


**Evaluación de prescripciones de
medicamentos no incluidos en la Guía
Farmacoterapéutica, incluidos los extranjeros
o de uso compasivo:**



**implementación de una nueva
sistemática de trabajo.**

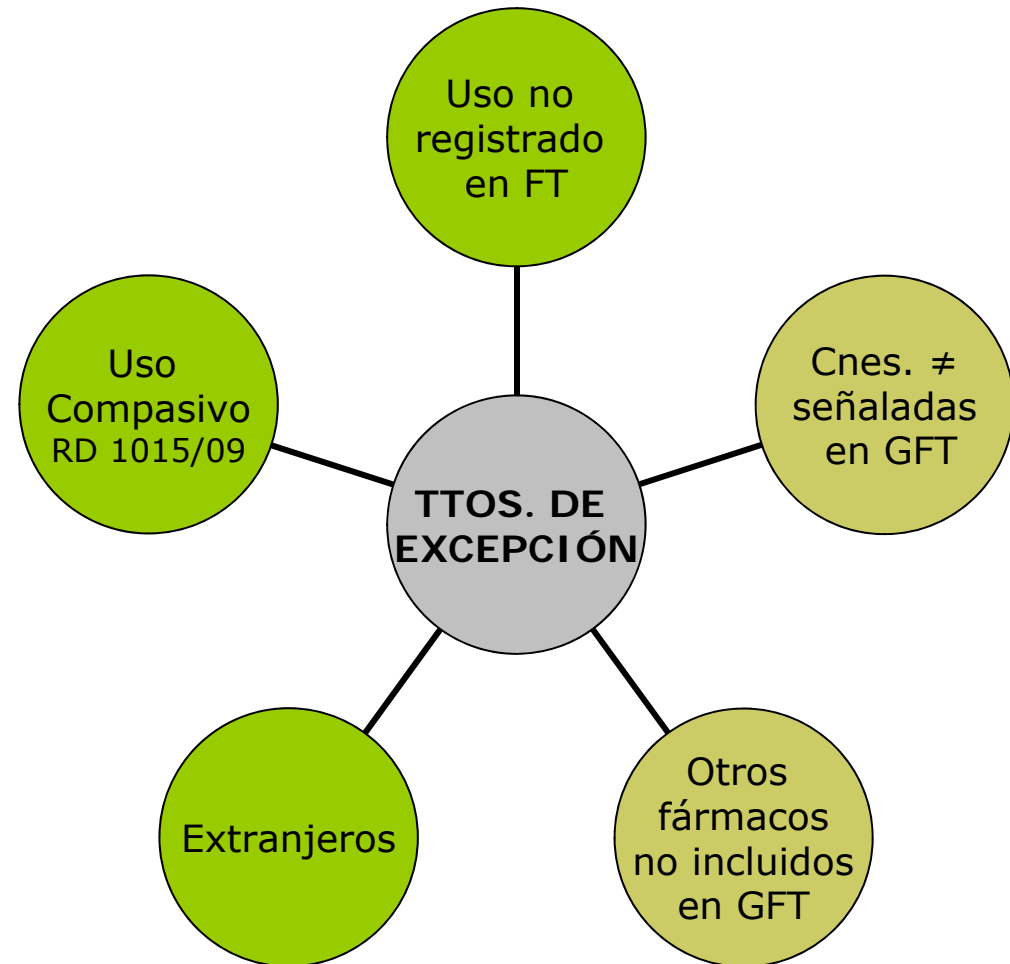
Emilio J Alegre, Carmen Martínez, Jesús F Sierra,
Concha Martínez-Brocal, Rocío Castaño, Silvia Fénix.

Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz)

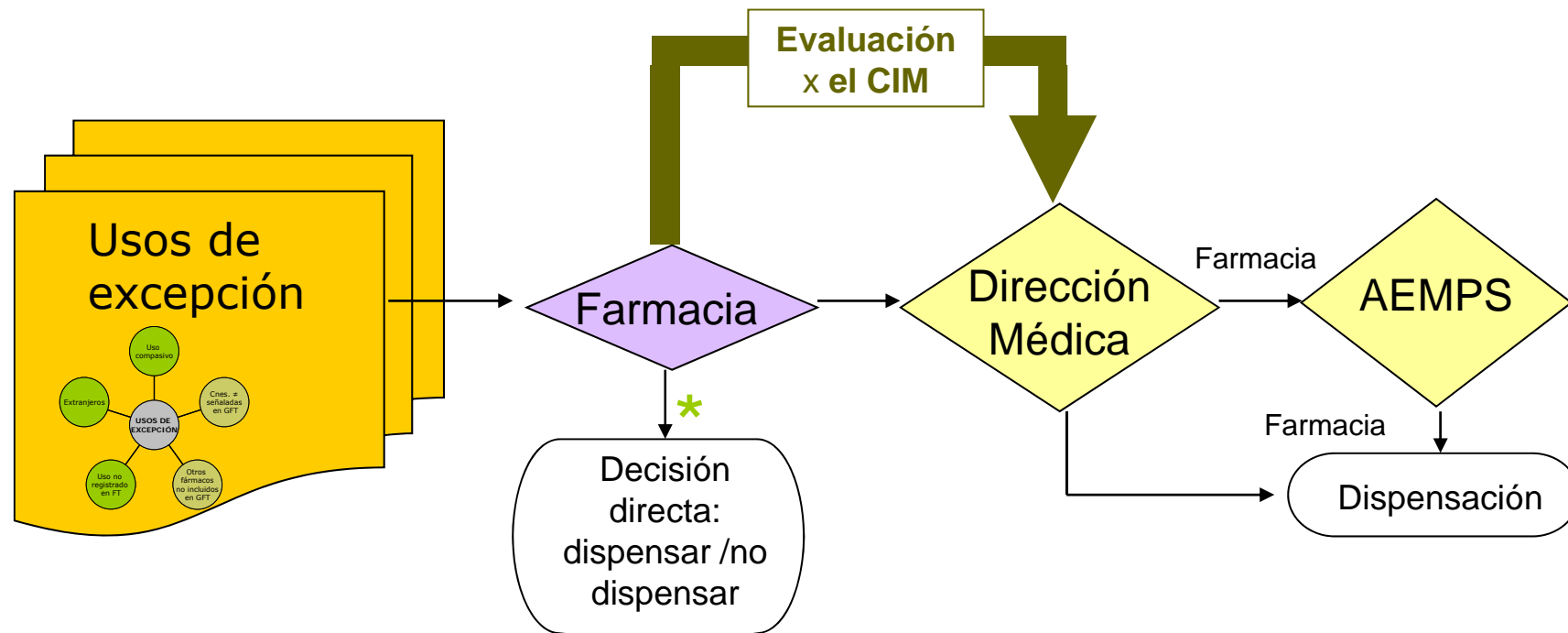
54º Congreso SEFH, Zaragoza 2009

Objetivo

- ❑ **Evaluar** las prescripciones de medicamentos no incluidos en la GFT, incluidos los extranjeros o de uso compasivo, **para asesorar a Dirección Médica sobre su aprobación.**



Metodología (circuito)



* EXCLUIDOS (no pasan por Dirección Médica)

- No incluidos en GFT (excepto los de elevado impacto potencial en seguridad o coste)
- Algunos usos no registrados en FT de uso habitual y/o muy bajo impacto en seguridad y coste
- Medicamentos extranjeros no individualizados (stock-protocolo)

Metodología (informe)

- ❑ Búsqueda de la mejor evidencia científica disponible
- ❑ Comparación con alternativas terapéuticas
- ❑ Análisis según criterios de selección de medicamentos:
 - EFICACIA
 - SEGURIDAD
 - Conveniencia
 - Coste
- ❑ Recomendaciones:
 - Aprobar
 - Aprobar con recomendaciones/condiciones
 - No oposición con reservas (reconsiderar éste y futuros tratamientos)
 - Denegar
- ❑ Diseño de modelo de informe (RevEC) para comunicaciones de mayor impacto
- ❑ Envío de informes a:
 - Dirección Médica
 - Médico prescriptor
 - Otros facultativos (en ocasiones)
- ❑ Análisis de informes emitidos entre noviembre 2007 y enero 2009 (15 meses)

Consulta nº: 83.09 Fecha: 13.8.2009 urgente

Consultante: Dr. Pedro Rodríguez

MÉDICO D.U.E. USUARIO FARMACÉUTICO OTRO:

Servicio: Oncología TELÉFONO/e-MAIL:

CONSULTA

Cambio de tratamiento a panitumumab (medicamento no incluido en la GFT) en paciente que presenta reacción infusional grave a cetuximab.

RESPUESTA

La reacción grave durante la infusión es un problema común al uso de anticuerpos intravenosos en oncología (trastuzumab, cetuximab, panitumumab, bevacizumab...). Para cetuximab se ha documentado en un 3% de pacientes. Afortunadamente, una vez retirado el tratamiento e instauradas las medidas de soporte, la mortalidad es muy baja (<1/1000). El 90% de las reacciones se producen con la primera administración. Con panitumumab también se han producido reacciones graves durante la infusión, con una incidencia aproximada del 1%.

Hemos encontrado 7 casos reportados en los que se ha administrado sin problemas panitumumab tras una reacción infusional grave a cetuximab^{1,2} (generalmente, con la premedicación habitual para cetuximab). También hemos encontrado dos casos reportados de administración exitosa de cetuximab tras reacciones infusionales graves a panitumumab, en este caso empezando con una pauta de administración ralentizada³. La seguridad de panitumumab en cuanto a otras reacciones adversas es muy similar a la de cetuximab⁴.

En cuanto a la eficacia en monoterapia de tercera línea del cáncer colorrectal metastásico en pacientes con EGFR+ y KRAS salvaje, mientras que cetuximab ha mostrado un aumento de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, panitumumab sólo ha mostrado mejoría en la SLP, no así en la supervivencia global; algunos autores han achacado este resultado no favorable al cruce de pacientes de la rama control a recibir panitumumab tras haber progresado.

La comodidad es superior para panitumumab, porque se administra cada 2 semanas y no semanal.

El coste es algo inferior para panitumumab (un 9% menos, lo que supone 1.192€ de ahorro para un tratamiento medio de 111 días).

Por tanto, ésta parece ser una opción adecuada. Así se reconoce también en la evaluación de panitumumab para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía: si bien no se aprueba su introducción en la GFT por una evidencia de eficacia inferior a la de cetuximab, se establece que puede ser una alternativa adecuada en pacientes que presenten reacciones infusionales graves a este fármaco⁵.

1. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to intravenous monoclonal antibody therapy. *Drug Saf* 2008;30(5):725-32.
2. Longpre A, Brier G, Hissel D, Clavier P. Cetuximab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and cetuximab infusion reactions: a series of five case reports. *Clin Colorectal Cancer* 2009;9(3):149-54.
3. Chiragathil TM, Sankar R. Successful administration of panitumumab after severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6(7):320-2.
4. Hsu J, Hsien K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. *Clin Colorectal Cancer* 2007;7(5):329-31.
5. Helling D, Borer H. Successful challenge with the fully human EGFR antibody panitumumab following an infusion reaction with the chimeric EGFR antibody cetuximab. *Ann Oncol* 2007;18(3):383-4.
6. Saf RM, Srinivas KR, Madhava S, Stanley J, Green J, Hennis K, Shah MH. Successful desensitization with cetuximab after an infusion reaction to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009 May 5 [Epub ahead of print] PMID: 19413390

Fecha de respuesta: 14.8.2008

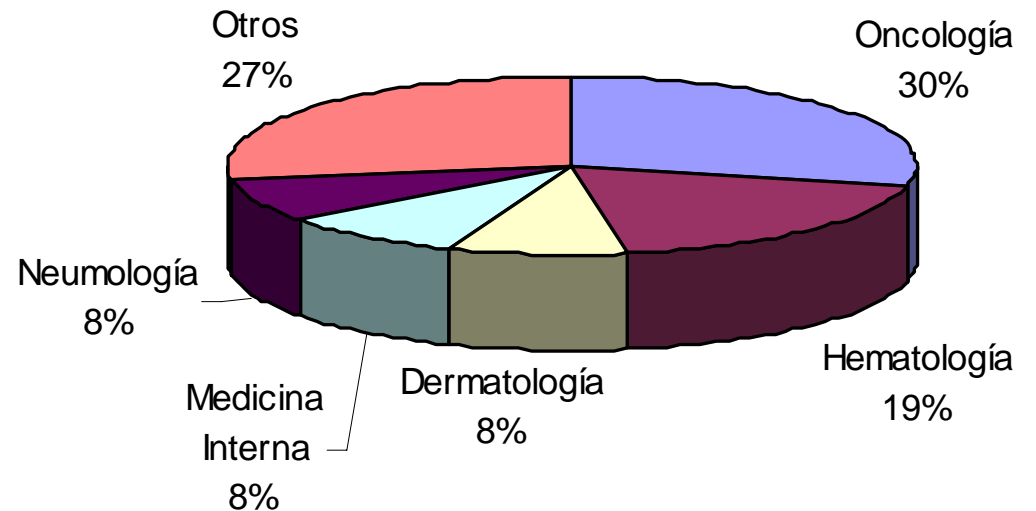
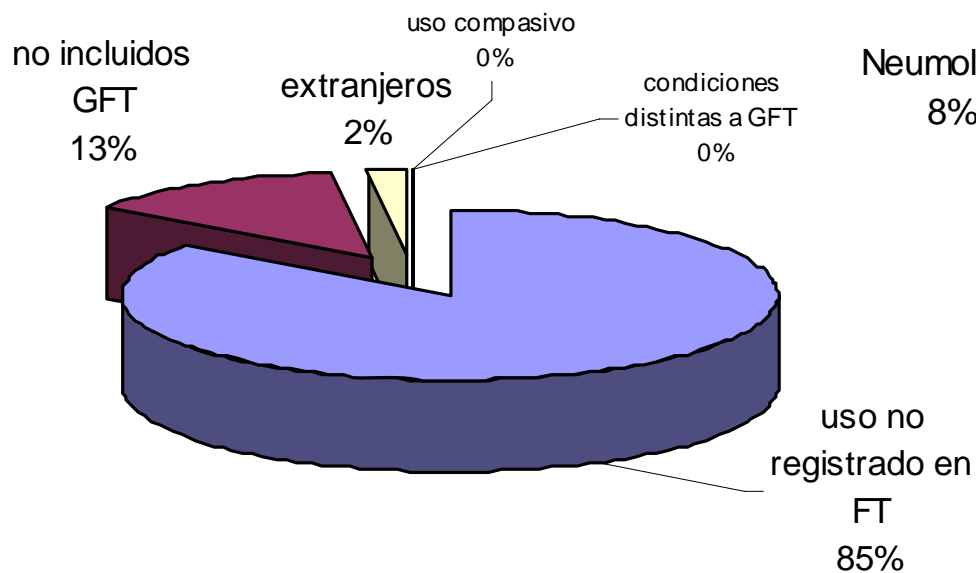
Fdo. Emilio J. Alegre del Rey
Farmacéutico adjunto

Centro de Información de Medicamentos 405433
Servicio de Farmacia, H.U.I. Puerto Real 956.005433


Resultados

- 59 informes distintos en 15 meses
(4/mes; 1/semana en un hospital de 411 camas)


Mediana t solicitud-informe: 3 días (0-41)



Resultados – modelo RevEC



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



405433
C.I.M.
Centro de Información de Medicamentos
Servicio de Farmacia, I.U. Puerto Real

Revisión estructurada y comentada 8.5.2008

Evaluación de LENALIDOMIDA en pacientes con mielofibrosis

Alegre del Rey EJ (FEA) F...
Servicio de Farmacia, Hospital Univ...

En pacientes con mielofibrosis ¿es recomendable cuando han fallado las primeras terapias?
- en paciente con mutación JAK-2 y pronóstico intermedio-alto, y sin posibilidad de trasplante autólogo.

Resumen de las ventajas e inconvenientes de la intervención

	Criterios de selección de Fármacos	VENTAJAS
Criterios primarios	EFICACIA	22% de respuesta en anemia, 33% en esplenomegalia y 17% en trombocitopenia.
	SEGURIDAD	Si redujese transfusis (demostrado), redujese problemas asociados.
Criterios secundarios	Adecuación	Tratamiento oral, cómodo para el paciente.
	Coste	

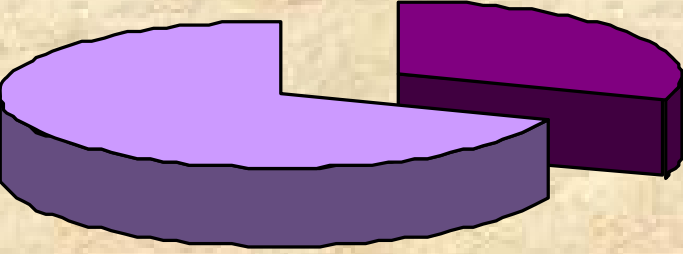
Conclusión del autor: La información sobre el uso de lenalidomida es limitada y escasa. Sus resultados en fase II son superponibles a los de placebo, pero su elevado coste, no nos parece una alternativa, la precaria información de que disponemos y el elevado coste nos impedirían su utilización, rogando se revise su uso en estudios futuros.

En todo caso, si llegara a emplearse lenalidomida, habría que asegurarse de que el paciente presente una trombocitemia > 75.000/mm³. Dada la ineficacia manifiesta del tratamiento, procedería seguir la pauta de seis ciclos, reanudando la administración sólo si reapareciera la sintomatología.

Consultante: Informe para Dirección Médica ante solicitud de uso compasivo de Dra. Monje (Hematología).
Otros destinatarios de la información: Hematólogos

Introducción: En mielofibrosis idiopática crónica, también conocida como metaplasia mielóide con mielofibrosis (MMM), el fenotipo clínico incluye anemia progresiva, esplenomegalia, hematopoiesis extramedular y deriva leucoeritroblástica. El tratamiento actual es meramente paliativo y se dirige sobre todo a evitar problemas vasculares y paliar la sintomatología. Se han usado en primera línea corticoides, eritropoyetina y andrógenos para controlar la anemia, precisando transfusiones si son inefectivos. También se han usado hidroxiurea (para controlar la esplenomegalia) y talidomida; la eficacia de ésta última se discute más adelante. A veces se hace necesaria la esplenectomía. Existe la opción del trasplante de células madre hematopoyéticas, alogénico y mioablativo para erradicar el clon dañado, pero no siempre es posible ante la carencia de donantes compatibles y los riesgos asociados al tratamiento. En investigación (fase II) se encuentran la propia lenalidomida, varios agentes que inhiben la kinasa Janus-2 (JAK-2), incluido erlotinib, así como otras estrategias que incluyen bevacizumab, dasatinib, azacitidina, bortezomib, peginterferón, etc.

Informes RevEC



31%

Intervención: Lenalidomida es un análogo más potente de talidomida –esta última ya se había ensayado en esta indicación con respuestas del 20-25% en el control de la anemia, cuya relevancia clínica se discute más adelante-. La actividad de estos moduladores de citoquinas podría ser útil en MMM, dada la sobreproducción de varias citoquinas, incluidos factores de crecimiento de plaquetas, fibroblastos, TNF-alfa, etc².

Posología: La dosis utilizada en fase II es de 10 mg día x 28 días (un ciclo). Se administran tres ciclos, y si hay respuesta se continúa hasta 6 o 24 ciclos (pauta diferente en dos estudios disponibles). Se trata de una dosis más reducida que la utilizada para la indicación inicialmente aprobada en ficha técnica (mieloma múltiple) (5 mg) si la concentración de plaquetas es menor de 100.000/mm³ y se debe de iniciarse el tratamiento, según la ficha técnica³.

INDICACIÓN DE LA RESPUESTA

En los estudios con lenalidomida, tan solo dos estudios en fase II no comparativos, con un total de 68 pacientes (Tefferi et al., 2007) y 107 (Muller et al., 2007), para anemia, 33% para esplenomegalia y 50% para trombocitopenia, realizaron el estudio. Se realizó en el 17% de los pacientes con valores inferiores a los resultados de ambos estudios. Dado que los ensayos no comparativos no miden los resultados son consecuencia del tratamiento o no se midieron.

En esta indicación. Los estudios no comparativos aportaban resultados similares a los de placebo en cuanto a anemia y necesidad de transfusiones, 38% en trombocitopenia, y 107 se publicó el primer estudio comparativo de talidomida frente a placebo en ambos brazos. Los autores concluyeron que la historia natural de la enfermedad podría ser diferente en periodos espontáneos de reversión de la anemia, que podrían justificarse por la administración de talidomida en los estudios previos no comparativos⁴.

Los efectos adversos más frecuentes en los siguientes efectos adversos en grado III-IV, atribuidos a la administración de lenalidomida, fueron: aumento de la bilirrubinemia (se descartan los casos asociados a la propia enfermedad), trombocitopenia (17%), anemia (15%), debe monitorizar el posible descenso de plaquetas y el tratamiento en caso necesario.

Las reacciones adversas relacionadas con la administración son mínimas.

El coste de lenalidomida es de 22.764 € por ciclo (a mitad de la que se usa en mieloma múltiple (25mg), y 100.000 plaquetas/mm³ (5 mg), el coste es muy similar, 256, 271 y 312 € por cápsula, respectivamente). El coste de los primeros tres ciclos de tratamiento, por tanto, sería de 22.764 €, que se duplicaría si se mantuviera tres meses más en caso de respuesta y llegaría a los 90.915€ anuales en caso de administración continua durante un año.

Aun considerando que el 22% de respuesta en anemia fuese atribuible a lenalidomida –lo cual es dudoso-, y restringiendo la administración a tres ciclos, o seis si hay respuesta, el NNT sería de 4-5, y el coste/eficacia por cada mejoría en la anemia supondría 126.236€, muy alejado del límite de 30.000-50.000€/año de vida ganado con calidad de vida 100% (QALY) que se considera como referencia.

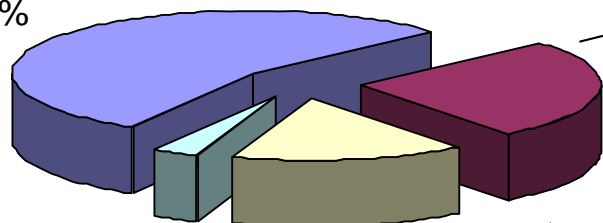
Referencias:

- Muller BA. New insights into the pathogenesis and treatment of chronic myeloid leukemias. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 121-6.
- Tefferi A, et al. Lenalidomida therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006; 108: 1150-64.
- Revista de Farmacia EMEA. Disponible en: www.ema.europa.eu [consultado el 25.04.08].
- Giovanini B, Michalek E, Leshem C, Pilla G, Pier Paolo P, Giuseppe V, et al. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled-analysis of individual patient data from five studies. *Lancet Oncology*. 2012; Dec; 13(12): 2393-7.
- Abgrat J-F, Coutaud I, Baskin J-N, Fleish M, Rossi J-F, Lucotte-Thierry L. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Hematologica* 2006; 91: 1927-1932.
- Arava-Ni C, Quintó-Carbana A, Gilis F, Thomas D, Carrasco-Yalen A, Cortes J. Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis. *Oncology* 2006; 11: 303-43.

Resultados

Recomendación final a Dirección Médica

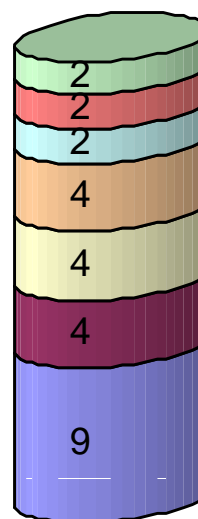
positiva
55%



negativa
3%

no
oposición
con
reservas
16%

positiva
con
condicion
es
26%



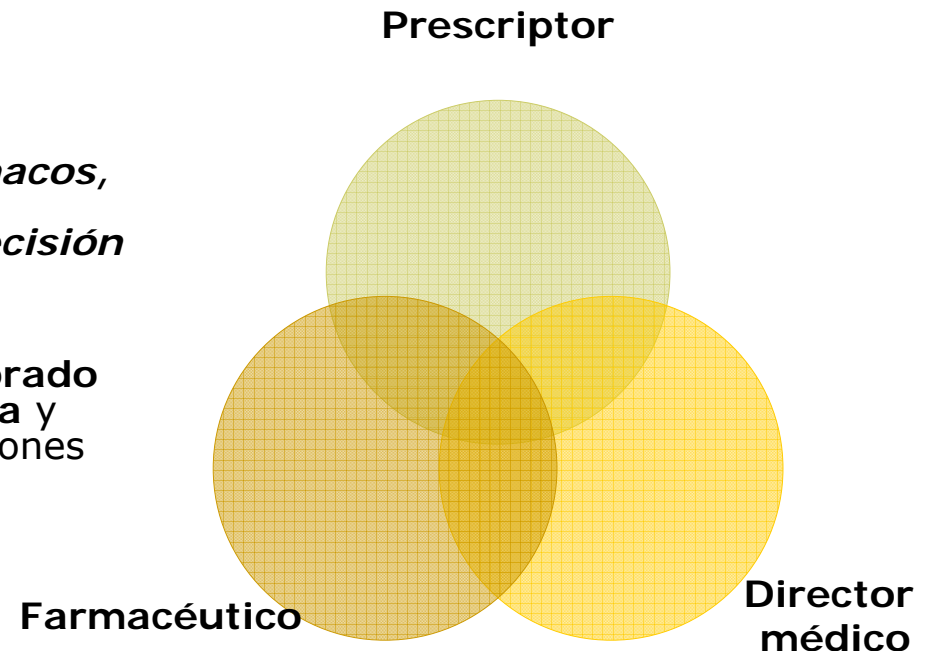
- publicar resultados
- especificaciones de seguimiento
- considerar alternativa
- cnes. de tto. (posología, tto. concomitante)
- monitorizar RAM
- informar a paciente sobre riesgos
- cnes. de retirada

Resultados

- ❑ La “no oposición con reservas” se usó en medicamentos ya ofrecidos al paciente, con balance beneficio/riesgo no desfavorable, pero eficiencia peor que alternativas. *No hubo prescripciones repetidas de estos fármacos durante el período de estudio (seguimiento medio: 239 días).*
- ❑ Las recomendaciones fueron seguidas por Dirección Médica en un 100% de los casos.
- ❑ En tres ocasiones, se hizo necesaria una reunión entre Dirección, el farmacéutico y el prescriptor para discutir el caso.
- ❑ Una vez implantada la dinámica de trabajo, un buen número de consultas se resolvieron verbalmente con el prescriptor sin llegar a cursar solicitud de tratamiento.

Conclusiones

- ❑ La sistemática usada, con la elaboración de informes específicos por el CIM, ha permitido:
 - *Gestionar de forma dinámica* los tratamientos de excepción
 - *Asesorar* a Dirección Médica para la aprobación
 - ***Racionalizar el uso de estos fármacos, facilitando la participación del farmacéutico en el proceso de decisión clínica.***
- ❑ **Dirección Médica y Gerencia han valorado muy positivamente esta labor asesora** y han apoyado totalmente las recomendaciones
- ❑ Los informes han servido para difundir **información de nuevos fármacos** al prescriptor y, en ocasiones al resto de facultativos de su especialidad.
- ❑ *Actualmente, estamos trabajando en una estandarización de las decisiones.*



... tras el RD 1015/2009

