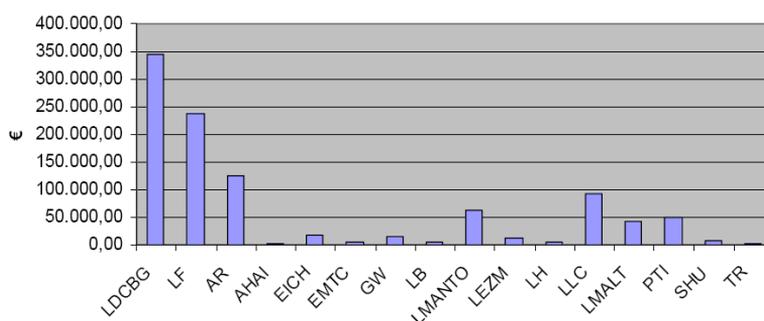
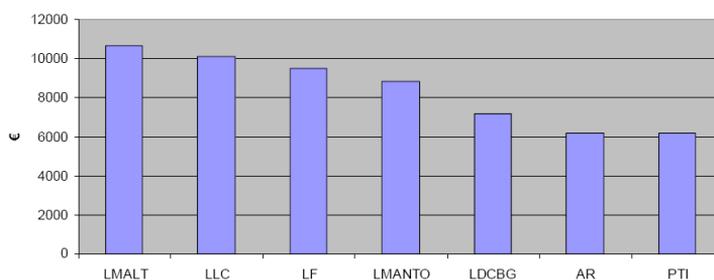


FIGURA 2. Gasto por paciente de Rituximab distribuido por diagnósticos



LDCBG: Linfoma difuso de células B grandes; LF: Linfoma folicular; AR: Artritis reumatoide; AHAI: Anemia hemolítica autoinmune; EICH: Enfermedad injerto contra huésped; EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo; GW: Granulomatosis de Wegener; LB: Linfoma de Burkitt; LMANTO: Linfoma del manto; LEZM: Linfoma esplénico de zona marginal; LH: linfoma Hodking; LLC: Linfoma linfocítico crónico; LMALT: Linfoma Malt; PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática; SHU: Síndrome hemolítico urémico; TR: Transplante renal.

En la tabla 17 se observa el gasto por mes de supervivencia libre de enfermedad, en orden decreciente, distribuido por diagnósticos. El gasto por mes libre de enfermedad en diagnósticos aprobados y no aprobados, aunque un poco superior en estos últimos, fue prácticamente el mismo: 525,39 euros y 805,18 euros respectivamente.

TABLA 17. Gasto por mes de supervivencia libre de enfermedad para Rituximab distribuido por diagnósticos

Diagnóstico	Gasto
Linfoma linfocítico crónico	990,30 euros
Linfoma del manto	978,56 euros
Linfoma malt	924,42 euros
Linfoma folicular	628,64 euros
Linfoma difuso de células B grandes	567,83 euros
Artritis reumatoide	460,71 euros
Púrpura trombocitopénica idiopática	327,46 euros

4.2.2 Trastuzumab

El gasto total de Trastuzumab durante el periodo de estudio fue de 1.537.622,73 euros, repartiéndose 392.361,76 euros para el cáncer de mama precoz y 1.145.260,97 euros para el cáncer de mama metastático.

En general, el gasto medio por paciente fue de 20.501,64 euros. Con respecto al gasto medio por paciente en cada diagnóstico, el cáncer de mama metastásico fue el que mayor carga supuso con 20.822,93 euros, frente a 17.834,62 euros del cáncer de mama precoz.

El gasto por mes de supervivencia libre de enfermedad para el cáncer de mama metastásico fue de 1.667,12 euros.

4.2.3 Bevacizumab

El gasto total de Bevacizumab durante el periodo de estudio fue de 88.451 euros, distribuyéndose 54.366,00 euros para cáncer de mama, 23.477,00 euros para cáncer colorrectal, 8.160,00 euros para cáncer renal y 2.448,00 euros para cáncer de ovario. En general, el gasto medio por paciente fue de 8.845.1 euros.

El gasto de Bevacizumab asociado a los diagnósticos no aprobados (cáncer de ovario y renal) fue de 10.608 euros, siendo el cáncer renal el que más gasto aportó con 8.160 euros.

En cuanto al gasto por ciclo, destacaron el cáncer de mama y el de ovario, con 2.718,30 y 2.448,00 euros/ciclo respectivamente (figura 3).

Con respecto al gasto por paciente, fueron el cáncer de mama y el renal los que más destacaron, con 13.591,50 euros/paciente y 8.160,00 euros/paciente, respectivamente (figura 4). Si comparamos el gasto por paciente entre los diagnósticos aprobados y no aprobados en ficha técnica, apreciamos que fue casi el doble: 9.730,37 euros frente a 5.304,00 euros.

El gasto por mes de supervivencia libre de enfermedad fue de 5.090,44 euros para el cáncer de mama y 623.06 euros para el cáncer de colon.

FIGURA 3. Gasto por ciclo de Bevacizumab distribuido por diagnósticos

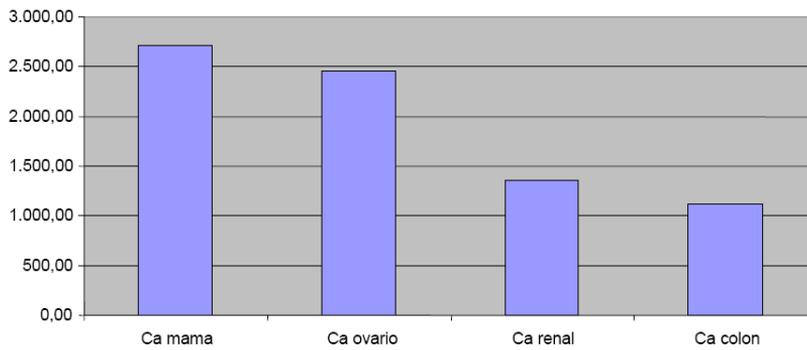
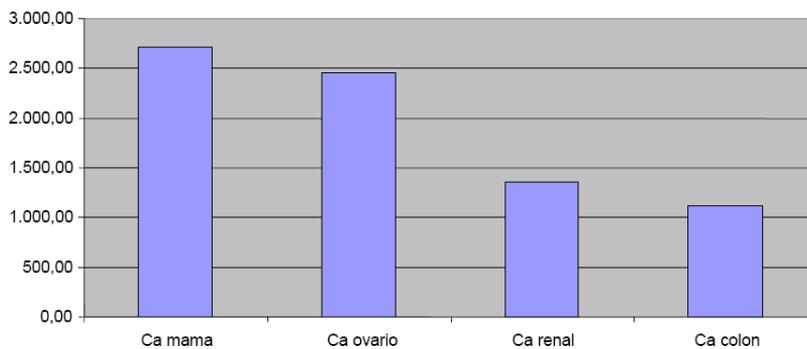


FIGURA 4. Gasto por paciente de Bevacizumab distribuido por diagnósticos



4.2.4 Bortezomib

El gasto total de Bortezomib durante el periodo de estudio fue de 414.049,65 euros y el gasto medio por paciente de 17.252,06 euros.

El gasto medio por ciclo fue de 3.067,03 euros (4 dosis de Bortezomib por cada ciclo, un total de 135 ciclos).

El gasto por mes libre de progresión fue de 1.014,82 euros.

4.2.5 Cetuximab

El consumo total de Cetuximab durante el periodo de estudio fue de 147.492,21 euros y el gasto medio por paciente de 9.218,26 euros.

El gasto medio por ciclo semanal fue de 1.038,68 euros.

El gasto por mes de supervivencia libre de enfermedad fue de 1.657,96 euros.

4.2.6 Pemetrexed

El gasto total de Pemetrexed durante el periodo de estudio fue de 57.035 euros y el gasto medio por paciente de 9.505,83 euros.

El gasto medio por ciclo de tratamiento y por mes libre de progresión fueron 2.112,41 y 2.044,26 euros, respectivamente.

5.

Discusión

5 DISCUSIÓN

El presente estudio de prescripción – indicación pone de manifiesto el uso de distintos medicamentos citostáticos en la práctica clínica habitual en un Hospital de tercer Nivel.

Si bien es cierto que generalmente se utilizan en las indicaciones aprobadas en la ficha técnica o en los protocolos clínicos elaborados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital, se confirma que también se usan en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica, tanto en lo referente al diagnóstico, exigencia de algunas pruebas obligatorias, esquemas asociados y líneas de tratamiento.

En este sentido, se considera que el análisis de estas condiciones puede presentar especial interés desde el punto de vista de la investigación, ya que puede dar origen a nuevos trabajos que traten de generar evidencia sobre la efectividad de ciertos esquemas no contrastados y empelados en la práctica habitual. Igualmente sería de gran relevancia estudiar el impacto presupuestario y realizar análisis de coste-efectividad. Sin embargo, la detección y seguimiento del uso “off label” de medicamentos debería realizarse de forma permanente como parte de las actividades propias de los hospitales. Sería interesante que esta “vigilancia farmacológica” recayese sobre servicios especializados en la gestión del medicamento, como el servicio de farmacia. Adicionalmente, los farmacéuticos implicados deberían integrarse en el equipo multidisciplinar que atiende al paciente e involucrarse en la evaluación de la efectividad y seguridad de los medicamentos con lo que podría obtenerse un beneficio adicional sobre la salud de los pacientes.

Además, el presente estudio abarca un conjunto de medicamentos citostáticos que supusieron aproximadamente la mitad del gasto en este tipo de medicamentos en el

Hospital universitario Virgen de las Nieves. Por tanto, se presenta un análisis de relativa magnitud, que puede servir como punto de reflexión a los gestores del centro.

Por último, es preciso señalar que el presente trabajo se limita al análisis del uso y gasto de los 6 medicamentos citostáticos objeto de estudio en un hospital concreto. Esto hace que debamos ser cautos a la hora de extrapolar los resultados a la práctica hospitalaria general en España. En cada hospital, los protocolos de prescripción médica pueden variar y dar lugar a resultados distintos. Además, no debemos olvidar que el ámbito temporal también puede ser importante, debido a que las fichas técnicas de los medicamentos pueden sufrir modificaciones que incluyan nuevas indicaciones. En este sentido, un uso fuera de ficha técnica en nuestro periodo de estudio puede no serlo en un futuro y viceversa.

5.1 Adecuación de las prescripciones a ficha técnica.

A grandes rasgos, sólo dos medicamentos de los seis analizados, Rituximab y Bevacizumab, se utilizaron en localizaciones tumorales distintas a las aceptadas. Sin embargo, en todos los casos se confirmó el uso de estos fármacos en la modalidad de uso compasivo.

Cabe resaltar que en aquellos casos en los que en el hospital existían protocolos clínicos relacionados con el esquema y línea de tratamiento de los medicamentos (Bortezomib, Cetuximab y Rituximab en Artritis Reumatoide) se observó un alto porcentaje de adecuación a la ficha técnica. Esto puede explicarse porque los médicos utilizan preferiblemente estos protocolos específicos para llevar a cabo su práctica clínica, siempre y cuando estén disponibles. Por tanto, sería deseable generalizar la implantación de nuevos protocolos terapéuticos avalados por la Comisión de Farmacia Terapéutica. Del

mismo modo se debería instar a la Comisión Asesora Central del Servicio Andaluz de Salud para que establezca los criterios de tramitación de uso compasivo para los medicamentos oncohematológicos, con el fin de propiciar el uso homogéneo de los mismos en todos los hospitales.

Finalmente, haciendo una reflexión extensible a todos los fármacos analizados en este estudio, dado que muchos de ellos se utilizan en condiciones diferentes a las aprobadas en ficha técnica¹⁷, lo cual puede justificarse por el mal pronóstico del paciente (aunque apenas exista evidencia científica que respalde su uso¹⁹), sería necesario poner en marcha estudios de investigación que, con un diseño adecuado (Ej. estudios controlados y aleatorizados), permitan evaluar la efectividad de estas prácticas “no autorizadas” y así reforzar las recomendaciones existentes y repercutir en la calidad de vida de los pacientes.

5.1.1 Rituximab

Se constató una amplia utilización de este medicamento en diagnósticos no aprobados en ficha técnica (31%). En este sentido, el Rituximab se utilizó en 5 tipos de linfoma no Hodgking no aprobados. En el linfoma de Malt, linfoma Linfocítico Crónico y Linfoma del Manto se encontró alguna bibliografía que podía respaldar los esquemas empleados en este estudio y existía alguna guía de práctica clínica que recomendaba su utilización. En el linfoma de Burkitt y Linfoma esplénico de Zona marginal, no se encontró bibliografía que apoyara los esquemas utilizados, pero sí existía recomendación por alguna guía de práctica clínica.

Por su parte, aunque se encontró bibliografía⁷¹⁻⁷⁹ (estudios de series de casos, estudios con muy pocos pacientes o estudios de cohortes) sobre la utilización de Rituximab en Anemia Hemolítica auto inmune, Enfermedad Injerto Contra Huésped, Granulomatosis de

Wegener, Púrpura Trombocitopénica Idiopática y Síndrome Hemolítico Urémico, ninguno de los estudios hallados empleaba un esquema idéntico al observado en este trabajo.

En lo que respecta a los diagnósticos aprobados para el Rituximab, en el linfoma difuso de células B grandes se utilizaron una gran variedad de esquemas no autorizados (15 esquemas distintos) y no en todos existía bibliografía relevante que respaldara su uso. En este sentido, es posible justificar alguna de estas prácticas:

- El empleo de CVP-R en lugar de CHOP-R, respondía a la contraindicación por toxicidad cardíaca de la Doxorubicina.
- El uso de Rituximab en monoterapia pudo deberse a la necesidad de mantener la respuesta y/o tratar la progresión de la enfermedad en pacientes en los que el uso de Rituximab había mostrado ser favorable.

La baja adecuación a ficha técnica en cuanto al número de ciclos pudo deberse a varias razones. Muchos de los pacientes eran refractarios o experimentaron progreso de la enfermedad, en otros casos hubo intolerancia (reacciones adversas), y en algunas de las guías de práctica clínica analizadas recomendaban menor número de ciclos⁸⁰.

En el linfoma folicular, la baja adecuación en relación a esquema/línea se debía fundamentalmente a que se utilizaron en 18 ocasiones esquemas no autorizados, del que cabe destacar CHOP-R en 1ª línea, que se utilizó en 15 ocasiones, que aunque es un esquema no aprobado en ficha técnica, tenía respaldada su utilización por un ensayo clínico fase III aleatorizado³⁶.

En artritis reumatoide destacamos el cumplimiento del 100% en esquema, línea, dosis y frecuencia entre ciclos. Esto se justificaba por la creación y funcionamiento de la Comisión Asesora Central de la Subdirección de prestaciones del Servicio Andaluz de Salud, cuya

misión es: (1) evaluar los informes de solicitud de tratamientos, (2) emitir un informe, (3) comparar el rigor y la veracidad de la historia clínica, (4) remitir los informes a la dirección de gerencia del centro.

El retratamiento en artritis reumatoide, aunque no estaba aprobado en ficha técnica, se utilizaba según recomendaba el protocolo elaborado por la Comisión Asesora Central, por lo que el número de ciclos administrados por paciente en estos casos (4 ciclos) fue mayor que el indicado en ficha técnica.

5.1.2 Trastuzumab

Si bien es cierto que se utilizó siempre en cáncer de mama, se confirma que se usaba en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica, tanto en lo referente a la sobreexpresión de HER2, como en los esquemas de tratamiento utilizados.

En este estudio se ha observado un importante porcentaje (36.4%) de tratamientos en los que se utilizó Trastuzumab sin que existiese sobreexpresión del HER2 +++, condición de uso indispensable para su utilización según ficha técnica. En los casos en los que el gen sobreexpresó con menor intensidad a la recomendada, la utilización del fármaco quedaba a juicio del clínico, ya que se trata de una prueba que depende en gran medida del juicio del observador (analista), lo que puede hacer que exista una variabilidad en los resultados⁸¹. Por tanto, es posible que el clínico haya optado por utilizar el medicamento en estos casos, más aun cuando el beneficio del Trastuzumab en pacientes sin sobreexpresión es controvertido^{82,83}. Por otra parte, en diez pacientes no se pudo constatar la realización de la prueba por no estar documentada en la historia clínica, por lo que el porcentaje de adecuación podría verse incrementado.

Independientemente de la sobreexpresión del HER2, se utilizaron gran cantidad de esquemas no autorizados en ficha técnica, principalmente en cáncer de mama metastásico. La causa principal de estas prácticas es la falta de respuesta a los tratamientos estándares (pacientes refractarios a varias líneas de tratamiento).

En el caso del cáncer de mama precoz, el hecho de que se los tratamientos para este tipo de cáncer se prescribieran, generalmente, dentro de una unidad de mama podría justificar la elevada adecuación de los esquemas a ficha técnica (88,9%). Por su parte, los tres esquemas no autorizados que se utilizaron estaban avalados por bibliografía con máximo nivel de calidad^{56,57} y recomendados por alguna de las guías de práctica clínica analizadas (tabla 12), por lo que su uso en las condiciones observadas puede ser razonable.

Por otro lado, algunos esquemas utilizados en cáncer de mama metastásico (Trastuzumab + Vinorelbina + Gemcitabina, Trastuzumab + Gemcitabina + Paclitaxel y Trastuzumab + Gemcitabina), solo se encontraban respaldados por ensayos clínicos en fase II no aleatorizados (Nivel 3 y 4) y en ninguna de las guías analizadas se recomendaba su uso. Hay que destacar que los demás esquemas no autorizados utilizados en cáncer de mama metastásico (incluido Trastuzumab + Vinorelbina, utilizado en 12 ocasiones), aunque no avalados por bibliografía de calidad, todos estaban recomendados por alguna de las guías de práctica clínica analizadas lo que favoreció su uso.

Sería necesario poner en marcha estudios de investigación que, con un diseño adecuado, permitan evaluar la efectividad de estos esquemas no autorizados así como la conveniencia de usar Trastuzumab en pacientes que no sobreexpresión el HER2 +++.

5.1.3 Bevacizumab

Es preciso indicar que para realizar el análisis de la adecuación del Bevacizumab se asumieron las indicaciones aprobadas a partir del 8 de agosto del 2007, fecha en la que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) aprobó su uso en cáncer de mama metastático (anteriormente sólo existía la indicación para cáncer colorrectal). No obstante, cuando los pacientes empezaron a recibir este tratamiento para ese diagnóstico, la indicación no se encontraba aprobada, por lo que se tramitó el expediente de uso compasivo por el Servicio de Farmacia.

Se constató la utilización de Bevacizumab en indicaciones no aprobadas (cáncer renal y ovario). El uso de Bevacizumab para el cáncer de ovario se basaba en dos estudios en fase II^{76,77} que proporcionan una evidencia moderada y ninguna guía de las analizadas recomendaba su uso. En el caso de Bevacizumab en cáncer renal el nivel de evidencia fue aceptable, ya que se basaba en ensayos fase II y III de buena calidad y estaba recomendado por alguna de las guías analizadas lo que contribuyó a su uso. De hecho, en la actualidad esta autorizado su uso en ficha técnica para este diagnóstico.

En lo que respecta a las indicaciones aprobadas (cáncer de mama metastático y cáncer colorrectal), se observó una baja adecuación a ficha técnica en cuanto a esquema/línea de tratamiento (0% y 20% respectivamente).

En lo que respecta a la línea de tratamiento, hay que destacar que, en ambos diagnósticos, el Bevacizumab se utilizó en líneas más avanzadas a las que indicaba la ficha técnica (primera línea). Esto parece completamente razonable teniendo en cuenta que para el tratamiento de estos cánceres existen otros tratamientos, apoyados por una evidencia científica más potente, que son recomendados preferentemente en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. Más aún, durante el periodo de estudio, el Bevacizumab

ni siquiera estaba incluido en dicha guía. La situación se complicaba aún más si para usar Bevacizumab era necesario solicitar una autorización a la Comisión de Farmacia y terapéutica con los trámites que esto conlleva.

En lo que se refiere al esquema, en cáncer de mama se utilizó Bevacizumab en monoterapia, esquema no autorizado en ficha técnica. El esquema autorizado en ficha técnica para el tratamiento de este cáncer es Bevacizumab + Paclitaxel. Sin embargo, es posible que, presentando los pacientes este tipo de cáncer, ya hallan probado previamente (antes de usar Bevacizumab) tratamiento con otras alternativas de elección, entre las que figura, por ejemplo, los taxanos. Si los pacientes habían fracasado a dicho tratamiento, parece razonable, que al tener que utilizar Bevacizumab no se haga asociándolo a una terapia (taxanos) que ya había demostrado su ineficacia. De cualquier forma, no se pudo encontrar bibliografía de relevancia que avalase el uso de Bevacizumab en monoterapia. En el caso de los esquemas no autorizados utilizados en cáncer colorrectal, aunque existía recomendación por algunas de las guías de práctica clínica analizadas, destacaba el bajo nivel de evidencia que respaldaba su uso: ensayo clínico Fase II no aleatorizado y Resumen de Congresos (para Bevacizumab + FOLFOX y Bevacizumab + Irinotecan respectivamente).

5.1.4 Bortezomib

Se constata que Bortezomib se usó exclusivamente en pacientes con Mieloma Múltiple en progresión. Sólo dos esquemas de los utilizados no quedaban reflejados en la ficha técnica: Bortezomib+ Doxorubicina liposomal y Bortezomib en monoterapia en primera línea.

En el caso de Bortezomib+Doxorubicina liposomal, su uso pudo estar justificado, ya que estaba fundamentado en un ensayo Fase III aleatorizado y controlado⁶³ por lo que tenía un

gran respaldo científico y, además, estaba recomendado por alguna de las guías de práctica clínica analizadas. Quizás este esquema se incluya en la ficha técnica del Bortezomib en un futuro, teniendo en cuenta que la FDA lo admitió en el año 2007, debido a la evidencia en la que se sustenta.

Por su parte, la calidad de la evidencia que respaldaba el uso de Bortezomib en monoterapia en primera línea de tratamiento era más baja, ya que estaba se trataba de ensayos Fase II no aleatorizados ni controlados⁶⁴⁻⁶⁷. No obstante, su uso se pudo ver favorecido por la recomendación existente en alguna de las guías de práctica clínica analizadas.

5.1.5 Cetuximab

La utilización de Cetuximab se restringió exclusivamente a los dos diagnósticos autorizados en ficha técnica: cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza-cuello localmente avanzado. Por lo tanto, el grado de adecuación de este medicamento con respecto al diagnóstico fue del 100%.

Se observó un alto % de cumplimiento en la práctica clínica con respecto a las indicaciones y condiciones de uso de ficha técnica y al protocolo clínico elaborado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital. El único esquema no autorizado en ficha técnica (Cetuximab + FOLFIRI) estaba recomendado por alguna guía de práctica clínica de las analizadas, aunque el nivel de evidencia que respaldaba su uso no fuera muy elevado (Nivel 3⁶⁸).

La introducción de este medicamento en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital coincidió con la puesta en marcha de medidas más restrictivas en el control y la validación de las prescripciones médicas, hecho que justifica que su utilización tuviera un alto grado

de adecuación a la ficha técnica. Así mismo coincidió con la incorporación de protocolos clínicos aprobados en Comisión de Farmacia y Terapéutica para la utilización de Cetuximab en condiciones de uso restringido. La existencia de protocolos clínicos favorece la adecuación del uso de Cetuximab a ficha técnica. Resaltamos la alta cooperación de los oncólogos en el cumplimiento de dichos protocolos.

5.1.6 Pemetrexed

El Pemetrexed no estaba autorizado en el hospital para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Durante el periodo de estudio, para poder tratar a estos pacientes la modalidad de ensayo clínico fue la más utilizada. En este sentido, destacamos la excelente adecuación al no prescribirse ningún Pemetrexed para este diagnóstico fuera de ensayo clínico.

El bajo grado de adecuación del esquema/línea de tratamiento en mesotelioma pleural maligno se debía, en la mayor parte de los casos (n=5), a la utilización de la asociación de Pemetrexed + Carboplatino, en lugar de cisplatino como indicaba ficha técnica. Esto pudo deberse, posiblemente, a la mejor tolerancia del Carboplatino⁶⁴⁻⁶⁶. Aunque esta asociación no estaba contemplada en ficha técnica, su respaldo por bibliografía de calidad y su recomendación por las guías de práctica clínica justificaría su uso^{69, 70}. Además, se utilizó Pemetrexed en monoterapia en 5ª línea en un paciente, sin que se encontrara bibliografía que avalase la utilización de este esquema en líneas avanzadas de tratamiento, ni guía de práctica clínica que recomendara su uso.

5.2 Gasto de los medicamentos objeto de estudio.

Es preciso señalar que es posible que el gasto por mes libre de progresión deba ser estudiado con más detenimiento en futuros estudios. En este trabajo se ofrece una aproximación a este valor. Las circunstancias que pueden haber influido en el cálculo de esta estimación afectan concretamente al número de meses libres de progresión (denominador de la ecuación) y fueron:

- En la historia clínica de algunos pacientes no existía información sobre la progresión de la enfermedad, pero sí se documentaba la administración de nuevos tratamientos (modificaciones). En estos casos, se consideró que el cambio de tratamiento respondía a una progresión de la enfermedad.
- Por otro lado, es posible que en la historia clínica no se hayan documentado todas las progresiones de la enfermedad y la ausencia de este dato no haya permitido un correcto cálculo de los meses libres de progresión.

A continuación se discuten los principales hallazgos y puntos de interés relativos al gasto de los distintos fármacos estudiados:

- **Rituximab.** El gasto asociado a Rituximab fue el segundo más elevado en nuestro estudio, por detrás de Trastuzumab. Esto resulta razonable atendiendo al elevado número de pacientes (n=135) que fueron tratados con este fármaco. El linfoma Malt y linfoma linfocítico crónico presentaron el gasto por paciente más elevado. Esto puede deberse, en parte, a que estos pacientes recibieron Rituximab en varias líneas de tratamiento en asociación con distintos esquemas. Los menores gastos de Rituximab se produjeron en la artritis reumatoide y púrpura trombocitopénica idiopática. El primero por el reducido número de ciclos recibidos (a pesar de que la dosis fuera

mayor en este caso) y el segundo por la baja dosis y por el bajo número de ciclos. Al comparar el gasto por paciente entre los diagnósticos aprobados y no aprobados en ficha técnica, apreciamos que fue prácticamente el mismo.

- **Trastuzumab.** Destacamos el elevado gasto de Trastuzumab, que represento casi la cuarta parte del consumo total de citostáticos (22%) durante el periodo de estudio. Esto puede justificarse por el hecho de que se utilizaba en el tratamiento de un cáncer muy prevalente y en neoadyuvancia. El gasto total del Trastuzumab en el cáncer de mama metastásico fue superior al de cáncer de mama precoz ya que se han tratado mas pacientes, 55 frente a 22. El gasto por paciente para cáncer de mama metastásico correspondía a un periodo de tratamiento medio aproximadamente al valor del tiempo libre de progresión (9 meses), ya que se trataron hasta que progresó la enfermedad. El gasto por paciente para cáncer de mama precoz debería de referirse a un periodo de un año, pero en nuestro caso correspondía a un periodo de tiempo menor, ya que la mayoría de los pacientes comenzaron su tratamiento a los 6 meses de empezar el estudio, por lo que el periodo de seguimiento para muchos pacientes fue inferior al año. Esto justifica que el gasto por paciente en cáncer de mama precoz fuera más bajo que en cáncer de mama metastásico, cuando lo lógico sería lo contrario ya que el periodo de tratamiento teórico era de 1 año frente a los 9 meses de cáncer de mama metastásico.
- **Bevacizumab.** El gasto relativo de Bevacizumab en indicaciones no aprobadas (12% del total destinado a este fármaco), fue debido a que al no estar incluido dentro de la guía farmacoterapéutica del hospital no se hizo un uso general del mismo, ya que solo se usó excepcionalmente en casos en los que habían fallado los tratamientos estándares y quedaba relegando a la última línea de tratamiento, favoreciendo que, en determinadas ocasiones, se utilizara fuera de indicación. Tanto el gasto por paciente, como el gasto por ciclo, fueron el doble en cáncer de mama que en cáncer de colon, y se debía, exclusivamente, a que la dosis fue también el doble, ya que el número de ciclos medios empleados era similar: 5.1 y 5.0 respectivamente. El gasto

por ciclo en el cáncer de ovario correspondía a un solo ciclo, lo que pudo contribuir a que fuera el segundo más elevado, si lo comparamos con los demás diagnósticos en los que se ha utilizado el fármaco. Se gastó más en los diagnósticos aprobados porque se administraron más ciclos, indicativo indirecto de una mayor eficacia, pues la duración del tratamiento era hasta progresión. Si analizamos el gasto medio por paciente en cada tipo de cáncer, destacaron el de mama y el renal (13.591,50 euros/paciente y 8.160,00 euros/paciente respectivamente), este último no autorizado en ficha técnica. Aunque el gasto de Bevacizumab sólo representaba el 1% del gasto total de todos los Citostáticos, debe considerarse elevado al tratarse de un medicamento que no estaba incluido en el guía farmacoterapéutica del hospital.

- **Bortezomib.** El gasto de este fármaco en nuestro estudio fue el tercero más elevado, detrás de Trastuzumab y Rituximab, y aunque se utilizó en un tumor poco frecuente (mieloma múltiple en progresión: 1 a 2 casos por cada cien mil habitantes en hombres y raramente superior a 1 por cien mil en mujeres) se puede justificar porque cada ciclo de tratamiento suponía la administración de 4 dosis de Bortezomib. De cualquier forma, puesto que es uno de los medicamentos que mejor se utilizó, su gasto parece justificado.
- **Cetuximab.** El gasto de Cetuximab sólo supuso un 2% del total a pesar de que estaba indicado en un cáncer muy prevalente, cáncer de colon, pero su uso estaba regulado por un protocolo clínico más restrictivo que la ficha técnica.
- **Pemetrexed.** Aproximadamente el 60% del gasto en Pemetrexed (33.800 euros) pertenecía a un solo paciente, que recibió una dosis de 845 mg durante 16 ciclos, por lo que en el caso de Pemetrexed, es mejor considerar como referencia el gasto por ciclo (2.112,41 euros) frente al gasto por paciente (9.505,83 euros).

6.

Conclusiones

6 CONCLUSIONES

6.1 Conclusión al objetivo 1

“Comparar las condiciones de uso de los medicamentos citostáticos Rituximab, Trastuzumab, Bevacizumab, Bortezomib, Cetuximab y Pemetrexed en la práctica clínica habitual del Hospital Universitario Virgen de las Nieves con las indicaciones autorizadas oficialmente en la ficha técnica (adecuación a ficha técnica). Adicionalmente, se revisó la evidencia científica que respaldara o justificara el uso de estos medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas”

Respecto al diagnóstico indicado en la ficha técnica, los medicamentos Bortezomib, Cetuximab, Trastuzumab y Pemetrexed se adecuaron en un 100% de los casos. Por su parte, Rituximab y Bevacizumab presentaron una adecuación inferior (69% y 80%, respectivamente), ya que se utilizaron en localizaciones tumorales distintas a las autorizadas en ficha técnica. En estos casos, los tratamientos se tramitaron bajo la modalidad de tratamiento oncológico por Uso Compasivo.

Respecto al esquema y líneas de tratamiento indicados en la ficha técnica, la adecuación de los distintos medicamentos fue variable en función del diagnóstico en el que se utilizaron. Rituximab en artritis reumatoide, Bortezomib en mieloma múltiple en progresión, Cetuximab en cáncer colorrectal y Trastuzumab en cáncer de mama precoz, presentaron una adecuación visiblemente elevada (igual o superior al 90% de los casos). Rituximab en linfoma difuso de células B grandes y Trastuzumab en cáncer de mama metastático presentaron una adecuación moderada (en torno al 70%) mientras que Rituximab en linfoma folicular, Bevacizumab en cáncer colorrectal y Pemetrexed en mesotelioma pleural maligno presentaron una adecuación discreta, inferior al 50% de los casos (entre el 38% y

16% de los casos). Finalmente, Bevacizumab en cáncer de mama metastásico nunca se adecuó al esquema y líneas de tratamiento indicados en ficha técnica.

Respecto la dosis, frecuencia entre ciclos y número de ciclos indicados en la ficha técnica, los medicamentos se utilizaron adecuadamente en la mayoría de los casos (valores próximos al 100%).

El nivel de calidad de la evidencia que respaldaba el uso de los esquemas no autorizados observados en este estudio fue, por lo general, moderado (Nivel 3-4). Por tanto, se considera necesario generar más evidencia que permita conocer beneficio/riesgo de estos esquemas. Solamente, para el uso de los esquemas: 1) CHOP + Rituximab en linfoma folicular, 2) Trastuzumab + Vinorelbina, Trastuzumab + Docetaxel y Trastuzumab + Paclitaxel + Carboplatino en cáncer de mama precoz y 3) Bortezomib + Doxorubicina liposomal en mieloma múltiple, se encontró respaldado por bibliografía del mayor nivel de evidencia (Nivel 1). Además, cabe destacar el nivel de evidencia que respaldaba el uso de Trastuzumab + Docetaxel + Carboplatino en cáncer de mama metastásico y Bevacizumab en monoterapia en cáncer renal que fue de nivel 2.

En general, los esquemas no autorizados observados en este estudio fueron recomendados en alguna de las guías de práctica clínica analizadas, a excepción de 4 esquemas empleados en el tratamiento del cáncer de mama metastásico (Trastuzumab + Vinorelbina + Gemcitabina, Trastuzumab + Gemcitabina + Paclitaxel, Trastuzumab + Gemcitabina y Bevacizumab en monoterapia).

6.2 Conclusión al objetivo 2

“Medir el gasto asociado al uso de Rituximab, Trastuzumab, Bebacizumab, Bortezomib, Cetuximab y Pemetrexed en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves durante los años 2006 y 2007”

El gasto de los 6 medicamentos evaluados en este estudio supuso aproximadamente la mitad del gasto total en medicamentos citostáticos en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves durante los años 2006 y 2007. El Trastuzumab fue el medicamento que supuso un mayor gasto total y por paciente. El elevado gasto asociado al uso de estos medicamentos en el hospital, también refuerza la necesidad de realizar nuevos estudios que traten de generar evidencia sobre el coste-efectividad de los esquemas no contrastados, pero empelados en la práctica habitual.

7.

Bibliografía

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581-92.
2. Registro de Cáncer de Granada. Incidencia de Cáncer en la Provincia de Granada, 2001-2005 [Internet]. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública [acceso: 08 Nov 2010]; Disponible en: http://www.easp.es/web/otrosproyectos/Documentos/Cancer_Granada_2001_2005.pdf?idCab=421&idSub=380&idSec=421&idCabExp=304&idSubExp=546.
3. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol* 2010; 21(3): 14-20.
4. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, et al. Situación del cáncer en España: incidencia. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2004; 27(2): 165-173.
5. Flórez J. *Farmacología humana*. 4ª ed. Barcelona: MASSON, 2004.
6. Schipper H, Goh CR, Wang TL. Shifting the cancer paradigm: must we kill to cure? *J Clin Oncol* 1995; 13(4): 801-807.
7. Dy GK, Adjei AA. Systemic cancer therapy: evolution over the last 60 years. *Cancer* 2008; 113(Suppl 7):1857-1887.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de medicamentos 2010*. 1º ed. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010.
9. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. The decline in cancer mortality in the European Union, 1988-1996. *Eur J Cancer* 2000; 36(15):1965-1968.
10. Early breast cancer trialists Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *The Lancet* 1992; 339(8784): 1-15.

11. American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14(2): 671-679.
12. Ferguson JSJ, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatments for advanced cancer: an approach to prioritization. *Br J Cancer* 2000; 83(10): 1268-1273.
13. Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002; 325(7358): 269-271.
14. Ragnhammar P, Brorsson B, Nygren P, Glimelius B. A prospective study of the use of chemotherapy in Sweden and assessment of the use in relation to scientific evidence. *Acta Oncol* 2001; 40(2-3): 391-411.
15. Alvarez-Luna F. Pharmacoepidemiology. Drug utilization studies. Part I. Concept. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(3): 129-136.
16. Figueiras A, Caamaño F, J Gestal Otero J. Methodology of Drug Utilization Studies in Primary Health Care. *Gac Sanit* 2000; 14(Supl 3): 7-19.
17. Conde-García M, Fernández-Feijoo M, Calleja-Hernández MA. Estudio de adecuación a la ficha técnica, efectividad, seguridad y coste del rituximab en un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* 2009; 33(6): 305-311.
18. Marín Pozo JF, Oya Alvarez de Morales B, Caba Porras I, Aranda García J. Study into the use of cetuximab in metastatic colorectal cancer in a third level hospital. *Farm Hosp* 2009; 33(2): 72-79.
19. Expósito J, Hernández J, Fernández Feijóo A, Briones Pérez de la Blanca E. Evaluación de las prácticas y del coste-efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2003.
20. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166(9): 1021-1026.
21. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado* 2009; 174(Sec. I): 60904.

22. Comisión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para el Uso Compasivo y en Indicaciones no contempladas en Ficha Técnica. Propuesta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso compasivo de medicamentos y en indicaciones no contempladas en ficha técnica [Boletín electrónico]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [Acceso: 18 Ene 2011] Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhboletin/vernoticiaboletin.php?id=2049>.
23. Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1427-1429.
24. Smith TJ, Hillner BE, Desch CE. Efficacy and cost-effectiveness of cancer treatment: rational allocation of resources based on decision analysis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(18): 1460-1474.
25. Brown ML, Nayfield SG, Shibley LM. Adjuvant therapy for stage III colon cancer: economics returns to research and cost-effectiveness of treatment. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(6): 424-430.
26. Etminan M, Wright JM, Carleton BC. Evidence-based pharmacotherapy: review of basic concepts and applications in clinical practice. *Ann Pharmacother* 1998; 32(11): 1193-1200.
27. Comisión Nacional de la Especialización de Farmacia Hospitalaria. Programa oficial de formación en la especialización de Farmacia Hospitalaria [Boletín electrónico]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2000. [Acceso: 18 Ene 2011] Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap25.pdf>.
28. Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado* 2006; 178: 28122-28165.
29. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ficha técnica: conceptos y su importancia en la prescripción [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo [Acceso: 21 Dic 2010] Disponible en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/porVolumen/home.htm
30. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) [Internet]. Washington: NCCN [Acceso: 22 Dic 2010] Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

31. European Society for Medical Oncology (ESMO). Clinical Practice Guidelines [Internet]. Lugano: ESMO [Acceso: 08 Nov 2010] Disponible en: <http://www.esmo.org/research/esmo-clinical-practice-guidelines.html#c3338>.
32. British Columbia Cancer Agency (BCCA). Cancer Management Guidelines [Internet]. Vancouver: BCCA [Acceso: 08 Nov 2010] Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/default.htm>.
33. Cancer Care Ontario (CCO). Practice Guidelines [Internet]. Toronto: CCO [Acceso: 08 Nov 2010] Disponible en: <http://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=8234>.
34. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE). NICE guidance by type. [Internet]. London: NICE [Acceso: 08 Nov 2010] Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/Type>.
35. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado 1993; 114: 14346-14364.
36. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106(12): 3725-3732.
37. Sacchi S, Pozzi S, Marcheselli R, Federico M, et al. Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide in the treatment of patients with recurrent follicular lymphoma. *American Cancer Society* 2007; 110: 121-128.
38. Joyce RM, Regan M, Ottaway J, Umiel T, Tetreault J, Levine J, et al. A phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT). *Ann Oncol* 2003 ; 14(Suppl 1): 21-27.
39. Herrera-Cepeda JI, Urdaneta A, Montero-Escobar D, Urdaneta-Herrera M, Davis-Hazim R, Ocando-M R, et al. Rituximab-CHOP and Rituximab-ESHAP/MINE in B Follicular and Diffuse NHL

- as Front Line Therapy in Newly Diagnosed and Relapsed Patients. ASH Annual Meeting Abstracts 2006; 108(11):4714.
40. Hainsworth JD, Litchy S, Lamb MR, Rodriguez GI, Scroggin C, Greco FA. First-line treatment with brief-duration chemotherapy plus rituximab in elderly patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma: phase II trial. *Clin Lymphoma* 2003 ; 4(1): 36-42.
 41. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, Houston GA, Hermann RC, Bradof JE, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1746-1751.
 42. Wierda W, O'Brien S, Faderl S, Ferrajoli A, Wang X, Do K, et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. *Cancer* 2006; 106(2): 337-345.
 43. Coelho H, Goncalves C, Casais C, Guerra M, Mota A, Ribeiro AP, et al. Rituximab Added to Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisolone in Heavily Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ASH Annual Meeting Abstracts 2005; 106(11): 5023.
 44. Eichhorst BF, Busch R, Dührsen U, Schulz H, Wendtner CM, Goebeler ME, et al. CHOP Plus Rituximab (CHOP-R) in Fludarabine (F) Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or CLL with Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA) or Richter's Transformation (RT): First Interim Analysis of a Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). ASH Annual Meeting Abstracts 2005; 106(11): 2126.
 45. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 1984-1992.
 46. Raderer M, Wohrer S, Streubel B, Drach J, Jager U, Turetschek K, et al. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with

- relapsed MALT lymphoma. *Oncology* 2006; 70(6): 411-417.
47. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, Ferreri AJM, Devizzi L, Peccatori F, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003; 102(8): 2741-2745.
 48. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P, et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(10): 759-769.
 49. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodun D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2786-2792.
 50. Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, Ingle JN, Salim M, Loprinzi CL, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(5): 425-432.
 51. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, Gelman RS, Tribou L, Parker LM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2722-2730.
 52. Morabito A, Longo R, Gattuso D, Carillio G, Massaccesi C, Mariani L, et al. Trastuzumab in combination with gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy for HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2006; 16(2): 393-398.
 53. Yardley DA, Greco FA, Porter LL, Burris HA, Phelps C, Webb C, et al. First line treatment with weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+ MBC): A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22(14 suppl 1): 643.
 54. Miller KD, Sisk J, Ansari R, Gize G, Nattam S, Pennington K, et al. Gemcitabine, paclitaxel, and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 15(2 Suppl 3): 38-40.

55. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippin JE. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(2): 142-147.
56. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(8): 809-820.
57. Slamon D, Eiermann W, Robert N. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(1): 1021.
58. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5165-5171.
59. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, et al. Phase II Study of Bevacizumab in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer or Peritoneal Serous Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(33): 5180 -5186.
60. Bukowski RM, Kabbinar FF, Figlin RA, Flaherty K, Srinivas S, Vaishampayan U, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4536-4541.
61. Kwon H, Kim S, et al. Bevacizumab plus infusional 5-FU, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) for advanced colorectal cancer that progressed after oxaliplatin and irinotecan chemotherapy: A pilot study [Internet]. Virginia: American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Acceso: 08 Nov 2010] Disponible en: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=45&abstractID=10365.
62. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab

- in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(12): 1539 -1544.
63. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25(25): 3892-3901.
64. Jagannath S, Durie BGM, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129(6): 776-783.
65. Harousseau J, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa A, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006; 91(11): 1498-1505.
66. Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, Sureda A, García-Sánchez P, Gutiérrez N, et al. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4452-4458.
67. Mateos M, Hernández J, Hernández M, Gutiérrez N, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108(7): 2165-2172.
68. Koo DH, Lee JL, Kim TW, Chang HM, Ryu MH, Lee SS, et al. A Phase II study of cetuximab (Erbix) plus FOLFIRI for irinotecan and oxaliplatin-refractory metastatic colorectal cancer. *J Korean Med Sci* 2007; 22(1): 98-103.
69. Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008; 19(2): 370-373.

70. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24(9): 1443-1448.
71. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103(8): 2925-2928.
72. Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(2): 253-260.
73. Cutler C, Miklos D, Kim HT, Treister N, Woo S, Bienfang D, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2006; 108(2): 756-762.
74. Canninga-van Dijk MR, van der Straaten HM, Fijnheer R, Sanders CJ, van den Tweel JG, Verdonck LF. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2004; 104(8): 2603-2606.
75. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(2): 180-187.
76. Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, Jensen BA, Clausen NT, Hansen PB, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005; 78(4): 275-280.
77. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146(1): 25-33.
78. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 125(2): 232-239.

79. Saleh MN, Gutheil J, Moore M, Bunch PW, Butler J, Kunkel L, et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 2000; 27(6 Suppl 1): 99-103.
80. ESMO Clinical Practice Guidelines. Breast Cancer [Internet]. Lugano: European Society for Medical Oncology [Acceso: 08 Nov 2010] Disponible en: <http://www.esmo.org/research/esmo-clinical-practice-guidelines.html#c3338>.
81. Albanell J, Andreu X, Calasanz MJ, Concha A, Corominas JM, García-Caballero T, et al. Guidelines for HER2 testing in breast cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol* 2009; 11(6): 363-375.
82. de Alava E, Ocaña A, Abad M, Montero JC, Esparís-Ogando A, Rodríguez CA, et al. Neuregulin expression modulates clinical response to trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2656-2663.
83. Menendez JA, Mehmi I, Lupu R. Trastuzumab in Combination With Heregulin-Activated Her-2 (erbB-2) Triggers a Receptor-Enhanced Chemosensitivity Effect in the Absence of Her-2 Overexpression. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(23): 3735 -3746.
84. Mbidde EK, Harland SJ, Calvert AH, Smith IE. Phase II trial of carboplatin (JM8) in treatment of patients with malignant mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18(3): 284-285.
85. Raghavan D, Gianoutsos P, Bishop J, Lee J, Young I, Corte P, et al. Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1990; 8(1): 151-154.
86. Vogelzang NJ, Goutsou M, Corson JM, Suzuki Y, Graziano S, Aisner J, et al. Carboplatin in malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 27(3): 239-242.

8.

Publicaciones

8 PUBLICACIONES

8.1 Artículos en revistas científicas

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.* Forthcoming 2011.

8.2 Comunicaciones a congresos

ESCP 36th European Symposium on Clinical Pharmacy, Istanbul, Turkey, 25-27 October 2007.

Vargas J, García B, Conde M, Jiménez A, Hernández J, Fernández MA. Compliance with prescription information sheet of trastuzumab prescriptions in a tertiary level spanish hospital [Abstract]. *Pharm World Sci.* 2008. 30: 649-740.

IV Congreso de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales y Centros Sociosanitarios, Granada, España, 22-24 Marzo 2007.

Vargas J, Conde MC, García B, Domingo MA, Hernández J, Fernández MA. Adecuación a ficha técnica de las prescripciones de Rituximab en un hospital de tercer nivel durante el año 2006 [Resumen]. *Revista oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales.* 2007; 3(1): 69.

9.

Anexos

9 ANEXOS

9.1 ANEXO I. Condiciones de uso del Rituximab en ficha técnica

1. INDICACIÓN

Desde el 01/01/06 hasta el 13/10/06, las indicaciones de Rituximab que figuraban en ficha técnica eran:

- Rituximab está indicado en el tratamiento de pacientes con **linfoma folicular (LF)** estadio III - IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída tras quimioterapia.
- Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CVP en el tratamiento de pacientes con **linfoma folicular** estadio III-IV que no hayan sido previamente tratados.
- Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP en el tratamiento de pacientes con **linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes (LDCBG) CD20** positivas.

A partir del 13/10/06 se incluyeron las siguientes indicaciones:

- **Artritis Reumatoide (AR)**. En combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa severa que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

2. POSOLOGÍA

Linfoma no-Hodgkin folicular. La dosis recomendada de Rituximab cuando se emplea como agente único en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en forma de perfusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia CVP es de 375 mg/m² de superficie corporal durante 8 ciclos (21 días/ciclo), administrada el primer día de cada ciclo de quimioterapia tras la administración IV del componente glucocorticoide de CVP.

- **Retratamiento tras recaída:** Pacientes que respondieron inicialmente a Rituximab fueron tratados de nuevo con Rituximab con dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en forma de perfusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.
- **Tratamiento de mantenimiento:** Los pacientes que hayan respondido al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Rituximab, administrado a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes. Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la administración i.v. del componente glucocorticoide del CHOP. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias.

Ajustes de dosis durante el tratamiento en Linfoma no-Hodgkin (folicular y difuso): No se recomienda reducciones de dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administre en

combinación con quimioterapia CHOP o CVP se deben efectuar las reducciones de dosis estándar de los fármacos quimioterápicos.

Artritis Reumatoide. Cada ciclo de Rituximab se compone de dos perfusiones i.v. de 1000 mg. La dosis recomendada de Rituximab es de 1000 mg en perfusión i.v. seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión i.v. de 1000 mg. La actividad de la enfermedad se vigilará periódicamente. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad y eficacia con más ciclos de terapia con Rituximab.

9.2 ANEXO II. Condiciones de uso del Trastuzumab en ficha técnica

1. INDICACIÓN

Desde el 01/01/06 hasta el 10/07/06, el Trastuzumab estaba indicado para el tratamiento de pacientes con **cáncer de mama metastático**:

- 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.
- 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.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

A partir del 10/07/06 se incluyeron las siguientes indicaciones:

- **Cáncer de Mama Precoz (CMP).** Trastuzumab está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz en pacientes con Her 2 positivo después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si se aplica).

Trastuzumab debe ser empleado solamente en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

2. POSOLOGÍA

Cáncer de mama metastático. Las dosis de inicio y dosis sucesivas que se recomiendan son para uso en monoterapia y en combinación con paclitaxel o docetaxel.

- **Dosis de inicio.** La dosis de inicio recomendada de Trastuzumab es de 4 mg/kg de peso.
- **Dosis sucesivas.** La dosis semanal recomendada de Trastuzumab es de 2 mg/kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.
- **Duración del tratamiento.** Trastuzumab debe ser administrado hasta progresión de la enfermedad.

Cáncer de mama precoz.

- **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, como infusión durante aproximadamente 90 minutos. Los pacientes con cáncer de mama precoz deben ser tratados durante un año o hasta recaída de la enfermedad.
- **Pauta semanal.** En el caso de adyuvancia, Trastuzumab también ha sido investigado como un régimen semanal (con una dosis de inicio de 4 mg/Kg seguida de 2 mg/Kg cada semana durante un año) concomitante con paclitaxel (administrado semanalmente (80mg/m²) o cada 3 semanas (175mg/m²) durante un total de 12

semanas) precedido de 4 ciclos de AC (doxorubicina 60mg/m² en pulso IV simultáneamente con ciclofosfamida 600 mg/m² durante 20-30 minutos).

9.3 ANEXO III. Condiciones de uso del Bevacizumab en ficha técnica

1. INDICACIÓN

Desde el 01/01/06 hasta el 08/08/07, las indicaciones de Bevacizumab que figuraban en ficha técnica eran:

- Bevacizumab está indicado en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico por vía intravenosa o con 5-fluorouracilo/ácido folínico/irinotecan intravenosos para el tratamiento en primera línea de pacientes con **carcinoma metastásico de colon o recto**.

A partir del 08/08/07 se incluyeron las siguientes indicaciones:

- Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de **mama metastásico**.

2. POSOLOGÍA

Carcinoma metastásico de colon o recto.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 5 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 14 días. No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente o temporalmente.

Cáncer de mama metastásico.

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

En todas las indicaciones se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente.

El Bevacizumab es un fármaco no incluido en la guía Farmacoterapéutica de nuestro hospital.

9.4 ANEXO IV. Condiciones de uso del Bortezomib en ficha técnica y en el protocolo clínico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

1. INDICACIÓN

Desde el 01/01/06, las indicaciones de Bortezomib que figuran en ficha técnica eran:

- Bortezomib está indicado como monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en progresión en pacientes que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de médula ósea.

2. POSOLOGÍA

La dosis inicial de Bortezomib recomendada es 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11), seguidos de un período de descanso de 10 días (días 12-21). Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento.

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 con Bortezomib.

En la actualidad, los datos relativos a la repetición del tratamiento con Bortezomib son limitados.

3. PROTOCOLO CLÍNICO DEL HOSPITAL:

En nuestro Hospital, la Comisión de Farmacia y Terapéutica tenía restringido el uso de Bortezomib a las siguientes condiciones:

- **Menores de 65 años** (Candidatos a trasplante de médula ósea): Hasta julio de 2006 era necesario haber recibido una primera línea de quimioterapia y un trasplante de médula ósea, a partir de esta fecha se puede administrar tras una primera línea de quimioterapia y previo a trasplante de médula ósea, en pacientes que no alcancen respuesta completa después de la administración de VAD.
- **Mayores de 65 años** (No candidatos a trasplante de médula ósea): Antes de administrar Bortezomib era necesario que el paciente recibiese tratamiento con Talidomida. Para utilizar Bortezomib antes de Talidomida era necesario presentar un informe exhaustivo que justificara su uso.

9.5 ANEXO V. Condiciones de uso del Cetuximab en ficha técnica y en el protocolo clínico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

1. INDICACIÓN

Desde el 01/01/06 hasta el 21/06/2006, las indicaciones de Cetuximab que figuraban en ficha técnica eran:

- Cetuximab en combinación con irinotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con **cáncer colorrectal metastásico (CCM)** que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán.

A partir del 21/06/2006 se incluyeron las siguientes indicaciones:

- Cetuximab en combinación con radioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes **con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (CCCLA)**.

2. POSOLOGÍA

En todas las indicaciones, se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m² cada una.

Cáncer colorrectal

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cetuximab se utiliza en combinación con irinotecán. Se recomienda que la detección de la expresión de EGFR sea llevada a cabo por un laboratorio con experiencia que emplee un método validado. Se utilizó una prueba diagnóstica (EGFR pharmDx) para la detección inmunohistoquímica de la expresión de EGFR en el material tumoral. Se consideró que un tumor expresaba EGFR si se pudo identificar una célula teñida. Aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico sometidos a selección para los estudios clínicos presentaron un tumor que expresaba EGFR y fueron, por tanto, considerados candidatos a tratamiento con cetuximab.

La eficacia y seguridad de cetuximab no han sido documentadas en pacientes con tumores en los que no se detectó la expresión del EGFR.

Se recomienda continuar el tratamiento con cetuximab hasta que progrese la enfermedad subyacente.

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, cetuximab se utiliza de forma concomitante con radioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con cetuximab hasta el final del periodo de radioterapia.

3. PROTOCOLO CLÍNICO DEL HOSPITAL:

En nuestro Hospital, la Comisión de Farmacia y Terapéutica tenía restringido el uso de Cetuximab a las siguientes condiciones:

- **Cáncer Colorrectal metastásico:** Pacientes menores 65 años, que presentaban un ECOG 0-1, que habían sido tratados previamente con Oxaliplatino-5FU, Irinotecán- 5FU y Capecitabina.

9.6 ANEXO VI. Condiciones de uso del Pemetrexed en ficha técnica y en el protocolo clínico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

1. INDICACIÓN

Desde el 01/01/06, las indicaciones de Pemetrexed que figuraban en ficha técnica eran:

- Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con **mesotelioma pleural maligno (MPM)** no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.
- Pemetrexed en **monoterapia** está indicado para el tratamiento de pacientes con **cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)** localmente avanzado o metastásico que han sido tratados previamente con quimioterapia.

2. POSOLOGÍA

Mesotelioma pleural maligno

La dosis recomendada de Pemetrexed es 500 mg/m² del área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Cáncer de pulmón no microcítico

En pacientes que reciben un tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico, la dosis recomendada de Pemetrexed es de 500 mg/m² (ASC) administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

En el estudio pivotal (Ref Nasser y Hanna JCO 2004) dice que el tratamiento debe administrarse hasta progresión.

3. PROTOCOLO CLÍNICO DEL HOSPITAL:

En nuestro Hospital, la Comisión de Farmacia y Terapéutica tenía restringido el uso de Pemetrexed en el Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico.

