



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real

Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: real life results

Carmen García-Muñoz, Pedro Pablo Rodríguez-Quesada, José Miguel Ferrari-Piquero

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Carmen García-Muñoz
Servicio de Farmacia, Hospital
Universitario 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n,
28045 Madrid. España.

Correo electrónico:
carmengarcia.m@hotmail.com

Recibido el 26 de julio de 2017;
aceptado el 16 de octubre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10856

Resumen

Objetivo: Analizar la efectividad y seguridad de los antineoplásicos orales (ANEOS) autorizados en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel y comparar los resultados obtenidos con los de la evidencia disponible empleada para autorizar el uso de estos fármacos.

Método: Estudio descriptivo observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes adultos que iniciaron tratamiento con ANEO en situaciones especiales durante el año 2016. Se recogieron variables demográficas, relacionadas con el tratamiento, y clínicas (supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP)). Se recogieron reacciones adversas e interacciones detectadas. Se realizó una comparación no ajustada entre los resultados de la evidencia disponible y los de los pacientes del estudio.

Resultados: Treinta y cuatro pacientes recibieron tratamiento, el 50% eran hombres, la mediana de edad fue de 58 años (38-80), y presentaron ECOG 1 el 64,7%.

La mayoría de los pacientes tratados presentaban diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado, tratados con trifluridina-tipiracil, seguidos de palbociclib en cáncer de mama, obteniendo resultados similares a los de la evidencia. La mediana de SLP fue de 2,8 meses (IC 95% 0,8-4,8) y la SG de 8 meses (IC 95% 3,4-12,5) para todos los pacientes.

El 26% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis debido a la toxicidad del tratamiento. Se encontraron 13 interacciones, que afectaron a 15 pacientes; solo dos de categoría X.

Conclusiones: La efectividad de los ANEO en situaciones especiales en nuestro centro es similar al de la evidencia disponible. El impacto en la supervivencia es bajo y los efectos adversos son comunes.

Abstract

Objective: To analyse the effectiveness and safety of oral antineoplastic drugs (ANEOS) that are authorized in special situations in a third-level hospital and to compare the results obtained with the clinical evidence used for this authorization.

Method: Descriptive observational and retrospective study. We included all adult patients who started treatment with ANEO in special situations during the year 2016. We collected demographic, treatment-related and clinical variables (overall survival (OS), progression-free survival (PFS)). Adverse reactions and detected interactions were collected. An unadjusted comparison was made between the results of the available evidence and those of the study patients.

Results: 34 patients were treated, 50% were men, the median age was 58 years (38-80) and they presented ECOG 1 in 64.7%.

Most of the treated patients were diagnosed with advanced colorectal cancer, treated with trifluridine-tipiracil, followed by palbociclib in breast cancer, obtaining results similar to those of the evidence. The median PFS was 2.8 months (95% CI 0.8-4.8) and the 8-month SG (95% CI 3.4-12.5) for all patients.

26% of patients required dose reduction because of treatment toxicity. We found 13 interactions, which affected 15 patients, only two of category X.

Conclusions: The effectiveness of ANEO in special situations in our center is similar to that of available evidence. The impact on survival is low and adverse effects are common.

PALABRAS CLAVE

Antineoplásico oral; Uso fuera de ficha técnica; Uso compasivo; Oncología; Prescripción de fármacos.

KEYWORDS

Oral antineoplastic; Off-label use; Compassionate use; Oncology; Drug prescriptions.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

En España, el acceso a medicamentos en situaciones especiales está regulado por el Real Decreto (RD) 1015/2009 de 19 de junio. Entre las situaciones contempladas en este RD se incluyen el uso compasivo de medicamentos en investigación, el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas y el acceso a medicamentos no autorizados en España. La ley establece que el uso de medicamentos en estas situaciones debe tener un carácter excepcional y suele recurrirse a él en situaciones en las que se carece de alternativas terapéuticas comercializadas en nuestro país, y en enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o que se considera que pone en peligro la vida del paciente. En el caso del uso compasivo de medicamentos en investigación y el acceso a medicamentos no autorizados en España, se requiere la autorización de la Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios previa al uso del medicamento, mientras que en el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, la autorización de uso se realiza a nivel local de acuerdo al protocolo asistencial establecido por el centro sanitario.

Se ha estimado que en todo el mundo el 20% de los fármacos prescritos se utilizan fuera de indicación autorizada, siendo más común en poblaciones específicas como son los pacientes pediátricos y oncológicos¹. Los motivos que podrían explicar el amplio uso de fármacos en situaciones especiales en oncología son la gran variedad de subtipos de cáncer, la dificultad para incluir pacientes en ensayos clínicos, la rápida difusión de resultados preliminares con fármacos y el retraso en la aprobación de nuevos fármacos por las agencias reguladoras.

En el año 2015, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) publicó una encuesta sobre el uso de medicamentos fuera de ficha técnica en oncohematología en hospitales españoles, en la que quedó patente que el factor más importante que influye en el circuito de autorización-dispensación de estos fármacos es la evidencia disponible y que habitualmente se acepta un menor nivel de evidencia en el caso de que no existan alternativas terapéuticas, así como en los tumores de baja prevalencia². Por otro lado, existe un creciente interés en valorar el beneficio clínico esperable de los fármacos empleados en oncología³ en un esfuerzo por administrar los recursos cada vez más limitados para proporcionar la terapia oncológica más eficaz y segura al mejor coste posible. Estudios recientes demuestran que un buen número de fármacos antineoplásicos autorizados en los últimos años por las agencias reguladoras no aportan un beneficio clínico notable y que no existe una relación entre el precio de los fármacos y el beneficio para la sociedad y los pacientes⁴. Por otra parte, los ensayos clínicos suelen seleccionar a los pacientes con mejor estado funcional o con características determinadas, lo que pone en duda la validez externa de los mismos.

Por tanto, es habitual que se apruebe el uso de fármacos en situaciones especiales en oncología basándose en evidencia limitada o asumiendo elevados costes, generando la necesidad de conocer los resultados en la práctica clínica del uso de estos fármacos.

El objetivo de este estudio es analizar la efectividad y la seguridad de los antineoplásicos orales (ANEOS) autorizados en situaciones especiales en pacientes oncológicos en un hospital de tercer nivel y comparar los resultados obtenidos con los de la evidencia disponible que fue empleada para autorizar el uso de estos fármacos.

Métodos

Estudio descriptivo observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes adultos del Servicio de Oncología Médica que iniciaron tratamiento con ANEO en situaciones especiales durante el año 2016. Se siguió a los pacientes hasta junio de 2017. El tiempo de seguimiento de los pacientes se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte o el fin de seguimiento.

Los pacientes tratados, la indicación y el fármaco se obtuvieron de la base de datos de medicamentos en situaciones especiales del Centro de Información de Medicamentos del Servicio de Farmacia. Las variables clínicas se obtuvieron de la historia clínica electrónica del hospital (HP-HCIS®) y la dosis y la duración del tratamiento se obtuvo del programa de dispensación a pacientes externos FARHOS®.

Las variables independientes recogidas fueron demográficas (edad, sexo, estado funcional del paciente); relacionadas con el tratamiento (in-

dicación, número de líneas de tratamiento previas, fecha de inicio, dosis, pauta, cambio de dosis o pauta, motivo del cambio, presencia de interacciones farmacológicas, categoría de la interacción, fecha de fin de tratamiento; y clínicas (fecha de progresión de la enfermedad, fecha de muerte). Las variables dependientes fueron la supervivencia y la toxicidad del tratamiento. La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento en situación especial hasta la muerte por cualquier causa o último contacto con el paciente.

La supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento en situación especial hasta la progresión de la enfermedad.

La toxicidad fue clasificada en categorías de acuerdo a la fisiopatología, anatomía y severidad usando la terminología *Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0* (CTCAE)⁵. Únicamente se recogieron las reacciones adversas que provocaron la modificación de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Se recogieron las interacciones detectadas entre los ANEO y el resto de medicación domiciliar desde la consulta de Atención Farmacéutica y se clasificaron de acuerdo a las categorías de Lexicomp® en función de la gravedad de la interacción (A= no existe interacción, B= no se necesita ninguna acción, C= controlar tratamiento, D= considerar modificación del tratamiento, X=evitar combinación).

En nuestro centro, todos los usos en situaciones especiales requieren el visto bueno de la Dirección Médica del hospital previa a la instauración del tratamiento en el paciente. Pese a que la autorización de un tratamiento en uso compasivo en investigación es competencia de la AEMPS, la solicitud del fármaco se realiza siempre con el visto bueno de la Dirección Médica del hospital, de acuerdo con el RD 1015/2009. Previa a la toma de una decisión respecto a un uso en situaciones especiales, la Dirección Médica del hospital consulta al Servicio de Farmacia sobre la evidencia de uso del tratamiento en esa situación especial. El farmacéutico del Centro de Información de Medicamentos realiza un informe en el que se tiene en cuenta la eficacia, seguridad y coste del tratamiento en esta situación.

La evidencia de uso en situaciones especiales con los fármacos de estudio en las patologías solicitadas se obtuvo de la búsqueda bibliográfica en Pubmed.

Se realizó una comparación no ajustada entre los resultados de la evidencia disponible y los resultados en los pacientes del estudio.

Para las variables cuantitativas se calculó la mediana y el rango, en las variables cualitativas se calculó la distribución de frecuencias. En las variables de supervivencia se realizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el análisis estadístico se empleó el programa IBM SPSS Statistics® versión 20.

Resultados

Durante el año 2016 se solicitó tratamiento con ANEO en situaciones especiales para 44 pacientes, de los cuales 10 (22,7%) no llegaron a recibir el tratamiento por progresión de la enfermedad y paso a cuidados paliativos (n= 5), traslado a otro hospital (n= 2), inclusión en ensayo clínico (n= 1) o fallecimiento (n= 2). De los 34 pacientes que recibieron tratamiento, el 50% eran hombres, la mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 58 años (38-80) y la mayoría de los pacientes presentaban ECOG 1 (64,7%).

La distribución de los tratamientos y las patologías, así como las características de los pacientes se muestran en la tabla 1.

La mayoría de los pacientes tratados presentaban diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado con progresión a múltiples líneas, siendo tratados con trifluridina-tipiracil.

Respecto al tipo de situación especial, de los nueve tratamientos solicitados, cinco eran usos compasivos, lo que suponía que aún no estaban comercializados en España y podían adquirirse a través del portal de Uso de Medicamentos en Situaciones Especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para las indicaciones autorizadas en otros países por las agencias reguladoras.

El resto de medicamentos estaban comercializados en España, pero se emplearon para una indicación no incluida en su ficha técnica.

Respecto a la efectividad de los tratamientos, en la tabla 2 se muestran los resultados de supervivencia en nuestros pacientes, comparados con la evidencia publicada y evaluada para la autorización del tratamiento⁶⁻¹⁴.

Tabla 1. Tratamientos y patologías tratadas en situaciones especiales. Características de los pacientes.

Fármaco	Indicación	Número de pacientes y sexo		Mediana de edad (años) y rango	Estado funcional y número de pacientes	Mediana de número de líneas previas de tratamiento (rango)	Tiempo (años) desde diagnóstico a inicio del tratamiento (rango)	Tipo de uso en situaciones especiales
		Mujer	Hombre					
Cabozantinib	Cáncer renal avanzado	1	1	51 (45-61)	ECOG 1 (2)	3,5 (3-4)	8,8 (1,8-15,8)	Uso compasivo
Cobimetinib	Melanoma avanzado o metastásico	1	1	54 (52-56)	ECOG 0 (1) ECOG 1 (1)	0	1,6 (1,2-2,1)	Uso compasivo
Crizotinib	Adenocarcinoma de pulmón ROS-1 (+)	0	2	53	ECOG 1 (2)	0,5 (0-1)	4 (1-7)	Uso fuera de ficha técnica
Nintedanib	Cáncer de pulmón no microcítico metastásico	1	2	58 (52-71)	ECOG 1 (3)	2 (1-2)	1 (0-2)	Uso compasivo (comercializado en España para otra indicación)
Palbociclib	Cáncer de mama metastásico RH(+) HER-2(-)	7	-	57 (42-66)	ECOG 0 (2) ECOG 1 (4) ECOG 3 (1)	6 (4-18)	7 (3-24)	Uso compasivo
Pazopanib	Tumor del estroma gastrointestinal	1	0	51	ECOG 1	3	1	Uso fuera de ficha técnica
Regorafenib	Hepatocarcinoma	0	2	55 (53-58)	ECOG 0 (1) ECOG 1 (1)	1	4,5 (4-5)	Uso fuera de ficha técnica
Sunitinib	Carcinoma tímico	0	1	45	ECOG 0	12	9	Uso fuera de ficha técnica
TAS-102 (trifluridina-tipiracil)	Cáncer colorectal metastásico	8	6	60,5 (38-80)	ECOG 0 (6) ECOG 1 (8)	3,5 (2-5)	3 (1-14)	Uso compasivo

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabla 2. Resultados de eficacia obtenidos en los ensayos clínicos y resultados obtenidos en nuestra experiencia en el hospital. Fecha de análisis junio 2017.

Medicamento	Patología	Mediana tiempo de seguimiento pacientes en hospital (meses)	Ensayos clínicos		Tipo de ensayo clínico en el que se basó la autorización	Hospital	
			Mediana SLP (meses)	Mediana SG (meses)		Mediana SLP (meses)	Mediana SG (meses)
TAS-102 (trifluridina-tipiracil) (N=14)	Cáncer colorrectal metastásico	9,1	2,0 (IC 95% 1,9-2,1)	7,1 (IC 95% 6,5-7,8)	EC Fase III, doble ciego, aleatorizado	1,8 (IC 95% 1,7-2,0)	7,0 (IC 95% 5,3-8,6)
Palbociclib (N=7)	Cáncer de mama metastático RH+ y HER2-	11,4	9,5 (IC 95% 9,2-11,0)	-	EC Fase III, doble ciego, aleatorizado	9,1 (IC 95% 0-19,6)	14 (IC 95% 7,5-20,0)
Cabozantinib (N=2)	Cáncer renal avanzado	14	7,4 (IC 95% 5,6-9,1)	21,4 (IC 95% 18,7-NE)	EC Fase III, abierto, aleatorizado	-	-
Cobimetinib (N=2)	Melanoma avanzado o metastásico	8	12,3 (IC 95% 9,5-13,4)	22,3 (IC 95% 20,3-NE)	EC Fase III, doble ciego, aleatorizado	7,1 (IC 95% 0-16,3)	8,5 (IC 95% 0,8-16,1)
Crizotinib (N=2)	Adenocarcinoma de pulmón ROS-1 +	10	19,2 (IC 95% 14,4-NE)	-	Estudio de expansión del EC fase I, cohorte de 50 pacientes	2,0 (IC 95% 0-4,0)	5,5 (IC 95% 0-11,7)
Nintedanib (N=3)	Cáncer de pulmón no microcítico metastásico	11,4	3,4 (IC 95% 2,9-3,9)	10,9 (IC 95% 8,5-12,6)	EC Fase III, doble ciego, aleatorizado	4,4 (IC 95% 2,9-5,9)	5,0 (IC 95% 3,4-6,6)
Regorafenib (N=2)	Hepatocarcinoma	14	3,1 (IC 95% 2,8-4,2)	10,6 (IC 95% 9,1-12,1)	EC Fase III, doble ciego, aleatorizado	-	-
Sunitinib (N=1)	Carcinoma tímico	16,2	7,2 (IC 95% 3,4-15,2)	-	EC Fase II, abierto	6,0	-
Pazopanib (N=1)	Tumor del estroma gastrointestinal	14,5	3,4 (IC 95% 2,4-5,6)	17,8 (IC 95% 8,4-21,9)	EC Fase II, aleatorizado, abierto	3,0	5,0

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; EC: ensayo clínico; NE: no alcanzado.

La supervivencia obtenida con trifluridina-tipiracil, tanto en SLP como SG, es muy similar en nuestra experiencia comparada con la del ensayo clínico. En el caso de palbociclib, la SLP también es similar a la de los ensayos clínicos, no pudiéndose comparar la SG al no disponer todavía de datos maduros.

En el caso de cabozantinib, los pacientes aún no han progresado después de una mediana de 14 meses de seguimiento, por lo que aún no pueden realizarse comparaciones.

Con crizotinib se han obtenido resultados muy dispares con los del estudio de cohortes publicado, a pesar de tratarse de pacientes jóvenes y con buen estado funcional, uno de ellos en primera línea de tratamiento. Uno de ellos falleció a la semana de iniciar el tratamiento y el otro progresó a los 4 meses, recibiendo tratamiento con lorlatinib actualmente.

Respecto a los pacientes tratados con cobimetinib, uno de ellos progresó pasando a inmunoterapia con nivolumab y el otro continúa tratamiento combinado con vemurafenib.

De los pacientes con nintedanib, dos continúan tratamiento y otro falleció, siendo los datos aún inmaduros para poder estimar comparaciones.

Si analizamos los resultados en conjunto para el total de los pacientes, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) obtenida en nuestros pacientes es de 2,8 meses (IC 95% 0,8-4,8) y la mediana de supervivencia global (SG) de 8 meses (IC 95% 3,4-12,5).

Respecto a la seguridad del tratamiento, el 26% de los pacientes (nueve en total) requirieron reducción de dosis debido a toxicidad del tratamiento, asociados a cinco medicamentos (cabozantinib, nintedanib, sunitinib, regorafenib y trifluridina-tipiracil). Regorafenib es el fármaco que más reacciones adversas provocó. La reacción adversa más observada fue la astenia (33%) seguido del síndrome mano-pie (22%). Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis se muestran en la tabla 3. En ningún caso se suspendió un tratamiento debido a efectos adversos.

Se encontraron trece interacciones, que afectaron a 15 pacientes (44,4% del total) de las que solo dos fueron categoría X (evitar): palbociclib-metamizol (en dos pacientes, 5,8%), cobimetinib-carbamazepina (1 paciente 2,9%) y dos categoría D (considerar modificación de tratamiento): cobimetinib-bromazepam y pazopanib-escitalopram (un paciente cada una). El resto de interacciones fueron de categoría C (7 interacciones en 8 pacientes) y de categoría B (dos interacciones en dos pacientes).

En el caso de las interacciones con categoría X, se recomendó sustituir metamizol por otro analgésico que no interactuaba con palbociclib y en el paciente en tratamiento con cobimetinib, se recomendó seguimiento estrecho de los niveles de carbamazepina en sangre, al ser un tratamiento necesario para las crisis epilépticas.

Discusión

Teniendo en cuenta el número de pacientes para los que se solicitó un tratamiento en situaciones especiales, y los que finalmente recibieron el tratamiento, vemos que el 22% de los mismos no llegaron a recibirlo debido en la mayoría de los casos al paso a cuidados paliativos o fallecimiento. Esto indica que gran parte de los pacientes para los que se solicita tratamiento se encuentran en el final de la vida o en un contexto paliativo.

Sin embargo, en líneas generales, los pacientes que recibieron tratamiento con ANEO en situaciones especiales fueron pacientes jóvenes y la mayoría con buen estado funcional.

Si analizamos en global los datos de supervivencia, la mediana de supervivencia libre de progresión casi alcanzó los 3 meses, mientras que la supervivencia global fue de 8 meses. Esto nos proporciona una idea de la supervivencia esperable en pacientes que recibieron tratamiento en un contexto de enfermedad avanzada como el de nuestros pacientes, aunque estos resultados deben interpretarse con precaución debido a la heterogeneidad de las patologías. Nuestros resultados de supervivencia se aproximan al de otros estudios españoles de uso de fármacos en situaciones especiales en oncología¹⁵, como el de Arroyo Álvarez, donde se obtuvo una supervivencia libre de progresión de 5 meses y una supervivencia global de 11 meses.

La principal limitación de este estudio es el corto periodo de seguimiento de los pacientes, que hace que parte de los datos aún sean inmaduros para el análisis, especialmente en los casos en los que se han descrito supervivencias más largas, como cobimetinib asociado a vemurafenib, o palbociclib. Otra limitación es que se ha realizado una comparación no ajustada de los resultados de los ensayos clínicos con los obtenidos en nuestros pacientes, por lo que debe interpretarse con precaución.

Trifluridina-tipiracil, es el fármaco del que más pacientes en situaciones especiales se han tratado, habiéndose producido ya la mayoría de los eventos en nuestros pacientes, con medianas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global similar al de los ensayos clínicos. Se confirma, por tanto, en nuestros pacientes que se trata de un tratamiento con ganancias en supervivencia muy marginales, en pacientes con cáncer colorrectal muy pretratados.

Tal y como se ha descrito en otros trabajos, la astenia es el efecto adverso más observado y regorafenib fue el fármaco con el que se observaron más efectos adversos.

Como se describe en el informe de la SEFH sobre el uso de anti-neoplásicos fuera de ficha técnica², la escasa prevalencia de algunos tumores, o bien la falta de alternativas, hace que se autoricen tratamientos con un nivel de evidencia sobre su eficacia muy bajo. En países como Italia la financiación de los tratamientos oncológicos fuera de ficha técnica en algunos casos depende de los resultados obtenidos en vida real con la terapia, especialmente cuando se carece de evidencia previa a su uso⁶, siguiendo un esquema de pago de resultados individualizado por paciente.

El seguimiento de los resultados de los tratamientos autorizados en situaciones especiales en nuestro centro es fundamental, pues los resultados en la práctica clínica deben emplearse para valorar la autorización de futuros tratamientos en el hospital. Asimismo, la implantación de una consulta de Atención Farmacéutica a pacientes de oncología en nuestro centro, ha permitido realizar el seguimiento de la efectividad y de la seguridad del tratamiento de forma estrecha en el paciente, evitando prolongar tratamientos inefectivos o inseguros y optimizando los recursos disponibles.

La efectividad de los tratamientos oncológicos orales en situaciones especiales en nuestro centro es similar al de la evidencia disponible en los ensayos clínicos. El impacto en la supervivencia es bajo y los efectos adversos son comunes. Es fundamental que el Servicio de Farmacia participe en

Tabla 3. Fármacos que requirieron reducción de dosis por reacciones adversas, descripción y frecuencia de las mismas.

Fármaco	Número de pacientes que requirieron reducción de dosis	Reacción adversa y número de pacientes
Cabozantinib (N=2)	2	Diarrea tóxica G 2(1) Síndrome mano-pie G1 y astenia G2 (1)
Nintedanib (N=3)	1	Astenia y diarrea grado 1, náuseas, úlceras orales
Regorafenib (N=2)	2	Síndrome mano-pie G2-3 (1), disnea G1 (1), náuseas G1 (1), anorexia G1 (2), disfonía G1 (1) mucositis G1 (1), xerostomía G1 (1)
Sunitinib (N=1)	1	Astenia G2, mucositis
TAS-102 (trifluridina-tipiracil) (N=14)	3	Neutropenia febril G4 (1) Neutropenia afebril G2 (2)

G: Grado.

la autorización, seguimiento farmacoterapéutico del paciente y seguimiento de los resultados con estas terapias, que deberán ser empleados para la toma de decisiones futuras.

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Bibliografía

- Lerose R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):505-12.
- González-Haba Peña E, Agustín Ferrández MJ, Mangues Bafalluy I, Alfredo López N, Fraga Fuentes MD, Marín Gil R, *et al*. Off-label use of oncology drugs: national survey results. *Farm Hosp*. 2015;39(5):275-87.
- Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C *et al*. A standardized, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26(8):1547-73.
- Vivot A, Jacot J, Zeitoun J-D, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1111-6.
- Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)v4.0 [página web]. USA: Nacional Cancer Institute; 2016 [14/11/2016;15/7/2017]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, García-Carbonero R, Mizunuma N *et al*. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-19.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N *et al*. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39.
- Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M *et al*. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):143-55.
- Shaw AT, Ou S-HI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R *et al*. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963-71.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M *et al*. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
- Thomas A, Rajan A, Berman A, Tomita Y, Brzezniak C, Lee M-J *et al*. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):177-86.
- Mir O, Cropet C, Toulmonde M, Cesne AL, Molimard M, Bompas E *et al*. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):632-41.
- Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, *et al*. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10064):56-66.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI *et al*. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):917-27.
- Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez L, Rodríguez Mateos ME, Martínez Bautista MJ, Benítez Rodríguez E, Baena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. *Farm Hosp*. 2017;41(3):382-90.
- Messori A, Fadda V, Trippoli S. A uniform procedure for reimbursing the off-label use of antineoplastic drugs according to the value-for-money approach. *J Chemother Florence Italy*. 2011;23(2):67-70.

Aportación a la literatura científica

En este estudio se presentan datos de efectividad y seguridad de fármacos antineoplásicos orales usados en situaciones especiales y se comparan con los resultados de la evidencia que se empleó para su autorización.

Los resultados obtenidos implican solicitud de tratamientos en contextos paliativos, con escaso impacto en la supervivencia y alta frecuencia de efectos adversos. Esta información puede servir para ayudar a la toma de decisiones en este escenario en el futuro.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: real life results

Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados en la vida real

Carmen García-Muñoz, Pedro Pablo Rodríguez-Quesada, José Miguel Ferrari-Piquero

Pharmacy Service, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Spain.

Author of correspondence

Carmen García-Muñoz
Servicio de Farmacia, Hospital
Universitario 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n,
28045. Madrid. España.

Correo electrónico:
carmengarcia.m@hotmail.com

Recibido el 26 de julio de 2017;
aceptado el 16 de octubre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10856

Abstract

Objective: To analyse the effectiveness and safety of oral antineoplastic drugs (ANEOS) that are authorized in special situations in a third-level hospital and to compare the results obtained with the clinical evidence used for this authorization.

Method: Descriptive observational and retrospective study. We included all adult patients who started treatment with ANEO in special situations during the year 2016. We collected demographic, treatment-related and clinical variables (overall survival (OS), progression-free survival (PFS)). Adverse reactions and detected interactions were collected. An unadjusted comparison was made between the results of the available evidence and those of the study patients.

Results: 34 patients were treated, 50% were men, the median age was 58 years (38-80) and they presented ECOG 1 in 64.7%.

Most of the treated patients were diagnosed with advanced colorectal cancer, treated with trifluridine-tipiracil, followed by palbociclib in breast cancer, obtaining results similar to those of the evidence. The median PFS was 2.8 months (95% CI 0.8-4.8) and the 8-month SG (95% CI 3.4-12.5) for all patients.

26% of patients required dose reduction because of treatment toxicity. We found 13 interactions, which affected 15 patients, only two of category X.

Conclusions: The effectiveness of ANEO in special situations in our center is similar to that of available evidence. The impact on survival is low and adverse effects are common.

Resumen

Objetivo: Analizar la efectividad y seguridad de los antineoplásicos orales (ANEOS) autorizados en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel y comparar los resultados obtenidos con los de la evidencia disponible empleada para autorizar el uso de estos fármacos.

Método: Estudio descriptivo observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes adultos que iniciaron tratamiento con ANEO en situaciones especiales durante el año 2016. Se recogieron variables demográficas, relacionadas con el tratamiento, y clínicas (supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP)). Se recogieron reacciones adversas e interacciones detectadas. Se realizó una comparación no ajustada entre los resultados de la evidencia disponible y los de los pacientes del estudio.

Resultados: Treinta y cuatro pacientes recibieron tratamiento, el 50% eran hombres, la mediana de edad fue de 58 años (38-80), y presentaron ECOG 1 el 64,7%.

La mayoría de los pacientes tratados presentaban diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado, tratados con trifluridina-tipiracil, seguidos de palbociclib en cáncer de mama, obteniendo resultados similares a los de la evidencia. La mediana de SLP fue de 2,8 meses (IC 95% 0,8-4,8) y la SG de 8 meses (IC 95% 3,4-12,5) para todos los pacientes.

El 26% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis debido a la toxicidad del tratamiento. Se encontraron 13 interacciones, que afectaron a 15 pacientes; solo dos de categoría X.

Conclusiones: La efectividad de los ANEO en situaciones especiales en nuestro centro es similar al de la evidencia disponible. El impacto en la supervivencia es bajo y los efectos adversos son comunes.

KEYWORDS

Oral antineoplastic; Off-label use; Compassionate use; Oncology; Drug prescriptions.

PALABRAS CLAVE

Antineoplásico oral; Uso fuera de ficha técnica; Uso compasivo; Oncología; Prescripción de fármacos.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

In Spain, access to medicines in special situations (off-label use) is regulated by Royal Decree (RD) 1015/2009 dated June 19. Situations that come under this RD include the compassionate use of drugs under research, the use of medicines in situations other than authorized ones, and access to medicines not licensed in Spain. The RD states that off-label use must be exceptional, that it is typically a last resort in situations for which there is no therapeutic alternative available in Spain, and in chronic or severely debilitating diseases or those considered to threaten the life of the patient. The compassionate use of drugs under research and access to unlicensed medicines in Spain requires prior approval by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS), whereas the use of medicines under situations other than authorized ones requires local approval according to the protocol established by each hospital.

Worldwide, some 20% of drugs are used off-label, and this percentage is higher in specific populations such as pediatric and oncological patients¹. Reasons for the frequent off-label use of drugs in oncology patients include the wide variety of cancer subtypes, difficulties in enrolling patients in clinical trials, the rapid diffusion of the preliminary results of drug trials, and delays in the approval of new drugs by regulatory agencies.

In 2015, the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) published a survey on the use of off-label drugs for oncohematology patients in Spanish hospitals. The survey clearly showed that the main factor influencing the authorization-prescription process of these drugs is the available evidence. However, a lower level of evidence is usually accepted in cases in which there are no therapeutic alternatives, or in patients with low-prevalence tumors². There is growing interest in assessing the anticipated clinical benefit of anticancer drugs³ driven by the need to optimize increasingly limited resources and provide the safest and most effective cancer therapy at the lowest possible cost. A recent study showed that a large number of anticancer drugs authorized in recent years by regulatory agencies did not provide clear clinical benefit, and that there was no relationship between the price of these drugs and their benefit to patients and society⁴. In addition, clinical trials typically select patients with better functional status or with specific characteristics, which calls into question their external validity.

The off-label use of drugs in oncology patients is typically based on limited evidence or on the acceptance of high costs, and thus a better understanding is required of the effects of these drugs in clinical practice.

The objective of this study was to assess the effectiveness and safety of the off-label use of oral anticancer drugs (ANEQ) for cancer patients in a tertiary hospital, and to compare the results with the available evidence used to authorize the prescription of these drugs.

Method

Descriptive, observational, retrospective study. The study included all adult patients attending the Medical Oncology Service who began treatment with off-label ANEQ in 2016. Patients were followed up until June 2017. Patient follow-up time was defined as the time from start of treatment to death or to the end of follow-up.

Data on the patients treated, indications, and prescribed drugs were obtained from the database of drugs in special situations recorded by the drug information center of the pharmacy department. Clinical variables were obtained from the electronic medical records (HP-HCIS®) of the hospital, and doses and duration of treatments were obtained using FARHOS® outpatient assisted prescription software.

Independent variables were demographic (age, sex, functional status of the patient), treatment-related (indications, number of previous treatment lines, treatment start date, dose, schedule, change of dose or protocol, reason for change, presence of drug-drug interactions, interaction category, treatment end date), and clinical (date of disease progression, date of death). Dependent variables were survival and treatment toxicity. Overall survival (OS) was defined as the time from the start of treatment in a special situation to all-cause death or last contact with the patient.

Progression-free survival (PFS) was defined as the time from the start of treatment in a special situation to disease progression.

Toxicity was classified into several categories according to pathophysiology, anatomy, and severity using the Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 (CTCAE)⁵. The only adverse reactions recorded were those that caused dose modification or treatment discontinuation.

Detected interactions between ANEQ and other home medications were obtained from the pharmaceutical care service and classified according to the categories defined by Lexicomp® based on the severity of the interaction (A = no known interaction, B = no action needed, C = monitor therapy, D = consider therapy modification, X = avoid combination).

In our hospital, all off-label use of drugs needs the approval of the medical management team before the start of treatment. Although authorization for the compassionate use of a drug under research is the responsibility of the AEMPS, the request for the drug is always made with the approval of the medical management team in compliance with RD 1015/2009. Before authorizing the off-label use of a drug, the medical management team hospital liaises with the pharmacy department regarding the available evidence on its use in this special situation. The pharmacist at the drug information center provides a report on the efficacy, safety, and cost of treatment in this situation.

Evidence on the use of the requested drugs in special situations was obtained from a literature search of PubMed.

An unadjusted comparison was made between the results of the available evidence and the results of the study participants.

We calculated the median and range of the quantitative variables and the frequency distribution of the qualitative variables. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze survival variables. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics® software package version 20.

Results

During 2016, treatment with off-label ANEQ was requested for 44 patients, of whom 10 (22.7%) did not receive treatment due to disease progression and transfer to palliative care (n = 5), change of hospital (n = 2), enrollment in a clinical trial (n = 1), or death (n = 2). Of the 34 patients who received treatment, 50% were male and median age at start of treatment was 58 years (range, 38-80 years). The majority of the patients had grade 1 performance status as assessed using the Eastern Cooperative Oncology Group scale.

Table 1 shows the distribution of treatments and pathologies, as well as the characteristics of the patients.

Most of the treated patients had a diagnosis of advanced colorectal cancer and had received multiple treatment lines. At the time of the study they were receiving combination therapy with trifluridine-tipiracil.

Regarding the type of special situation, 5 of the 9 drugs requested were for compassionate use. These drugs are not yet marketed in Spain but can be purchased through the Use of Medications in Special Situations portal of the AEMPS for indications authorized in other countries by their regulatory agencies.

The other drugs used are marketed in Spain, but were used for an indication not included in their Summary of Product Characteristics.

Regarding the effectiveness of the treatments, Table 2 shows survival results compared with the clinical evidence used for the authorization of treatment⁶⁻¹⁴.

The PFS and OS rates obtained with trifluridine-tipiracil were similar in our study and in clinical trials. In the case of palbociclib, the PFS rate in our study was also similar to that in clinical trials; however, the OS rates cannot yet be compared because the data are still immature.

In the case of treatment with cabozantinib, there had been no change in PFS after a median of 14 months of follow-up, so comparisons cannot yet be made.

There were marked differences between the results of crizotinib use in our study and those of published cohort studies, even though the 2 patients receiving this drug in our study were relatively young and with good functional status, one of whom was receiving first-line treatment. One patient died within a week of starting treatment, and the disease

Table 1. Treatments and Diseases Treated in Special Situations. Characteristics of the Patients.

Drug	Indication	Number of patients by sex		Median age (y) and range	Functional status and number of patients	Median number of previous lines of treatment (range)	Time (y) from diagnosis to start of treatment (range)	Type of use in special situations
		Women	Men					
Cabozantinib	Advanced kidney cancer	1	1	51 (45-61)	ECOG 1 (2)	3.5 (3-4)	8.8 (1.8-15.8)	Compassionate use
Cobimetinib	Advanced or metastatic melanoma	1	1	54 (52-56)	ECOG 0 (1) ECOG 1 (1)	0	1.6 (1.2-2.1)	Compassionate use
Crizotinib	Adenocarcinoma of the lung ROS-1 (+)	0	2	53	ECOG 1 (2)	0.5 (0-1)	4 (1-7)	Off-label use
Nintedanib	Metastatic non-small cell lung cancer	1	2	58 (52-71)	ECOG 1 (3)	2 (1-2)	1 (0-2)	Compassionate use (marketed in Spain for another indication)
Palbociclib	Metastatic breast cancer RH (+) HER-2 (-)	7	-	57 (42-66)	ECOG 0 (2) ECOG 1 (4) ECOG 3 (1)	6 (4-18)	7 (3-24)	Compassionate use
Pazopanib	Gastrointestinal stromal tumor	1	0	51	ECOG 1	3	1	Off-label use
Regorafenib	Hepatocellular carcinoma	0	2	55 (53-58)	ECOG 0 (1) ECOG 1 (1)	1	4.5 (4-5)	Off-label use
Sunitinib	Thymic carcinoma	0	1	45	ECOG 0	12	9	Off-label use
TAS-102 (trifluridine-tipiracil)	Metastatic colorectal cancer	8	6	60.5 (38-80)	ECOG 0 (6) ECOG 1 (8)	3.5 (2-5)	3 (1-14)	Compassionate use

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 2. Efficacy Results Obtained in Clinical Trials and Those Obtained in our Experience at the Hospital.

Date of Analysis, June 2017.

Drug	Disease	Median follow-up time of patients in hospital (mo)	Clinical trials		Type of clinical trial on which the authorization was based	Hospital	
			Median PFS (mo)	Median OS (mo)		Median PFS (mo)	Median OS (mo)
TAS-102 (trifluridine-tipiracil) (N = 14)	Metastatic colorectal cancer	9.1	2.0 (95% CI, 1.9-2.1)	7.1 (95% CI, 6.5-7.8)	CT Phase III, double-blind, randomized	1.8 (95% CI, 1.7-2.0)	7.0 (95% CI, 5.3-8.6)
Palbociclib (N = 7)	Metastatic breast cancer RH+ and HER2-	11.4	9.5 (95% CI, 9.2-11.0)	-	CT Phase III, double-blind, randomized	9.1 (95% CI, 0-19.6)	14 (95% CI, 7.5-20.0)
Cabozantinib (N = 2)	Advanced kidney cancer	14	7.4 (95% CI, 5.6-9.1)	21.4 (95% CI, 18.7-NR)	CT Phase III, open, randomized	-	-
Cobimetinib (N = 2)	Advanced or metastatic melanoma	8	12.3 (95% CI, 9.5-13.4)	22.3 (95% CI, 20.3-NE)	CT Phase III, double-blind, randomized	7.1 (95% CI, 0-16.3)	8.5 (95% CI, 0.8-16.1)
Crizotinib (N = 2)	Adenocarcinoma of the lung ROS-1+	10	19.2 (95% CI, 14.4-NR)	-	CT phase I expansion study, cohort of 50 patients	2.0 (95% CI, 0-4.0)	5.5 (95% CI, 0-11.7)
Nintedanib (N = 3)	Metastatic non-small cell lung cancer	11.4	3.4 (95% CI, 2.9-3.9)	10.9 (95% CI, 8.5-12.6)	CT Phase III, double-blind, randomized	4.4 (95% CI, 2.9-5.9)	5.0 (95% CI, 3.4-6.6)
Regorafenib (N = 2)	Hepatocellular carcinoma	14	3.1 (95% CI, 2.8-4.2)	10.6 (95% CI, 9.1-12.1)	CT Phase III, double-blind, randomized	-	-
Sunitinib (N = 1)	Thymic carcinoma	16.2	7.2 (95% CI, 3.4-15.2)	-	CT Phase II, open	6.0	-
Pazopanib (N = 1)	Gastrointestinal stromal tumor	14.5	3.4 (95% CI, 2.4-5.6)	17.8 (95% CI, 8.4-21.9)	CT Phase II, randomized, open	3.0	5.0

CT, clinical trial; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

progressed after 4 months in the other patient, who is currently under treatment with lorlatinib.

Of the 2 patients treated with cobimetinib, 1 was changed to immunotherapy with nivolumab, and the other continued treatment combined with vemurafenib.

Of the 3 patients treated nintedanib, 2 continued treatment and the other died. Comparisons cannot be made because the data are still immature.

For all patients, median PFS was 2.8 months (95% confidence interval [CI], 0.8-4.8) and median OS was 8 months (95% CI, 3.4-12.5).

Regarding treatment safety, 26% of the patients (n = 9) required dose reduction due to treatment toxicity associated with 5 of the drugs (cabozantinib, nintedanib, sunitinib, regorafenib, and trifluridine-tipiracil). Regorafenib was associated with the majority of adverse reactions. The most common of these was asthenia (33%) followed by hand-foot syndrome (22%). Table 3 shows the adverse reactions requiring dose reductions. No treatment was discontinued because of its adverse effects.

We observed 13 drug-drug interactions, which affected 15 patients (44.4% of the total). Only 2 interactions were category X (avoid combination): these were palbociclib-metamizole (in 2 patients, 5.8%) and cobimetinib-carbamazepine (1 patient, 2.9%). Two interactions were category D (consider therapy modification): cobimetinib-bromazepam (1 patient) and pazopanib-escitalopram (1 patient). The remaining drug-drug interactions were category C (7 interactions in 8 patients) and category B (2 interactions in 2 patients).

In the case of category X interactions, it was recommended to replace metamizole with another analgesic that did not interact with palbociclib. In the patient receiving cobimetinib-carbamazepine, close monitoring of blood carbamazepine levels was recommended because the drug was needed to control epileptic seizures.

Discussion

A comparison of the number of patients for whom treatment in special situations was requested and the number who received treatment shows that 22% did not start the treatment, which was generally due to transfer to palliative care or death. Thus, a large percentage of these patients were at end of life or receiving palliative care.

However, in general, the patients receiving off-label ANEO were young and most of them had good functional status.

Median PFS was almost 3 months, whereas OS was 8 months. These results are indicative of anticipated survival times in patients with advanced disease who receive treatment, like the study patients, although these results should be interpreted with caution due to the heterogeneity of the diseases. The survival results are similar to those of other Spanish studies on the off-label use of drugs in oncology¹⁵, such as the study conducted by Arroyo Alvarez *et al.*, which reported a median PFS of 5 months and a median OS of 11 months.

The main limitation of the present study is the short follow-up period; thus, some of the data are still too immature for their analysis, especially in cases in which longer survival times have been described, such as those observed with cobimetinib associated with vemurafenib or palbociclib. Another

limitation is that the comparison of the results obtained from clinical trials and those obtained in our study was not adjusted and should be interpreted with caution.

In our study, trifluridine-tipiracil was the most commonly used off-label drug, and was associated with the greatest number of adverse events in our patients, with a median PFS and median OS similar to those of clinical trials. Thus, the data show that this treatment provides very marginal survival gains in patients with heavily pretreated colorectal cancer.

As described in other studies, asthenia was the most common adverse event, and regorafenib was associated with the greatest range of adverse events.

As noted in the SEFH report on the off-label use of anticancer drugs², the low prevalence of some tumors or the lack of alternatives can lead to the authorization of treatments with a very low level of evidence on their effectiveness. In countries such as Italy, the reimbursement of off-label anticancer drugs in some cases depends on the results of therapy in real life, especially when there is a lack of evidence prior to its use¹⁶, following an individualized payment-by-results approach for each patient.

Follow-up of the results of off-label drug use in our hospital is vitally important because the results of their use in clinical practice should be used to assess the authorization of future treatments at the hospital. Likewise, the implementation of a pharmaceutical care service for cancer patients at our hospital has allowed us to closely monitor the effectiveness and safety of such treatments in each patient, thus preventing the prolongation of ineffective or unsafe treatments and allowing us to optimize the available resources.

The effectiveness of off-label ANEO in our hospital is similar to the evidence available from clinical trials. Their impact on survival is limited and adverse effects are common. The pharmacy department should participate in the authorization process, pharmacotherapy follow-up of the patient, and follow-up of the results of these therapies. This information should be taken into account in future decision making.

Funding

No funding

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

This study presents data on the effectiveness and safety of oral anticancer drugs used in special situations (off-label use), and compares the results with the evidence used for their authorization.

In the setting of palliative treatment, the results show that these drugs have little impact on survival and have a high rate of adverse effects. This information may be of assistance in future decision-making in this type of setting in the future.

Table 3. Drugs That Needed Dose Reduction Due to Adverse Reactions. Description and Frequency of Adverse Reactions.

Drug	Number of patients requiring dose reduction	Adverse reaction and number of patients
Cabozantinib (N = 2)	2	Toxic diarrhea G2 (1) Hand-foot syndrome G1 and asthenia G2 (1)
Nintedanib (N = 3)	1	Asthenia and diarrhea G1, nausea, oral ulcers
Regorafenib (N = 2)	2	Hand-foot syndrome G2-3 (1), dyspnea G1 (1), nausea G1 (1), anorexia G1 (2), dysphonia G1 (1) mucositis G1 (1), xerostomia G1 (1)
Sunitinib (N = 1)	1	Asthenia G2, mucositis
TAS-102 (trifluridine-tipiracil) (N = 14)	3	Febrile neutropenia G4 (1) Non-febrile neutropenia G2 (2)

G, Grade.

References

1. Lerosé R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):505-12.
2. González-Haba Peña E, Agustín Ferrández MJ, Mangues Bafalluy I, Alfredo López N, Fraga Fuentes MD, Marín Gil R, *et al.* Off-label use of oncology drugs: national survey results. *Farm Hosp.* 2015;39(5):275-87.
3. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C *et al.* A standardized, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547-73.
4. Vivot A, Jacot J, Zeitoun J-D, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1111-6.
5. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)v4.0 [página web]. USA: Nacional Cancer Institute; 2016 [14/11/2016;15/7/2017]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
6. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, García-Carbonero R, Mizunuma N *et al.* Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1909-19.
7. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N *et al.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39.
8. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M *et al.* Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):143-55.
9. Shaw AT, Ou S-HI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1963-71.
10. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M *et al.* Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
11. Thomas A, Rajan A, Berman A, Tomita Y, Brzezniak C, Lee MJ *et al.* Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):177-86.
12. Mir O, Cropet C, Toulmonde M, Cesne AL, Molimard M, Bompas E *et al.* Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):632-41.
13. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10064):56-66.
14. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI *et al.* Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917-27.
15. Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez L, Rodríguez Mateos ME, Martínez Bautista MJ, Benítez Rodríguez E, Baena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. *Farm Hosp.* 2017;41(3):382-90.
16. Messori A, Fadda V, Trippoli S. A uniform procedure for reimbursing the off-label use of antineoplastic drugs according to the value-for-money approach. *J Chemother Florence Italy.* 2011;23(2):67-70.