

Nueva normativa de uso compasivo y "off label"

El caso de la oncología. Visión del Servicio Farmacia

53 Congreso SEFH
22/10/2008

Ana Clopés
Dirección Farmacia y
Política del Medicamento



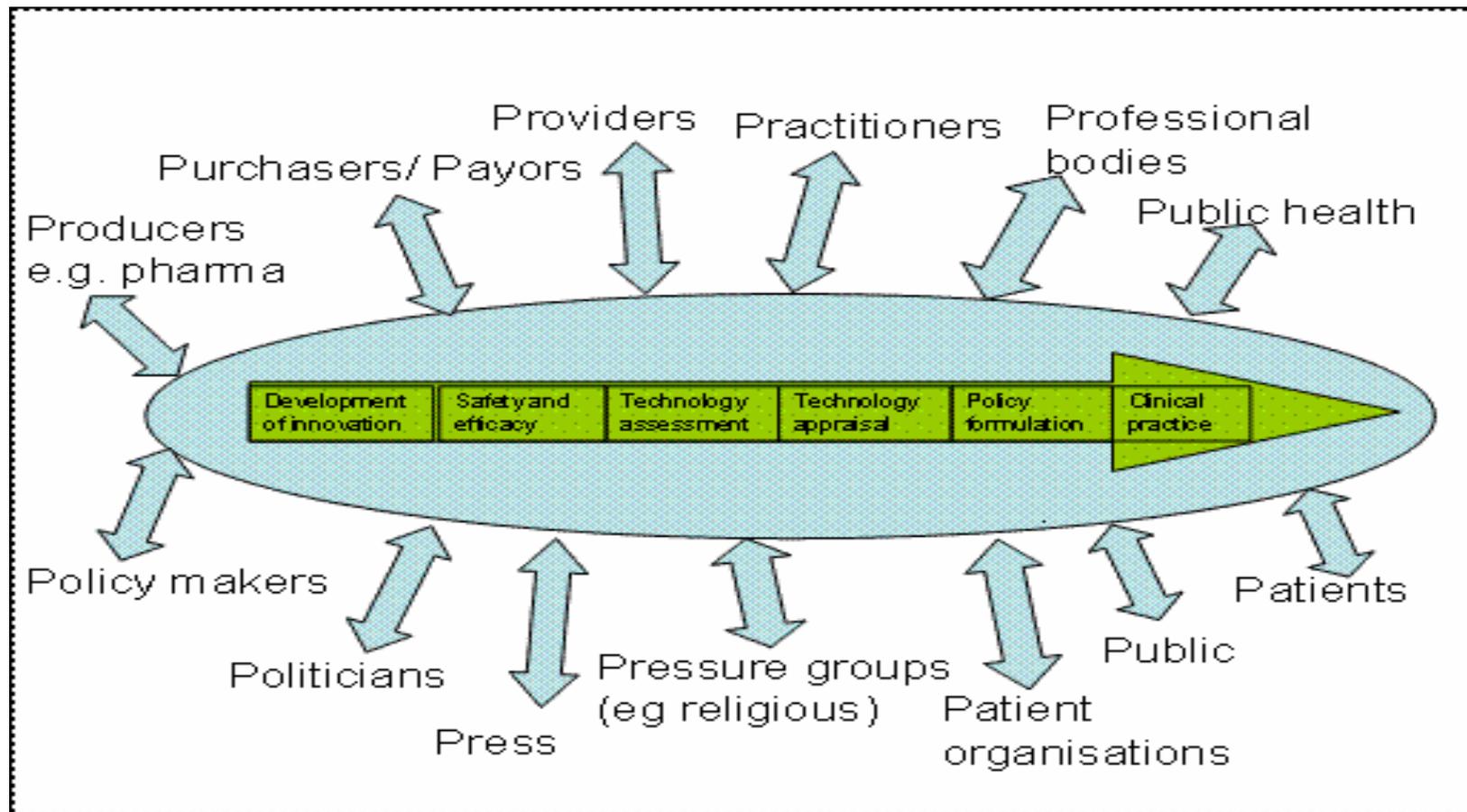
Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut



ICO
Institut Català d'Oncologia

- Escenario búsqueda innovación en Oncología
 - ¿Por qué uso compasivo en Oncología?
 - Datos uso compasivo en Oncología
 - Consecuencias
 - Posicionamientos oficiales
 - ¿Cómo diferenciamos la innovación?
 - Rol Comisión Farmacoterapèutica
 - Rol Servicio Farmacia
- 
- A solid orange horizontal bar is located at the bottom of the slide, spanning most of the width of the page.

¿Como se incorpora una nueva tecnología?

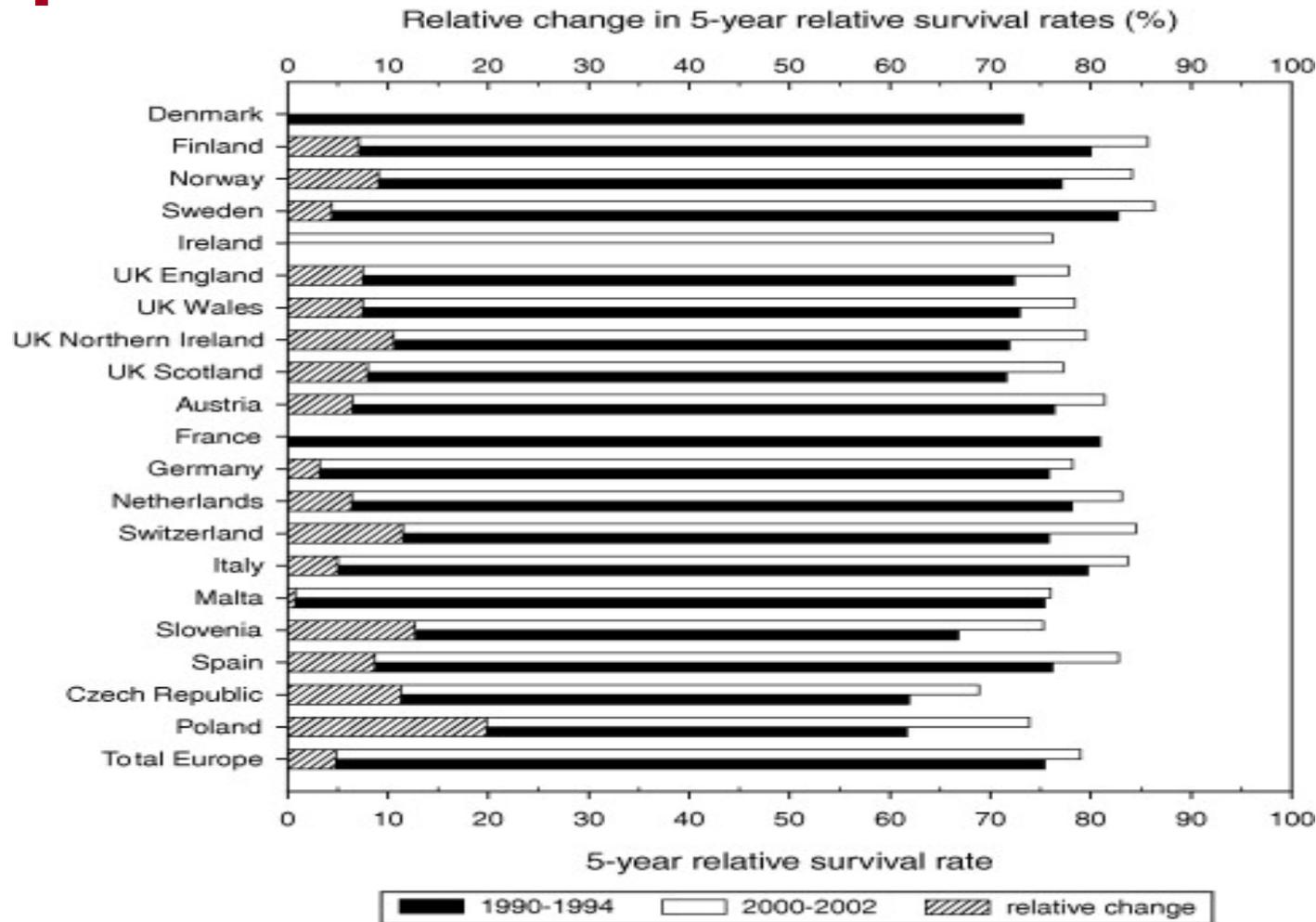


Escenario de la búsqueda de la innovación en oncología

- Por la patología
 - Resultados del tratamiento del cáncer tenemos avances, pero lejos de lo que deseamos
 - Patologías con agujeros de tratamiento y/o con resultados mejorables
 - Algunas patologías oncológicas se pueden considerar enfermedades “raras”
 - Ex: sarcomas, SMD, c. germinal
 - La subdivisión de cada situación clínica según conocimiento de las bases genéticas también hace enfermedades “raras”
 - Ex: LLA Ph+ vs LLA no Ph

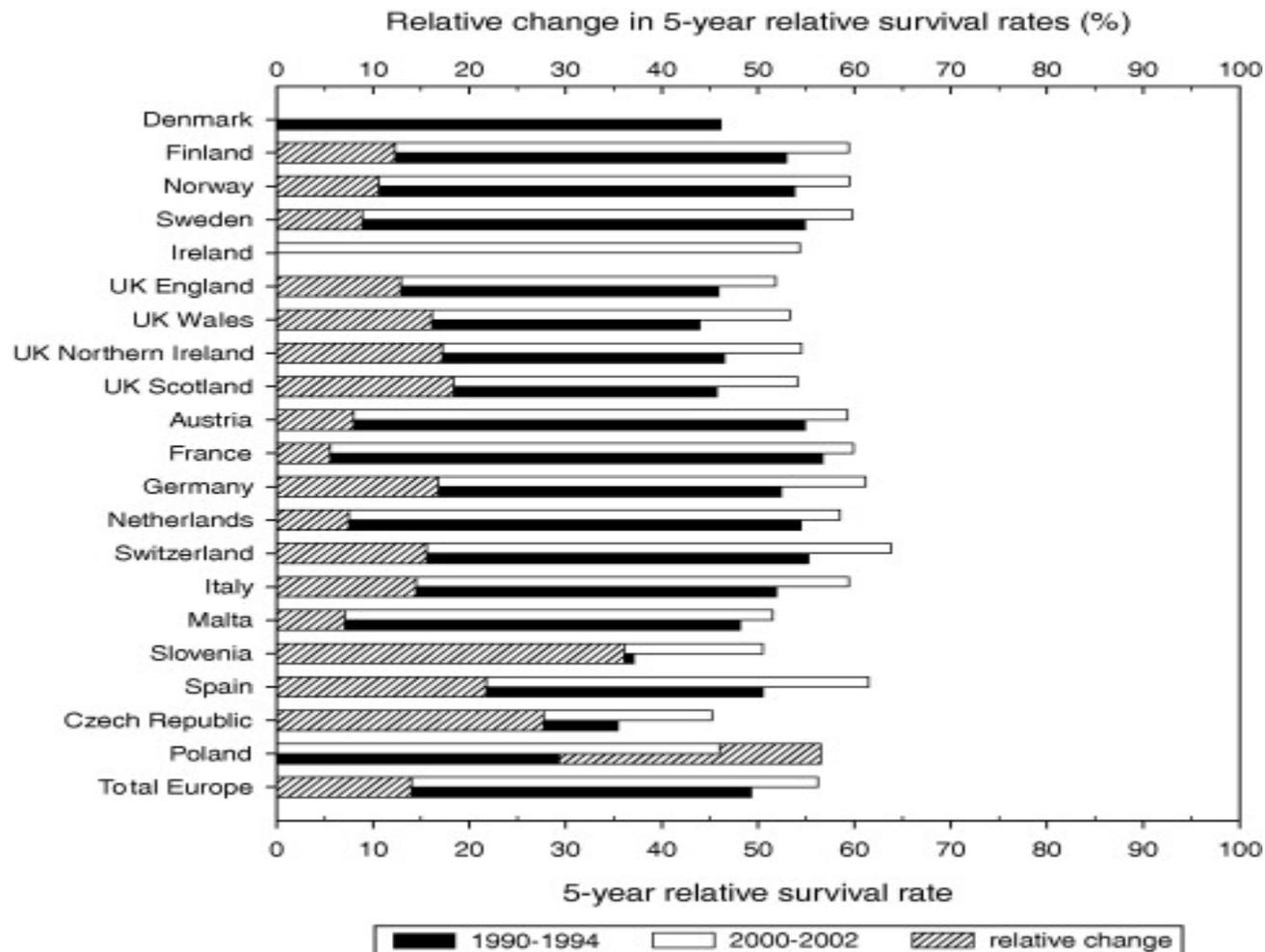
Estudios EUROCORE 3 Y 4

Supervivencia a 5 años: C. Mama



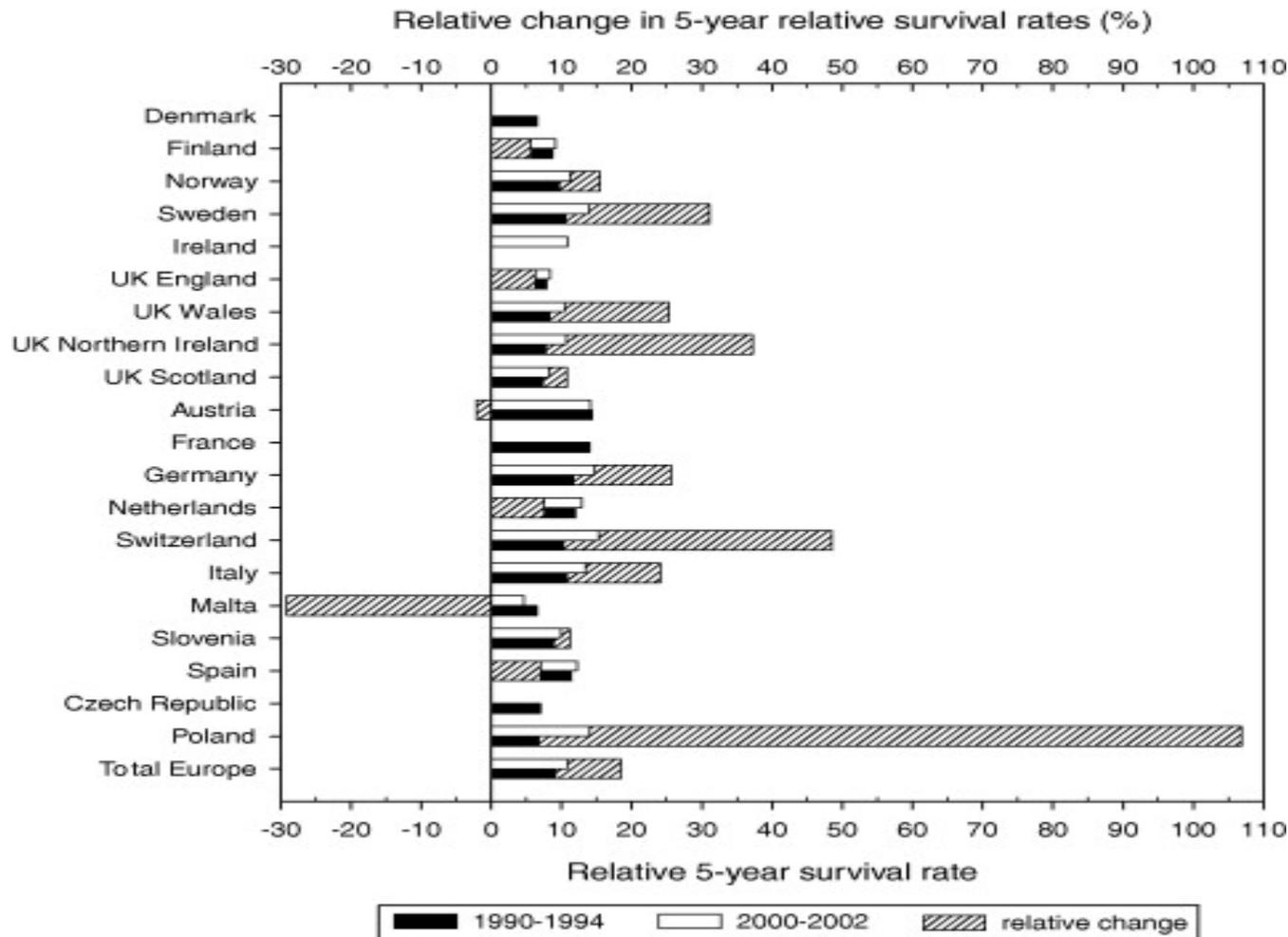
Estudios EUROCORE 3 Y 4

Supervivencia a 5 años: C. colon



Estudios EUROCORE 3 Y 4

Supervivencia a 5 años: C. pulmón



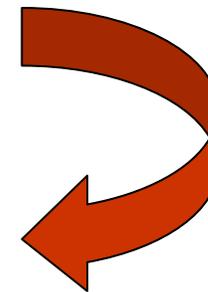
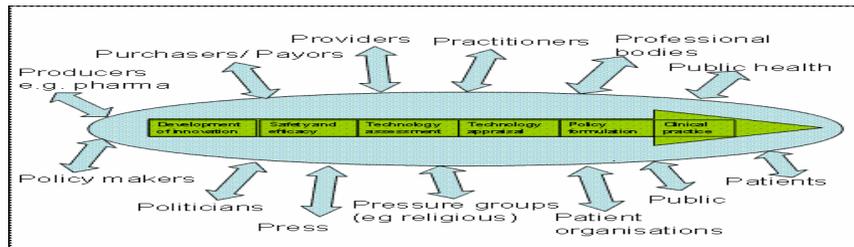
Escenario de la búsqueda de la innovación en oncología

- ¿Por qué “off label” en oncología?
 - Todos los pasos de aprobación no han finalizado, pero hay evidencia
 - EX fase III publicado pero no aprobación EMEA
 - Patologías dónde un alto nivel de evidencia es difícil
 - Por la patología: enfermedad “rara”
 - Por el fármaco: indicación no “interesante” para la industria

Escenario de la búsqueda de la innovación en oncología

- ¿Por qué “off label” en oncología?
 - **Todos los pasos de aprobación no han finalizado, pero hay evidencia**
 - EX fase III publicado pero no aprobación EMEA
 - Patologías dónde un alto nivel de evidencia es difícil
 - Por la patología: enfermedad “rara”
 - Por el fármaco: indicación no “interesante” para la industria

¿Como se incorpora una nueva tecnología? El caso de Oncología



Evaluación
•Eficacia
•Seguridad

**Datos sometidos a
Agencia Reguladora**

Aprobación

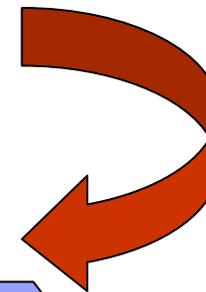
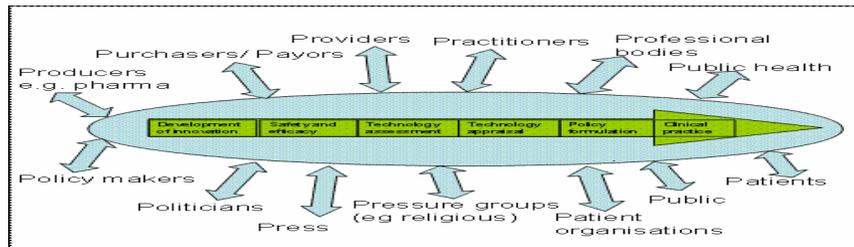
Comercialización



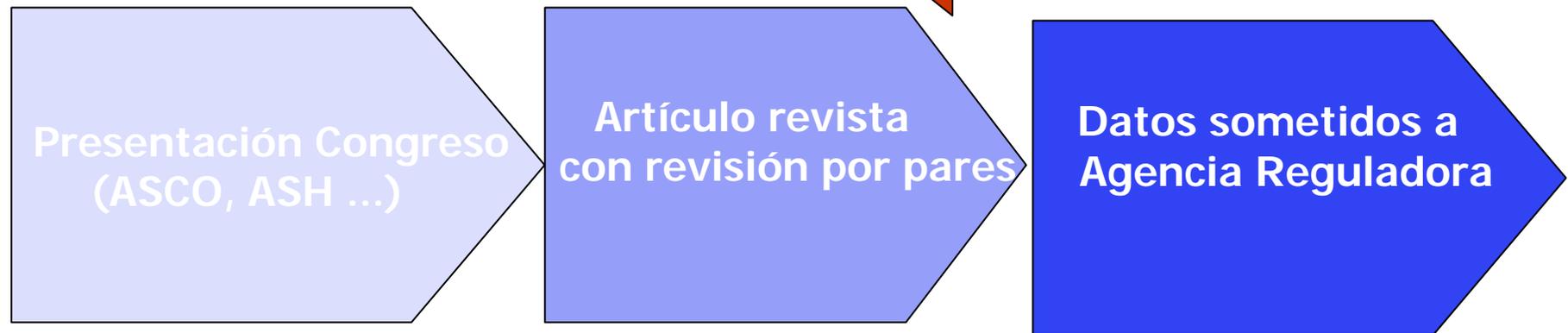
Tiempo



¿Como se incorpora una nueva tecnología? El caso de Oncología



**Difusión
información**



Nivel de información
Nivel de transparencia
Nivel de fiabilidad

Escenario de la búsqueda de la innovación en oncología

- ¿Por qué “off label” en oncología?
 - Todos los pasos de aprobación no han finalizado, pero hay evidencia
 - EX fase III publicado pero no aprobación EMEA
 - **Patologías dónde un alto nivel de evidencia es difícil**
 - Por la patología: enfermedad “rara”
 - Por el fármaco: indicación no “interesante” para la industria

Escenario de la búsqueda de la innovación en oncología

- Por la relación fármaco-patología

Un determinado fármaco se puede utilizar en

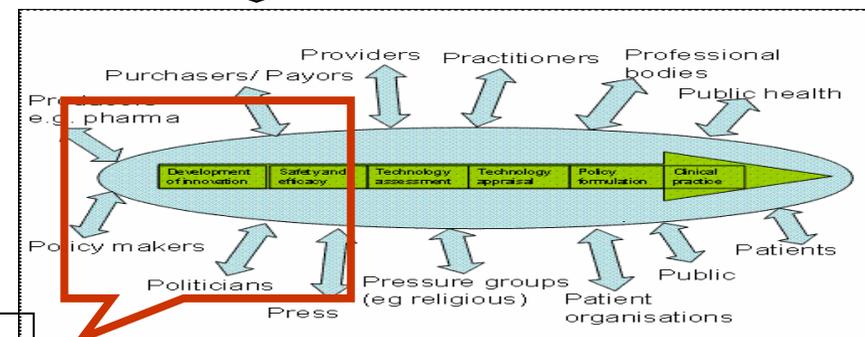
- muchas patologías
 - líneas de tratamiento
 - combinaciones
- Al rescindir patentes no hay interés en avanzar en otras indicaciones o líneas de tratamiento



Escenario de la búsqueda de la innovación en oncología



La investigación en fármacos está basado en las decisiones de las líneas de investigación definidas por la industria farmacéutica



Áreas sin investigación

Escenario de la búsqueda de la innovación en oncología

– Patologías dónde un alto nivel de evidencia es difícil

- Por la patología: enfermedad “rara”
 - Por el fármaco: indicación no “interesante” para la industria
- Ejemplos
 - Bevacizumab/glioblastoma
 - Paclitaxel/c. cabeza y cuello

Patologías dónde un alto nivel de evidencia es difícil

- Ejemplo: Bevacizumab/glioblastoma recurrente

Ref	N	QT	ORR	PFS-6
Reardon 2005	33	Imatinib	9%	27%
Wen 2006	28	Gefitinib+sirolimus	19%	25%
Schmidt 2006	82	PCV	5%	38,4%
Chamberlain 2004	40	Ciclofosf	17%	20%
Brandes 2004	42	BCNU+CPT11	21%	30%
Vredenburgh 2007	23	Beva+CPT11	62%	46%

ALTA EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE BEVACIZUMAB E IRINOTECAN EN EL TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO (GM) EN PROGRESION TRAS RADIO Y QUIMIOTERAPIA



INTRODUCCION Y OBJETIVOS:

A pesar del tratamiento con cirugía (CIR), radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) el pronóstico de los pacientes (pts) con GM es malo. La mayoría recidivarán. En esta fase los agentes quimioterápicos clásicos han fracasado. Después de la comunicación de Vredenburgh et al. (proASCO-2005) algunos centros comenzamos a tratar estos pacientes con Bevacizumab y CPT11. El **objetivo** de este estudio es analizar la tasa de eficacia y perfil de seguridad de este esquema fuera de ensayo clínico.

METODOS:

Criterios de inclusión:

- Edad > 18 años
- KPS > 50
- Gliomas de alto grado (OMS grado III o IV) que estén en progresión a cirugía, radioterapia y al menos una línea de quimioterapia basada en Temozolomida
- Haber recibido al menos ≥ 3 ciclos de CPT11-Bevacizumab

Plan terapéutico:

IRINOTECAN (CPT11) 125 mg/m²ev
+
BEVACIZUMAB 10 mg/kg ev
Infusión quincenal

Monitorización de la respuesta:

Cada 4-6 infusiones: evaluación clínica, necesidad de dexametasona y evaluación por RMN (criterios MacDonald)

RESULTADOS:

Tratamiento:

- Mediana de líneas de QT previa: 2 (1-3)
- Todos recibieron:
125 mg/m² de CPT11 + 10 mg/kg de Bevacizumab, cada 2 semanas.
- Mediana de ciclos: 9 (4-23).

Respuestas:

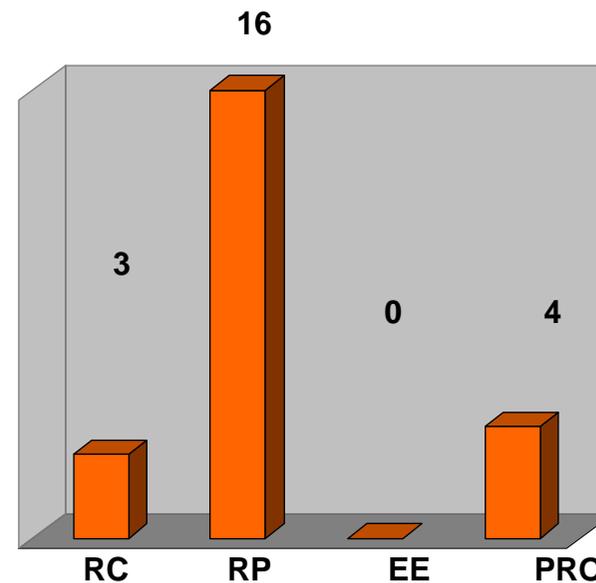
Mediana de seguimiento: 9 meses (1,6-16,2)

Tasa de respuesta: 82%

Completas: 13%

Toxicidad G3-4:	pts
Astenia	4
Trombocitopenia	1
Neutropenia	1
Mucositis	1
Com. Tromboembólicas	2
Deterioro cognitivo severo	3

Resto toxicidad aceptable (\leq G2).



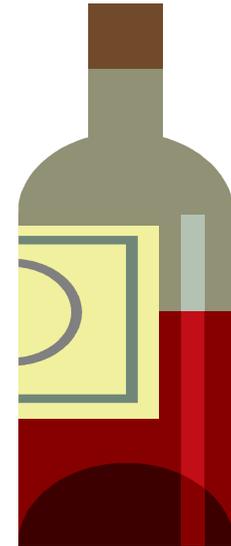
Media Supervivencia Libre de Progresión: 7.4 months (4,6-10,1)
Supervivencia media: 9.8 months (6.8-12.8).

Patologías dónde un alto nivel de evidencia es difícil

- Ejemplo: Bevacizumab/glioblastoma recurrente
 - Análisis por Comisión Farmacoterapéutica
 - Análisis previo inicio en CFT
 - Desarrollo protocolo
 - Solicitud uso compasivo
 - Consentimiento informado
 - Informe médico
 - Firma Dirección, Jefe Servicio Oncología, Jefe Servicio Farmacia
 - Autorización Ministerio Sanidad
 - Análisis posterior en CFT
 - Solicitud FIS
 - Publicación datos
 - Seguimiento publicaciones
 - Revisión: Wen P et al. N Engl J Med 2008; 359: 492-507

Escenario de la búsqueda de la innovación en oncología

- ¿Por qué “off label” en oncología?
 - Todos los pasos de aprobación no han finalizado, pero hay evidencia
 - Patologías dónde un alto nivel de evidencia es difícil
- ¿Por que **no** “off label” en oncología?
 - Promoción de la innovación vs facilitar aprobaciones con escasa evidencia por vía alternativa





Escenario de la búsqueda de la innovación en oncología

- ¿Por que **no** “off label” en oncología?
 - Promoción de la innovación vs facilitar aprobaciones con escasa evidencia por vía alternativa
 - Ejemplos
 - Filgrastim-dinámica crecimiento tumoral
 - Sorafenib HCC Child B
 - FEE profilaxis RDT

Facilitar aprobaciones con escasa evidencia por vía alternativa

- Ejemplo: Filgrastim-dinámica crecimiento tumoral
 - Bru et al. Phys Rev Lett 2004; 92. Investigación básica en animales
 - Bru e at. Regulation of neutrophilia of granulocyte colony-stimulating factor: a new cancer therapy that reversed a case of terminal hepatocellular carcinoma. J Clin Research
 - Web recogida firmas.
 - www.terapia-cancer.org/recogida-firmas.php
 - Posicionamiento SEOM/AECC
 - Posicionamiento Ministerio Sanidad

Datos "off label" en oncología

- Francia
 - Metodología
 - Hospital universitario Estrasburgo
 - Año 2002
 - Comparación Ficha técnica vs indicación
 - Resultados
 - 1.206 pacientes
 - 6.168 ciclos
 - Off-label: 6,7%
 - Patología
 - » C. próstata: 57,6%
 - » C. vejiga: 37,6%
 - Fármaco
 - » Docetaxel: 29,1%
 - » Oxaliplatino: 23,6%

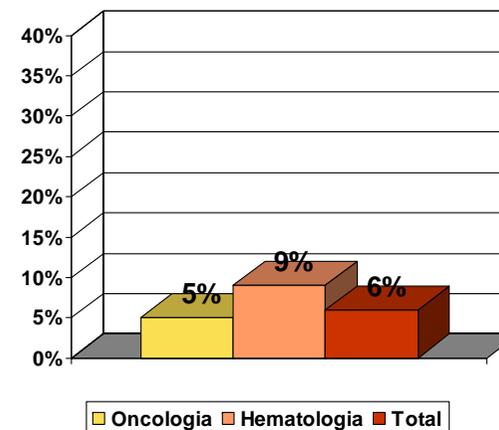
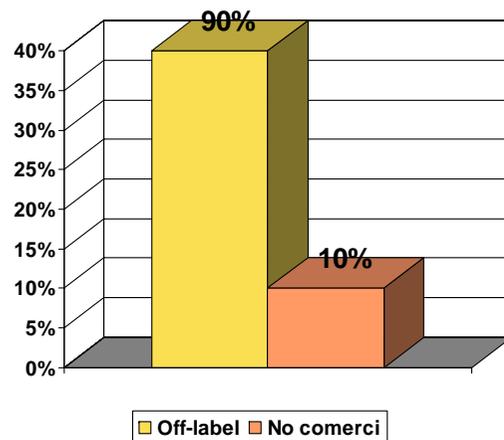
Datos "off label" en oncología

- Australia
 - Metodología
 - Peter McCallum Cancer Center
 - Revisión historias clínicas en un día concreto
 - Resultados
 - 130 pacientes
 - 1.351 prescripciones
 - Off-label: 22%
 - Dosis: 10%
 - Indicación: 9%
 - Vía administración: 3%

Datos "off label" en oncología

- Institut Català d'Oncologia-DIR

- 2.497 pacientes
- 138 usos compasivos
- 6% pacientes con tto compasivos/total



- Datos complementario: Ensayos Clínicos abiertos 100

- Clínicas
 - Eficacia
 - Seguridad
 - Variabilidad
- Legales
 - Médico
 - Institución
 - Farmacéutico
- Económicas

- Dilema ético
 - Pacientes con cáncer-pacientes con fragilidad en la toma de decisiones
 - Médico ante paciente en situación de no opción-médico en fragilidad en la toma de decisiones
 - Información honesta
 - Destrucción esperanzas
 - Ante ello aplicación principios éticos
 - Autonomía de las personas
 - Beneficencia
 - No maleficencia
 - Justicia

- European Society Medical Oncology (ESMO)
 - Problema “off-label” debe ser redirigido y solucionado cuando esten basados en evidencia
 - Agencias reguladoras deben tomar sus responsabilidades
 - Pragmáticamente se debe realizar una lista de fármacos/indicación y debe ser aprobada mediante procedimiento centralizado (EMA)
 - Se deben buscar mecanismos regulatorios nuevos

- American Society Clinical Oncology (ASCO)
 - Escenario EEUU
 - NCI: el estándar de tratamiento en determinadas situaciones incluye el uso fuera de indicación
 - FDA reconoce que puede ser apropiado y aceptado
 - Financiación
 - Soluciones legislativas ya realizadas
 - 1993 OBRA: cubrimiento por Medicare de indicaciones incluidas en AHFS
 - 1996 Secretary Health and Human Services: indicaciones adicionales basadas en revistas con revisión por pares

- American Society Clinical Oncology (ASCO)
 - Posición
 - Se requiere una revisión de la política actual principalmente dirigida a que los pacientes con cáncer tengan acceso a los tratamientos adecuados
 - Incluir todos los compendios farmacológicos cualificados
 - Trabajar con la comunidad oncológica para identificar las revistas con revisión por pares
 - Requerir a Medicare que tenga en cuenta esta bibliografía

- Germana Federal Social Court
 - Los usos fuera de indicación podrán ser financiados en las circunstancias
 - Enfermedad grave sin posibilidades de curación habiéndose realizado todas las opciones terapéuticas aprobadas
 - Y
 - Evidencia de que el tratamiento ofrece una opción de curación
- Consecuentemente Ministerio Sanidad crea
 - Comité de expertos
- Opción autores: autorizar a médicos concretos

- GEDEF0
 - Medicina Basada en Evidencia
 - División según aparición ficha técnica debido al diferente criterio de redacción, principalmente en indicación
 - Recomendaciones
 - Indicaciones no autorizadas Si
 - Condiciones de uso
 - Posología No
 - Línea de tratamiento Si
 - Asociaciones Si
 - Actuación Comisión Farmacoterapéutica
 - Promover vías rápidas de aprobación
 - Actualización fichas técnicas
 - Comunicación con otras sociedades



Incorporacions de nous fàrmacs per la via del ús compasivo

¿Cómo diferenciamos la innovación?

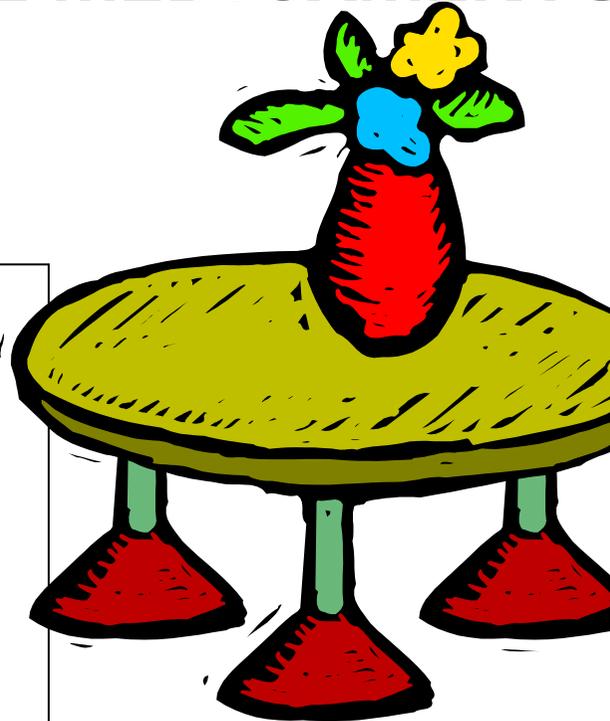
¿Podemos adelantarnos para obtener beneficios de la innovación?

¿Que riesgos corremos?

¿Cuando debemos y cuando no debemos hacerlo?

¿Cómo diferenciamos la innovación?

EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS



•EVALUACIÓN EFICÀCIA

- Definición beneficio clínico
- Definición del escenario
- Análisis de la evidencia
- Graduación de la evidencia

•EVALUACIÓN SEGURIDAD

- Ensayos clínicos y estudios observacionales
- Evaluación riesgo/beneficio

•EVALUACIÓN ECONÓMICA

- Coste tratamiento completo
- Coste/eficacia (NNT)
- Estimación nº pacientes
- Estimación impacto global
- Búsqueda estudios farmacoeconómicos

ICO es una institución sanitaria dedicada de forma integral y **monográfica** al cáncer. Sus elementos diferenciales són:

- 1. Abordaje integral del cáncer**, mediante el trabajo conjunto con otras instituciones sanitarias de la red de salud (hospitales universitarios del ICS, hospitales comarcales, asistencia primaria, sociosanitaria...)
- 2. Empresa pública** del Servei Català de la Salut
- 3. Implantación territorial en red** bajo las premisas de cooperación y complementariedad.
- 4. Comprehensive Cancer Centre**



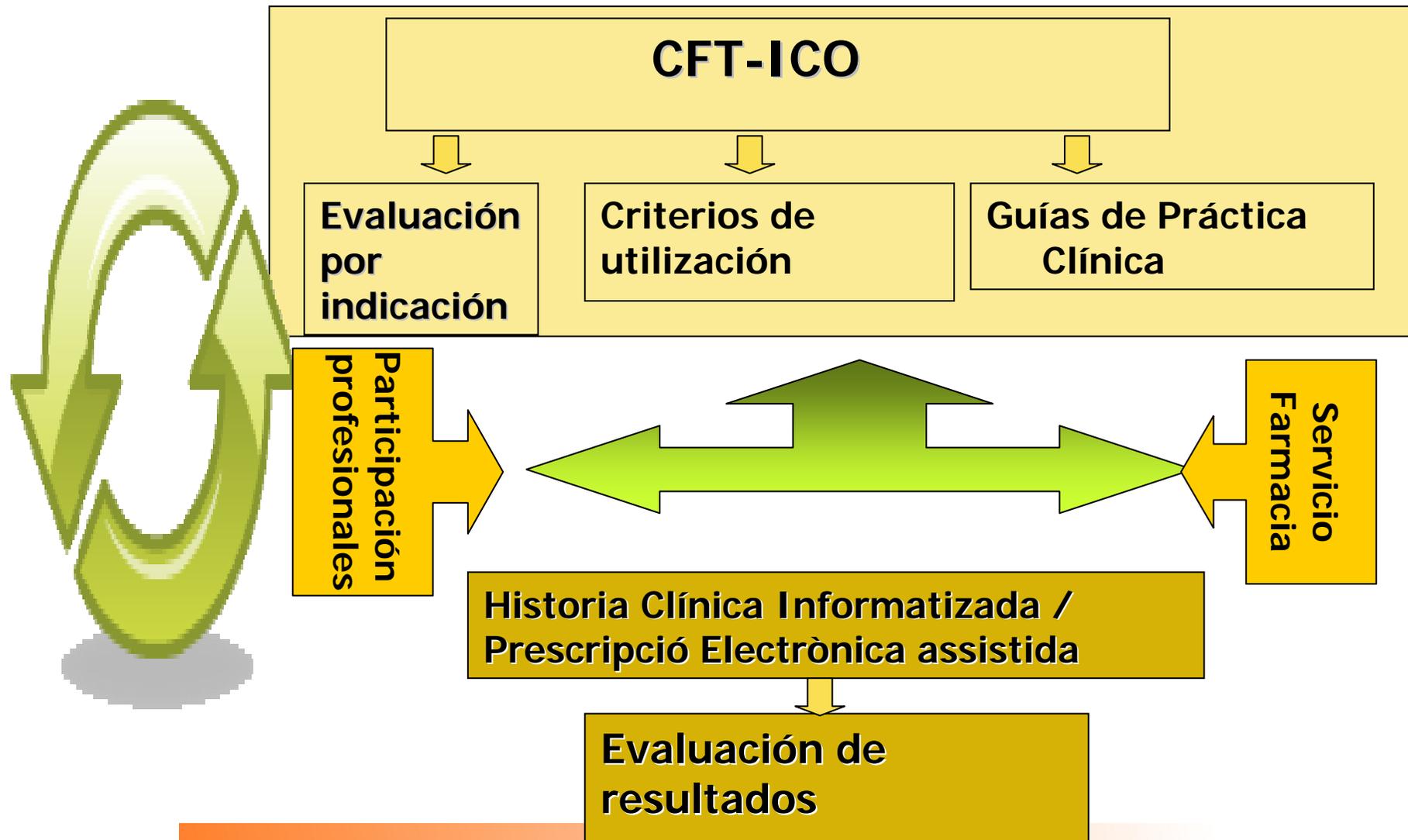
¿Cómo diferenciamos la innovación?

POLÍTICA DEL MEDICAMENTO ICO

- Objetivo:
 - Medicina Basada en Evidencia y Eficiencia
 - Asegurar acceso con calidad y seguridad
 - Estrategia global de utilización de medicamentos y tecnología

¿Cómo diferenciamos la innovación?

POLÍTICA DEL MEDICAMENTO ICO





CFT Monogràfica en Oncologia

😊 Puntos fuertes

- Debate
- Profundidad análisis
- Cultura de la protocolización
- Fácil calculo de pacientes a tratar=impacto económico (Registro de tumores)

☹️ Puntos débiles

- Dificultad análisis "end points" en oncología
- Crecimiento actual de los costes en oncología
- Inicio utilización por vías no EC en ausencia de alternativas



¿Cómo diferenciamos la innovación?

COMISIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

– Todos los pasos de aprobación no han finalizado, pero hay evidencia

- Decisión basada en evidencia
- Criterios según grado de innovación
 - Situación paliación: OBJETIVO: PALIACIÓN
 - » Parámetro: supervivencia+calidad de vida
 - » Situación respecto aprobación: ya aprobado por Agencia Reguladora
 - Situación adyuvancia: OBJETIVO: CURACIÓN
 - » Parámetro: supervivencia libre enfermedad
 - » Situación respecto aprobación: como mínimo publicación revista con revisión por pares y grado evidencia IA
- Aprobación restringida, temporal y reevaluación tras aprobación definitiva por Agencia

¿Cómo diferenciamos la innovación?

ICO
Institut Català d'Oncologia

COMISIÓ FARMACOTERAPÉUTICA

– Patologies d'onde un alt nivell de evidència és difícil

- Decisió basada en evidència
- Criteris segun grau de innovació
 - Situació paliació: OBJETIVO: PALIACIÓ
 - » Paràmetre: supervivència+qualitat de vida
 - » Situació respecte aprovació: com a mínim publicació revista amb revisió per parells i grau evidència IA
 - Situació adjuvancia: OBJETIVO: CURACIÓ
 - » Paràmetre: supervivència lliure de malaltia
 - » Situació respecte aprovació: com a mínim publicació revista amb revisió per parells i grau evidència IA
- Aprovació restringida, temporal amb presentació de resultats a CFT



¿Cómo diferenciamos la innovación?

COMISIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

– En todos los casos

- **Consentimiento informado- criterio autonomía del paciente**
 - **Aprobación Dirección**
 - **Protocolo de utilización**
 - **Aprobación Ministerio de Sanidad**
- 

¿Cómo diferenciamos la innovación?

COMISIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

– Experiencia CFT

- Desde 2004:

- Presentación solicitudes año anterior
- Evaluación si >5 casos/año entre 3 centros

- Resultados

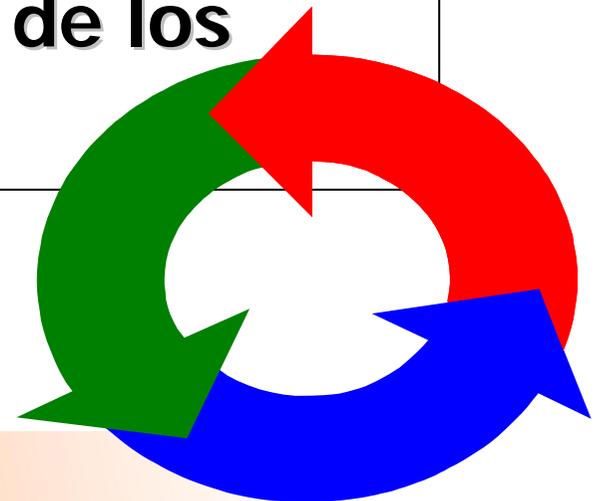
- Evaluación 12 indicaciones

¿Cómo diferenciamos la innovación?

Papel Servicio Farmacia

Atención Farmacéutica (Hepler y Strand)

“la provisión responsable de farmacoterapia con el propósito de obtener resultados específicos que mejoren la calidad de vida de los pacientes”.





¿Cómo diferenciamos la innovación? Papel Servicio Farmacia

- **Consideraciones éticas en la práctica de atención farmacéutica**
- **Liderazgo Comisión Farmacoterapéutica**
- **Evaluación evidencia: asesoría y corresponsabilidad**
- **Seguimiento de resultados**



Conclusiones vs Puntos para el debate

- **Agencias Reguladoras**
 - Facilitar la investigación independiente
 - Facilitar proceso de aprobación de nuevas indicaciones en equilibrio con aspectos de seguridad
 - Establecer mecanismos regulatorios que deben dar respuesta a las necesidades en equilibrio con seguridad de los pacientes

Conclusiones vs Puntos para el debate

- Hospitales
 - Promover la investigación independiente
 - Establecer mecanismos en la Comisión Farmacoterapéutica para
 - Evaluación de indicaciones
 - Evaluación de resultados
 - Establecer herramientas de seguimiento de las indicaciones



Ana Clopés
aclopes@iconcologia.net
Gran Via, s/n km 2,7
08907 L'Hospitalet - Barcelona
Tels. 93 2607802
<http://www.iconcologia.net>