



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos: profundizando en la evidencia y los perfiles de efectividad y toxicidad

Medicines in exceptional circumstances for solid tumours: focusing on evidence, effectiveness, and toxicity profiles

Alberto Artilles-Medina<sup>1</sup>, Marina Sánchez-Cuervo<sup>2</sup>, Victoria Gómez-Dos Santos<sup>1</sup>, Emilio J. Sanz-Álvarez<sup>3</sup>, Ana Álvarez-Díaz<sup>2</sup>, Francisco Javier Burgos-Revilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Universidad de Alcalá de Henares (UAH), Madrid, España. <sup>2</sup>Departamento de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>3</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España.

## Autor para correspondencia

Alberto Artilles Medina  
Departamento de Urología  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Ctra. M-607, km. 9,100  
28034 Madrid, España.

Correo electrónico:  
alberc.artiles@gmail.com

Recibido el 7 de octubre de 2021;  
aceptado el 13 de enero de 2022.  
Early Access date (05/10/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11854

## Cómo citar este trabajo

Artilles-Medina A, Sánchez-Cuervo M, Gómez-Dos Santos V, Sanz-Álvarez EJ, Álvarez-Díaz A, Burgos-Revilla FJ. Medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos: profundizando en la evidencia y los perfiles de efectividad y toxicidad. *Farm Hosp*. 2022;46(3):133-45.

## Resumen

**Objetivo:** Analizar las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales (uso compasivo, uso fuera de indicación y medicamentos extranjeros) para tumores sólidos, y evaluar el nivel de evidencia que avala dichas solicitudes, así como la efectividad y seguridad de los medicamentos más frecuentes.

**Método:** Estudio transversal que incluyó las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales durante el período 2018-2019 en un centro representativo español de tercer nivel. Se recogieron datos sobre principios activos, indicaciones clínicas y nivel de evidencia aportado en la solicitud. Asimismo, la respuesta tumoral fue evaluada mediante criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumours versión 1.1, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. La seguridad fue evaluada con la versión 5.0 de los criterios de toxicidad Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute de Estados Unidos.

**Resultados:** Un total de 2.273 medicamentos en situaciones especiales fueron aprobados entre enero de 2018 y diciembre de 2019. El 19% (431) se aprobaron para el tratamiento de tumores sólidos. De estos 431, 291 (67,5%) solicitudes fueron de medicamentos fuera de indicación, 76 (18%) extranjeros y 64 (15%) en uso compasivo. La mayoría son

## Abstract

**Objective:** To analyse the applications for drugs in special situations (compassionate use, off-label use and foreign drugs) for solid tumours, and to assess the level of evidence supporting these applications, as well as the effectiveness and safety of most frequent drugs.

**Method:** We performed a cross-sectional study of all applications for drugs in special situations during 2018 and 2019 in a representative third-level centre. We collected data about generic names of drugs, clinical indications, and level of evidence provided on the application form. Furthermore, tumour response was assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1., Progression Free Survival and Overall Survival. Safety was evaluated with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0.

**Results:** 2,273 drugs in special situations were approved between January 2018 and December 2019. In 431 cases (19%), they were used to treat solid tumours. Out of 431, 291 (67.5%) applications were off-label drugs, 76 (18%) foreign drugs, and 64 (15%) were compassionate use of drugs. Most of them were supported by phase 3 (47%) or phase 2 (33%)

## PALABRAS CLAVE

Medicina basada en la evidencia; Ensayos clínicos;  
Uso compasivo; Acceso ampliado;  
Medicamentos en investigación; Uso fuera de indicación.

## KEYWORDS

Evidence-based medicine; Clinical trials; Compassionate use;  
Expanded access; Investigational drugs; Off-label use.



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

avaladas por estudios clínicos aleatorizados en fase III (47%) o fase II (33%). La mayor parte de los efectos adversos fueron de grado 1 y solo en 6/67 casos el tratamiento fue interrumpido por toxicidad.

**Conclusiones:** Un porcentaje importante de medicamentos en usos especiales se prescriben a pacientes oncológicos. La mayoría de las solicitudes fueron avaladas por algún estudio clínico aleatorizado. La experiencia en vida real mostró un perfil de efectividad y tolerancia similar al descrito en los estudios clínicos aleatorizados.

## Introducción

La demora en la aprobación y comercialización de nuevos productos farmacéuticos, especialmente en el ámbito de la oncología médica, puede suponer que algunos medicamentos prometedores no se autoricen, a pesar de que existan pruebas que avalan su uso. Por este motivo ha surgido la categoría de los medicamentos en situaciones especiales, que constituyen una opción de tratamiento que permite el uso de medicamentos que aún no cuentan con la autorización de las agencias reguladoras<sup>1</sup>. No obstante, no existe demasiada literatura especializada que aborde en detalle el grado de evidencia clínica aportado para avalar el uso de medicamentos fuera de indicación en la práctica clínica<sup>2</sup>.

A lo largo de los años, el uso compasivo de medicamentos ha evolucionado mucho y se ha convertido en un proceso muy complejo en el que participan compañías farmacéuticas, agencias reguladoras, médicos, pacientes y grupos de defensa de pacientes<sup>3</sup>. Los medicamentos en situaciones especiales engloban el uso de medicamentos no autorizados y el uso de medicamentos fuera de las indicaciones autorizadas. Dichos usos incluyen los siguientes:

1. Uso fuera de indicación (UFI): el uso de un medicamento autorizado para una indicación diferente de las que figuran en la ficha técnica del producto.
2. Uso compasivo (UC): el uso de medicamentos en investigación (no autorizados aún) en pacientes para los que no existe otro tratamiento autorizado satisfactorio y no pueden participar en ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
3. Medicamentos extranjeros (ME): el uso de medicamentos no autorizados en España, pero autorizados en otros países<sup>4</sup>.

La legislación española limita el uso de cada uno de estos medicamentos a circunstancias excepcionales en las que no existe otra alternativa terapéutica en el mercado. En España, el proceso de aprobación de medicamentos no autorizados (UC o ME) como medicamento en situaciones especiales requiere una serie de pasos que deben realizarse secuencialmente: a) el consentimiento informado del paciente; b) la solicitud por parte del médico especialista; c) la aprobación del director médico del centro sanitario, y d) la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>4</sup>. En algunos casos, también se requiere la aprobación del promotor o de la empresa farmacéutica. En el caso de los medicamentos con UFI, la autorización de la AEMPS no es necesaria. El médico debe justificar y registrar la necesidad de su uso en la historia clínica, e informar al paciente de los posibles riesgos y beneficios.

La Directiva 2001/83/CE1 (artículo 6) exige que, antes de poder comercializar un medicamento en la Comunidad Europea, éste debe estar autorizado por la agencia reguladora<sup>5</sup>. El artículo 6 únicamente describe dos requisitos generales para el uso compasivo de medicamentos: 1) enfermedad crónica, gravemente debilitante, o enfermedad potencialmente mortal en pacientes que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado, y 2) el medicamento debe estar en proceso de solicitud de autorización de comercialización centralizada o estar en fase de investigación en algún estudio clínico<sup>3</sup>. Los programas de uso compasivo (PUC) están coordinados por los estados miembros de la Unión Europea, que establecen sus propias normas y procedimientos<sup>6</sup>.

Una revisión de la literatura que investigó el uso compasivo de medicamentos en 28 países de la Unión Europea concluyó que 20 disponían de un PUC (71%). De los 28 estados miembros, 18 contaban con normativas nacionales y los procesos estaban bien definidos<sup>7</sup>.

clinical trials. The majority of adverse effects were grade 1 and only in 6/67 cases the treatment was discontinued due to toxicity.

**Conclusions:** A significant number of drugs in special situations are prescribed to Oncology patients. The majority of applications of these drugs was supported by clinical trials. The real-life experience showed an effectiveness and tolerance profile similar to those described in randomised clinical trials.

Antes de ofrecer un PUC, se debe considerar la inclusión del paciente en un ECA. Dichos estudios son el mejor modo de obtener datos fiables e interpretables sobre la eficacia y la seguridad de un medicamento<sup>5</sup>.

En 2014, el número de solicitudes de acceso ampliado para nuevos medicamentos en investigación recibido por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos se había duplicado respecto a 2005, y el 99,7% de ellas fueron aceptadas<sup>8</sup>. Los medicamentos antineoplásicos representaron aproximadamente una cuarta parte de dichas solicitudes.

Los objetivos de este estudio son los siguientes:

- Analizar las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos en un hospital terciario español de referencia y describir aquellos aprobados (nombres genéricos) y sus indicaciones.
- Evaluar el nivel de evidencia clínica que avalaba dichas solicitudes.
- Evaluar la efectividad y seguridad de los medicamentos más utilizados.

## Métodos

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal de todas las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales tramitadas en un hospital terciario representativo por el National Health and Medical Research Council (NHMRC) y el National Institute for Clinical Excellence (NICE): estudios en animales y experimentales, informe de casos o series de casos, estudios observacionales y ECA divididos por fases.

### Variables

Se recogieron datos sobre los nombres genéricos de los medicamentos, las indicaciones y el nivel de evidencia aportado, basado en el tipo de estudio, y su correlación con los niveles de evidencia clínica establecidos por el National Health and Medical Research Council (NHMRC) y el National Institute for Clinical Excellence (NICE): estudios en animales y experimentales, informe de casos o series de casos, estudios observacionales y ECA divididos por fases.

Se analizaron determinadas características de los pacientes, como la edad y el estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). La respuesta tumoral se evaluó mediante la versión 1.1 de los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). La seguridad se evaluó mediante la versión 5.0 del CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. También se recogieron datos sobre el tiempo transcurrido hasta la aparición de un efecto adverso y la necesidad de cambio de tratamiento. Por último, se compararon los datos procedentes de nuestro estudio en vida real con los datos publicados en diversos ECA.

### Recogida de datos y aprobación de medicamentos

Los datos se obtuvieron de la base de datos de medicamentos en situaciones especiales registrada por el centro de información de medicamentos del departamento de farmacia del hospital (*software* PKusos: <https://www.pkusos.com/service/pkusos/>)<sup>9</sup>.

Antes de autorizar un medicamento para su uso en situaciones especiales, un equipo multidisciplinar evaluó la evidencia disponible sobre su uso en dicha situación. Cada solicitud presentada se estudió individualmente. Un comité hospitalario evaluó cada caso para determinar si la solicitud cumplía los requisitos para medicamento en situaciones especiales. Por último, se recopilaron los datos de los medicamentos antineoplásicos que el comité hospitalario había aprobado.

**Tabla 1.** Frecuencia de las indicaciones clínicas (tipos de tumores) de los medicamentos en situaciones especiales aprobados y nivel de evidencia aportado en el momento de solicitud

Tipo de tumor	n (%)
Carcinoma hepatocelular	58 (13,4%)
Cáncer de pulmón	57 (13,2%)
Cáncer de mama	52 (12,0%)
Cáncer gástrico	33 (7,6%)
Tumor neuroendocrino	26 (6,0%)
Carcinoma de células escamosas	25 (5,8%)
Sarcoma	20 (4,6%)
Adenocarcinoma endometrial	17 (3,9%)
Melanoma	14 (3,2%)
Osteosarcoma	14 (3,2%)
Cáncer de cérvix	12 (2,7%)
Glioblastoma	12 (2,7%)
Adenocarcinoma de páncreas	10 (2,3%)
Cáncer colorrectal	9 (2,0%)
Cáncer de próstata resistente a la castración	9 (2,0%)
Cáncer de ovario	7 (1,6%)
Carcinoma urotelial	4 (0,9%)
Carcinoma de las células renales	3 (0,6%)
Otros	49 (11,3%)
Tipo de estudio	n (%)
Ensayo en fase I	12 (3,2%)
Ensayo en fase II	120 (32,8%)
Ensayo en fase III	172 (47,1%)
Estudio observacional	11 (3,0%)
Serie de casos	31 (8,5%)
Investigación experimental/en animales	2 (0,5%)
Informe de casos	17 (4,6%)

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata (StataCorp, Texas). Las figuras y los gráficos se crearon con Microsoft Excel (Microsoft, Washington). Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes, y las variables continuas se expresan como medias (desviación estándar [DE]) o medianas (rangos intercuartílicos [IQR]), dependiendo de la distribución de la variable. La supervivencia se analizó mediante las curvas de Kaplan-Meier.

## Resultados

Entre enero de 2018 y diciembre de 2019 se aprobaron un total de 2.273 medicamentos en situaciones especiales (el 99,5% de todas las solicitudes). Un total de 431 (19%) solicitudes estaban destinadas a tratar tumores sólidos.

En cuanto a la distribución de los servicios peticionarios, el departamento que solicitó medicamentos en situaciones especiales con más frecuencia fue el de oftalmología (440 solicitudes; 19,3%), seguido de oncología (431 solicitudes; 18,9%) y hematología (289 solicitudes; 12,7%).

La tabla 1 muestra las indicaciones clínicas de los medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos y el nivel de evidencia aportado en el momento de la solicitud.

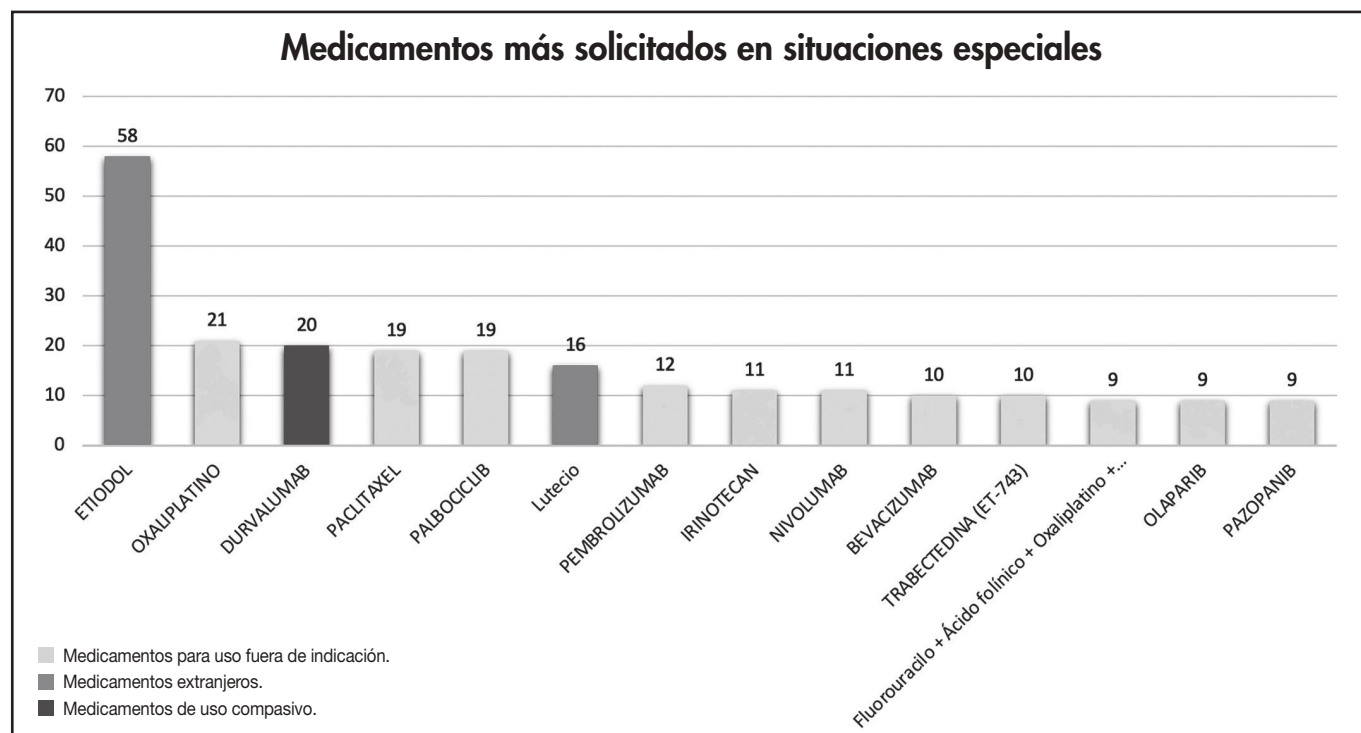
Las patologías tratadas con más frecuencia con este tipo de medicamentos fueron el carcinoma hepatocelular (13,4%), el cáncer de pulmón (13,2%) y el cáncer de mama (12%). En 365 casos (84,9%) fue posible obtener información sobre el nivel de evidencia que avalaba la solicitud. La mayoría de los medicamentos en situaciones especiales estaban avalados por ensayos en fase III (47%) o en fase II (33%) (Tabla 1).

De las 431 solicitudes, 291 (67,5%) fueron para UFI, 76 (18%) para ME y 64 (15%) para UC. La tabla 2 resume los datos de los medicamentos empleados para tumores sólidos.

La figura 1 muestra los medicamentos más utilizados (nombres genéricos) para tumores sólidos durante el periodo de 2018 y 2019. El etiodol, el oxaliplatino y el durvalumab fueron los medicamentos más prescritos como ME, UFI y UC, respectivamente.

La tabla 3 muestra los datos de efectividad y seguridad de los medicamentos en situaciones especiales más prescritos durante el periodo de estudio.

**Figura 1.** Frecuencia de los medicamentos en situaciones especiales aprobados para el tratamiento de tumores sólidos.



Se detectaron datos o valores perdidos (seguimiento en otros hospitales, fallecimiento antes de la tomografía computarizada de reevaluación, etc.). Según los criterios RECIST, presentaron respuestas completas o parciales el 28,6% de los pacientes con cáncer gástrico tratados con oxaliplatino, el 40% de los pacientes diagnosticados de carcinoma de células escamosas

tratados con paclitaxel, el 7,7% de los pacientes con cáncer de mama tratados con palbociclib, y el 33,33% de los pacientes con cáncer de cérvix tratados con pembrolizumab. La mayoría de los efectos tóxicos se clasificaron como grado 1 según la escala de CTCAE 5.0, y solo en 6 de los 67 casos se interrumpió el tratamiento debido a los efectos adversos.

**Tabla 2.** Medicamentos extranjeros, fuera de indicación y en uso compasivo aprobados para el tratamiento de tumores sólidos entre 2018 y 2019

Medicamento (nombre genérico)	Número de solicitudes	Tipo	Uso	Otros usos	Pruebas aportadas	Departamento
<b>Usos fuera de indicación (UFI)</b>						
Oxaliplatino	21	UFI	Cáncer gástrico (n = 20)*		Estudio en fase III	Oncología médica
Paclitaxel	19	UFI	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (n = 6)*	Angiosarcoma (n = 5)* Carcinoma microcítico de pulmón (n = 4)* Melanoma (n = 2)*	- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello: estudio en fase II - Angiosarcoma: estudio en fase II - Melanoma: estudio en fase III	Oncología médica
Palbociclib	19	UFI	Cáncer de mama (n = 17)*	Liposarcoma Glioblastoma	- Cáncer de mama: serie de casos - Liposarcoma: estudio en fase II	Oncología médica
Pembrolizumab	12	UFI	Cáncer de cuello uterino (n = 4)*	Linfoepitelioma nasofaríngeo Carcinoma de la vesícula biliar	- Cáncer del cuello uterino: estudio en fase II - Linfoepitelioma nasofaríngeo: estudio en fase I	Oncología médica
Irinotecán	11	UFI	Cáncer microcítico de pulmón (CPM) (n = 6)*	Glioblastoma (n = 3)* Sarcoma indiferenciado	CPM: estudio en fase III	Oncología médica
Nivolumab	11	UFI	Melanoma	Cáncer colorrectal	- Melanoma: estudio en fase III - CCR: estudio en fase II	Oncología médica
Bevacizumab	10	UFI	Adenocarcinoma endometrial	Glioblastoma Astrocitoma	Estudio en fase II	Oncología médica
Trabectedina (ET-743)	10	UFI	Sarcoma	Tumor fibroso	- Sarcoma: estudio en fase II - Tumor fibroso: estudio observacional	Oncología médica
Docetaxel-Fluorouracilo-Ácido folínico-Oxaliplatino	9	UFI	Cáncer gástrico	Adenocarcinoma de esófago Adenocarcinoma de páncreas	Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica
Olaparib	9	UFI	Cáncer de mama	Cáncer de ovario Adenocarcinoma de páncreas	- Cáncer de mama: estudio en fase III - Adenocarcinoma de páncreas: estudio en fase II	Oncología médica
Pazopanib	9	UFI	Condrosarcoma	Liposarcoma GIST	- Condrosarcoma: informe de un caso - Liposarcoma: estudio en fase II	Oncología médica
Doxorubicina liposomal no pegilada	8	UFI	Cáncer de mama (quimioterapia adyuvante)		Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica

**Tabla 2 (cont.).** Medicamentos extranjeros, fuera de indicación y en uso compasivo aprobados para el tratamiento de tumores sólidos entre 2018 y 2019

Medicamento (nombre genérico)	Número de solicitudes	Tipo	Uso	Otros usos	Pruebas aportadas	Departamento
<b>Usos fuera de indicación (UFI)</b>						
Capecitabina	7	UFI	Tumor neuroendocrino	Carcinoma adrenocortical Colangiocarcinoma	– TNE: serie de casos – Carcinoma corticosuprarrenal: estudio en fase II	Oncología médica
Fotemustina	7	UFI	Glioblastoma		Estudio en fase II	Oncología médica
Trastuzumab emtansina	7	UFI	Cáncer de mama		Estudio en fase III	Oncología médica
Cisplatino + Doxorubicina	6	UFI	Carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario o colorrectal		Uso protocolizado	Oncología médica
Everolimus	6	UFI	Adenocarcinoma endometrial		Estudio en fase II	Oncología médica
Ifosfamida	6	UFI	Osteosarcoma	Neoplasia maligna de la vaina de los nervios periféricos	Estudio en fase II	Oncología médica
Imatinib	6	UFI	Cáncer de pulmón (mutación del gen <i>KIT</i> )	Tumor desmoide	Cáncer de pulmón: informe de casos	Oncología médica
Docetaxel	5	UFI	Sarcoma	Adenocarcinoma endometrial	Estudio en fase II	Oncología médica
Enzalutamida	5	UFI	CPRC	Cáncer de mama	Cáncer de mama: estudio en fase II	Oncología médica Oncología radioterápica
Paclitaxel con albúmina	5	UFI	Colangiocarcinoma	Cáncer de mama	Colangiocarcinoma: estudio en fase II	Oncología médica
Procarbazina + Lomustina + Vincristina	5	UFI	Glioblastoma	Oligodendroglioma	Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica
Carboplatino	4	UFI	CPRC	Tumor de células germinales Tumor de los nervios periféricos	– CPRC: estudio en fase II – Tumor de células germinales: estudio en fase II	Oncología médica
Encorafenib	4	UFI	Cáncer colorrectal		Estudio en fase III	Oncología médica
Gemcitabina + Capecitabina	4	UFI	Adenocarcinoma de páncreas		Estudio en fase III	Oncología médica
Gemcitabina + Docetaxel	4	UFI	Osteosarcoma		Estudio observacional	Oncología médica
Sorafenib	4	UFI	Osteosarcoma		Estudio en fase II	Oncología médica
Capecitabina + Temozolomida	3	UFI	Tumor neuroendocrino	Cáncer colorrectal	Serie de casos	Oncología médica
Cetuximab	3	UFI	Carcinoma escamoso cutáneo		Estudio en fase II y estudio observacional	Oncología médica
Cisplatino	3	UFI	Astrocitoma anaplásico	Condrosarcoma	Astrocitoma: estudio en fase II	Oncología médica
Gemcitabina + Dacarbazina	3	UFI	Sarcoma de tejidos blandos		Estudio en fase II	Oncología médica
Irinotecán + Temozolomida	3	UFI	Rabdomiosarcoma	Sarcoma de Ewing	Estudio observacional	Oncología médica

**Tabla 2 (cont.).** Medicamentos extranjeros, fuera de indicación y en uso compasivo aprobados para el tratamiento de tumores sólidos entre 2018 y 2019

Medicamento (nombre genérico)	Número de solicitudes	Tipo	Uso	Otros usos	Pruebas aportadas	Departamento
<b>Usos fuera de indicación (UFI)</b>						
Pertuzumab	3	UFI	Cáncer de mama		Estudio en fase III	Oncología médica
Temozolomida	3	UFI	Tumor mesenquimal maligno	Sarcoma de Ewing	Estudio observacional y estudio en fase I	Oncología médica
Trifluridina/Tipiracilo	3	UFI	Cáncer gástrico		Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica
Dacarbazina	2	UFI	Sarcoma de tejidos blandos		Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica
Gemcitabina	2	UFI	Angiosarcoma		Serie de casos	Oncología médica
Ipilimumab	2	UFI	Carcinoma de células renales	Cáncer colorrectal	– Carcinoma células renales: estudio en fase III – CCR: estudio en fase II	Oncología médica
Mitomicina-C	2	UFI	Cáncer colorrectal		Estudio en fase III y estudio observacional	Oncología médica
Sulindac	2	UFI	Fibromatosis musculoesquelética		Estudio observacional	Oncología médica
Topotecán	2	UFI	Sarcoma de Ewing	Rabdomiosarcoma	Estudio en fase II	Oncología médica
Trametinib	2	UFI	Melanoma	Cáncer de ovario	– Melanoma: estudio en fase III – Cáncer de ovario: estudio en fase II/III	Oncología médica
Trastuzumab	2	UFI	Cáncer colorrectal	Carcinoma seroso uterino	– CCR: estudio en fase II – Carcinoma seroso uterino: estudio en fase II	Oncología médica
Abiraterona	1	UFI	Carcinoma de glándulas salivales		Serie de casos	Oncología médica
Doxorubicina (Adriamicina)	1	UFI	Tumor fibroso solitario		Experimental (estudio preclínico)	Oncología médica
Alectinib	1	UFI	Cáncer de pulmón (CPNM)		Estudio en fase III	Oncología médica
Carboplatino + Vinorelbina	1	UFI	Sarcoma		Informe de casos	Oncología médica
Ciclofosfamida	2	UFI	Sarcoma de Ewing	Condrosarcoma	Estudio en fase II	Oncología médica
Crizotinib I	1	UFI	Cáncer de pulmón		Experimental (estudio preclínico)	Oncología médica
Dabrafenib	1	UFI	Melanoma		Estudio en fase III	Oncología médica
Dexrazoxane	1	UFI	Sarcoma		Estudio en fase II	Oncología médica
Doxorubicina liposomal pegilada	1	UFI	Tumor desmoide		Estudio observacional	Oncología médica
Erlotinib	1	UFI	Cordoma		Serie de casos	Oncología médica
Etopósido	1	UFI	Carcinoma pilomatricial		Informe de casos	Oncología médica
Lenvatinib	1	UFI	Adenocarcinoma endometrial		Estudio en fase II	Oncología médica
Lomustina + Cisplatino + Vincristina	1	UFI	Meduloblastoma		Estudio en fase III	Oncología médica



**Tabla 2 (cont.).** Medicamentos extranjeros, fuera de indicación y en uso compasivo aprobados para el tratamiento de tumores sólidos entre 2018 y 2019

Medicamento (nombre genérico)	Número de solicitudes	Tipo	Uso	Otros usos	Pruebas aportadas	Departamento
<b>Usos fuera de indicación (UFI)</b>						
Nivolumab + Ipilimumab	1	UFI	Cáncer colorrectal		Estudio en fase II	Oncología médica
Pemetrexed	1	UFI	Carcinoma urotelial		Estudio en fase II	Oncología médica
Sirolimus	1	UFI	Condrosarcoma		Serie de casos	Oncología médica
Tivozanib	1	UFI	Carcinoma de células renales		Estudio en fase III	Oncología médica
Vinorelbina	1	UFI	Rabdomiosarcoma		Estudio en fase III	Oncología médica
<b>Medicamentos para uso compasivo (UC)</b>						
Durvalumab	20	UC	Cáncer de pulmón (CPNM) (n = 18)*		Estudio en fase III	Oncología médica
Irinotecán nanoliposomal (nal-IRI)	6	UC	Adenocarcinoma pancreático (n = 6)*		Estudio en fase III	Oncología médica
Niraparib	6	UC	Carcinoma seroso de ovario (n = 6)*		Estudio en fase III	Oncología médica
Lorlatinib	5	UC	Cáncer de pulmón (CPNM) (n = 5)*		Estudio en fase II	Oncología médica
Lurbinectedin	4	UC	Cáncer de pulmón (CPM) (n = 4)*		Estudio en fase II	Oncología médica
Abemaciclib	3	UC	Cáncer de mama		Estudio en fase II	Oncología médica
Atezolizumab	3	UC	Carcinoma urotelial		Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica
Brigatinib	3	UC	Cáncer de pulmón (CPNM)		Estudio en fase I y estudio preclínico	Oncología médica
Capmatinib	3	UC	Cáncer de pulmón (CPNM)		Estudio en fase II	Oncología médica
Cemiplimab	3	UC	Carcinoma escamoso cutáneo		Estudio en fase I	Oncología médica, Dermatología
Rovalpituzumab tesirina	2	UC	Cáncer de pulmón (CPM)		Estudio en fase I	Oncología médica
Neratinib	1	UC	Carcinoma seroso de ovario		Estudio observacional	Oncología médica
Osimertinib	1	UC	Cáncer de pulmón (CPNM)		Estudio en fase III	Oncología médica
Sapanisertib	1	UC	Cáncer de mama		-	Oncología médica
SFX-01	1	UC	Cáncer de mama		-	Oncología médica
Talazoparib	1	UC	Cáncer de mama BRCA+		-	Oncología médica
Tazemetostat	1	UC	Sarcoma		Estudio en fase I	Oncología médica
<b>Medicamentos extranjeros (ME)</b>						
Etiadol	58	ME	Carcinoma hepatocelular (n = 58)*		Uso protocolizado	Radiología
Lutecio	16	ME	Tumor neuroendocrino (n = 9)*		Estudio en fase III	Oncología médica
Actinomicina D	2	ME	Rabdomiosarcoma (n = 2)*		Estudio en fase III	Oncología médica

CCR: cáncer colorrectal; CNMP: carcinoma no microcítico de pulmón; CPM: cáncer microcítico de pulmón; CPRC: cáncer de próstata resistente a la castración; GIST: tumor del estroma gastrointestinal; ME: medicamentos extranjeros; TNE: tumor neuroendocrino; UC: medicamentos para uso compasivo; UFI: uso fuera de indicación. Los casos marcados con un asterisco (\*) indican que se analizaron los perfiles de eficacia y toxicidad (véase la Tabla 3). Se detectó la ausencia de algunos valores (por ejemplo, seguimiento en otros centros, fallecimiento antes de la evaluación con tomografía computarizada, etc.).

**Tabla 3.** Experiencia “en vida real” sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en situaciones especiales prescritos con más frecuencia

Nombre del medicamento	Uso	Edad	Escala de ECOG	Duración del tratamiento, días	Eficacia			Efectos adversos					
					Respuesta según criterios RECIST	SLP	Supervivencia global	Tasa de efectos adversos	Toxicidad según CTCAE 5.0	Tipo de efectos adversos	Tiempo hasta aparición de efectos adversos, días	Cambio de tratamiento debido a los efectos adversos	Líneas sucesivas de quimioterapia
Oxaliplatino	Cáncer gástrico (n = 20)	69,4 (DE 12,3)	0: 6 (33,3%) 1: 12 (66,7%)	109,2 (DE 66,1)	RC: 0 RP: 4 (28,6%) EE: 5 (35,7%) PE: 5 (35,7%)	A los 12 m: 70% A los 24 m: 25%	P50: 10,5 A los 24 m: 70,0%	14 (70,0%)	G1: 11 (78,6%) G2: 3 (21,4%) G3: 0	1 (7,1%)	87,9 (DE 91,5)	1 (7,1%)	4 (20,0%)
Paclitaxel	Angiosarcoma de tejidos blandos (n = 5)	65,8 (DE 11,6)	0: 1 (33,3%) 1: 1 (33,3%) 2: 1 (33,3%)	154,8 (DE 138,8)	RC: 0 RP: 0 EE: 1 (25,0%) PE: 3 (75,0%)	A los 12 m: 30% A los 24 m: 20%	P50: 5,4 A los 24 m: 20%	2 (40,0%)	G1: 1 (50,0%) G2: 1 (50,0%) G3: 0	1 (50,0%)	130,5 (DE 125,2)	1 (50,0%)	1 (20,0%)
Paclitaxel	CPM (n = 4)	72 (DE 8,2)	0: 2 (50,0%) 1: 2 (50,0%)	72,3 (DE 90,0)	RC: 0 RP: 0 EE: 0 PE: 1 (100%)	A los 6 m: 0% A los 12 m: 0%	P50: 1,9 A los 24 m: 0%	2 (50,0%)	G1: 2 (100%) G2: 0 G3: 0	Fatiga: 2 (100%)	49 (DE 49,5)	0	0
Paclitaxel	Melanoma (n = 2)	62 (DE 21,2)	0: 2 (100,0%)	-	-	-	P50: 1,5 A los 12 m: 0%	0	-	-	-	-	1 (50,0%)
Paclitaxel	Carcinoma de células escamosas (n = 6)	65,5 (DE 10,0)	0: 3 (50,0%) 1: 3 (50,0%)	155,2 (DE 84,0)	RC: 1 (20,0%) RP: 1 (20,0%) EE: 0 PE: 3 (60,0%)	A los 12 m: 33,3% A los 24 m: 33,3%	P50: 9,8 A los 24 m: 33,3%	5 (83,3%)	G1: 3 (60,0%) G2: 2 (40,0%) G3: 0	Neutropenia: 1 (20%) Erupción cutánea: 2 (40%) Neuropatía periférica: 2 (40%)	120,2 (DE 87,3)	1 (20,0%)	4 (66,7%)
Palbociclib	Cáncer de mama (n = 17)	60,5 (DE 12,3)	0: 12 (70,6%) 1: 4 (23,5%) 2: 1 (5,9%)	190,4 (DE 134,6)	RC: 0 RP: 1 (7,7%) EE: 0 PE: 12 (92,3%)	A los 12 m: 21,2% A los 24 m: 29,4%	P50: 17,3 A los 24 m: 29,4%	13 (76,5%)	G1: 9 (69,2%) G2: 3 (23,1%) G3: 1 (7,7%)	3 (23,1%)	155,1 (DE 132,1)	3 (23,1%)	10 (58,8%)



**Tabla 3 (cont.).** Experiencia "en vida real" sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en situaciones especiales prescritos con más frecuencia

Nombre del medicamento	Uso	Edad (DE)	Escala de ECOG	Duración del tratamiento, días	Efectividad			Efectos adversos						
					Respuesta según criterios RECIST	SLP	Supervivencia global	Tasa de efectos adversos	Toxicidad según CTCAE 5.0	Tipo de efectos adversos	Tiempo hasta aparición de efectos adversos, días	Cambio de tratamiento debido a los efectos adversos	Líneas sucesivas de quimioterapia	
<b>Usos fuera de indicación (UFI)</b>														
Pembrolizumab	Cáncer del cuello uterino (n = 4)	60,5 (DE 14,4)	0: 2 (50,0%) 1: 2 (50,0%)	95,5 (DE 21,9)	RC: 0 RP: 1 (33,3%) EE: 0 PE: 2 (66,7%)	A los 12 m: 50% A los 24 m: 50%	P50: 12,8 A los 24 m: 0	-	-	-	0	-	0	
Irinotecán	CPM (n = 6)	66,7 (DE 12,1)	0: 1 (25,0%) 1: 3 (75,0%)	96 (DE 62,0)	RC: 0 RP: 0 EE: 0 PE: 6 (100%)	A los 12 m: 0% A los 24 m: 20,8%	P50: 9,5 A los 24 m: 1 (16,7%)	G1: 1 (100,0%)	Hiponatremia: 1 (100,0%)	-	0	35	0	2 (33,3%)
Durvalumab	Glioma maligno (n = 3)	51 (DE 6,6)	0: 1 (33,3%) 1: 1 (33,3%) 2: 1 (33,3%)	41	RC: 0 RP: 0 EE: 0 PE: 1 (100%)	-	1 (33,3%)	G1: 1 (100,0%)	Diarrea: 1 (100,0%)	-	0	22	0	0
<b>Uso compasivo</b>														
Durvalumab	CPNM (n = 18)	68,3 (DE 9,5)	0: 10 (58,8%) 1: 6 (35,3%) 2: 1 (5,9%)	272,5 (DE 144,8)	RC: 3 (20,0%) RP: 3 (20,0%) EE: 3 (20,0%) PE: 6 (40,0%)	A los 12 m: 73,3% A los 24 m: 76,6%	P50: 31,3 A los 24 m: 5 (27,8%)	G1: 3 (60,0%) G2: 2 (40,0%) G3: 0	Hiper tiroidismo: 1 (20,0%) Neumonitis inmunomediada: 1 (20,0%) Nefritis inmunomediada: 1 (20,0%) Diarrea: 1 (20,0%) Atrialgia: 1 (20,0%)	-	2 (40,0%)	160,3 (DE 85,9)	1 (6,7%)	1 (6,7%)
nab-IRI	Cáncer pancreático (n = 6)	78,8 (DE 9,8)	0: 6 (100,0%)	54,8 (DE 48,9)	RC: 0 RP: 0 EE: 0 PE: 3 (100%)	A los 6 m: 0% A los 12 m: 0%	P50: 3,4 A los 12 m: 0%	G1: 1 (33,3%) G2: 2 (66,7%) G3: 0	Pérdida de apetito: 1 (33,3%) Fatiga: 1 (33,3%) Diarrea: 1 (33,3%)	-	0	83,5 (DE 4,9)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
Niraparib	Cáncer ovárico (n = 6)	67,2 (DE 10,2)	0: 6 (100,0%)	347,3 (DE 39,5)	RC: 1 (25,0%) RP: 0 EE: 2 (50,0%) PE: 1 (25,0%)	A los 12 m: 80% A los 24 m: 100%	P50: - A los 12 m: 2 (40,0%) A los 24 m: 100%	G1: 1 (50,0%) G2: 0 G3: 1 (50,0%)	Trombocitopenia: 2 (100%)	-	0	35 (DE 5,7)	0	3 (50,0%)

**Tabla 3 (cont.).** Experiencia "en vida real" sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en situaciones especiales prescritos con más frecuencia

Nombre del medicamento	Eficacia				Efectos adversos								
	Uso	Edad	Escala de ECOG	Duración del tratamiento, días	Respuesta según criterios RECIST	SLP	Supervivencia global	Tasa de efectos adversos	Toxicidad según CTCAE 5.0	Tipo de efectos adversos	Tiempo hasta aparición de efectos adversos, días	Cambio de tratamiento debido a los efectos adversos	Líneas sucesivas de quimioterapia
<b>Uso compasivo</b>													
Lorlatinib	CPNM (n = 5)	53,8 (DE 15,2)	0: 2 (50,0%) 1: 2 (50,0%)	228,3 (DE 186,8)	RC: 0 RP: 1 (20,0%) EE: 1 (20,0%) PE: 3 (60,0%)	A los 12 m: 60%	P50: - A los 12 m: 60%	2 (40,0%)	G1: 1 (50,0%) G2: 1 (50,0%) G3: 0	Hipodbuminemia sérica: 1 (50,0%) Síntomas depresivos: 1 (50,0%)	331,5 (DE 427,8)	0	3 (60,0%)
Lurbinectedina	CPM (n = 4)	67,5 (DE 12,0)	0: 2 (50,0%) 1: 2 (50,0%)	72,5 (DE 35,1)	RC: 0 RP: 0 EE: 0 PE: 4 (100%)	A los 6 m: 0%	P50: 7,3 A los 12 m: 25%	2 (50,0%)	G1: 1 (50,0%) G2: 1 (50,0%) G3: 0	Neutropenia: 1 (50,0%) Neumonitis: 1 (50,0%)	87 (DE 45,3)	0	1 (25,0%)
<b>Medicamentos extranjeros (ME)</b>													
Eitodal	Carcinoma hepatocelular (n = 58)*	69,2 (DE 11,8)	-	-	RC: 12 (60,0%) RP: 0 EE: 5 (25,0%) PE: 3 (15,0%)	A los 24 m: 46,4%	P50: - A los 12 m: 95%	6 (10,5%)	-	Fiebre: 2 (33,3%) Neumotórax: 1 (16,7%) Descompensación con edema/ascitis: 2 (33,3%) Hemoperitoneo: 1 (16,7%)	-	-	-
Lutecio	Tumor neuroendocrino (n = 9)	55,2 (DE 13,4)	0: 4 (44,4%) 1: 5 (55,6%)	195 (DE 84,7)	RC: 0 RP: 2 (28,6%) EE: 4 (57,1%) PE: 1 (14,3%)	A los 12 m: 80%	P50: - A los 12 m: 80%	5 (55,6%)	G1: 3 (60,0%) G2: 2 (40,0%) G3: 0	Pérdida de apetito: 1 (11,1%) Fatiga: 3 (33,3%) Diarrea: 1 (11,1%)	90 (DE 93,2)	0	1 (11,1%)
Actinomicina D	Rabdomiosarcoma (n = 2)	22 (DE 4,2)	0: 2 (100,0%)	42,4 (DE 21,0)	RC: 0 RP: 1 (50%) EE: 0 PE: 1 (50%)	A los 12 m: 50%	P50: 15,1 A los 12 m: 100%	0	-	-	-	-	2 (100,0%)

CPM: carcinoma microcítico de pulmón; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DE: desviación estándar; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EE: enfermedad estable; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; ME: medicamentos extranjeros; P50: mediana de la supervivencia (supervivencia global en meses); PE: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos; RP: respuesta parcial; SLP: supervivencia libre de progresión; UC: uso compasivo; UFI: uso fuera de indicación.

## Discusión

### Evidencia para avalar el uso de medicamentos en situaciones especiales

Conocer el nivel de evidencia clínica que avala el uso de medicamentos en situaciones especiales es importante, ya que está estrechamente relacionado con la efectividad y la seguridad esperada del tratamiento. Nuestro estudio puede servir para evaluar el papel que tiene el nivel de evidencia clínica sobre la decisión de solicitar medicamentos no autorizados para tumores sólidos.

A pesar de que la evidencia científica se considera un factor importante para el uso y aprobación de medicamentos en situaciones especiales, el número de trabajos que han investigado dicho factor es limitado<sup>10</sup>. Existen algunos estudios que han analizado medicamentos concretos aprobados para uso en "situaciones especiales". Por otra parte, no existen a disposición de los profesionales sanitarios directrices específicas que les ayuden a evaluar la idoneidad de una prescripción fuera de indicación. Gazarian *et al.* propusieron para los medicamentos UFI la siguiente clasificación para intentar asegurar una prescripción adecuada: UFI con uso avalado por un nivel de evidencia alto, uso en el contexto de una propuesta oficial de investigación, y uso excepcional justificado por circunstancias clínicas individuales<sup>11</sup>.

En 2015, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) publicó una encuesta sobre el uso de medicamentos UFI en pacientes oncohematológicos en los hospitales españoles<sup>10</sup>. Dicha encuesta puso de manifiesto que el factor que más influye en el proceso de autorización-prescripción es la evidencia disponible mediante ECA. No obstante, se suele aceptar un nivel de evidencia menor cuando no existen alternativas terapéuticas, o en pacientes con tumores de baja prevalencia<sup>4</sup>. También en España, Blanco-Reina *et al.* realizaron durante 2010 un estudio transversal para determinar el nivel de evidencia (según los criterios del SIGN-NICE) que avalaban la prescripción de medicamentos UFI en un hospital terciario. De las 190 solicitudes de medicamentos UFI, el 52,4% estaba avalado por algún ECA, mientras que el resto presentaban un nivel de evidencia más bajo (estudios observacionales e informes de casos)<sup>12</sup>. En contraste, el 83,1% de los medicamentos para uso en situaciones especiales en nuestro hospital estaban avalados por un ECA. Podrían ser muchas las razones para explicar estos datos, entre ellas: la buena implantación de los programas de medicamentos para uso en situaciones especiales en nuestro contexto, o la existencia de necesidades terapéuticas no cubiertas y el aumento reciente de evidencia más sólida gracias al incremento de los estudios controlados y con un diseño adecuado. De hecho, la propuesta y aceptación de solicitudes avaladas por un nivel de evidencia alto podría considerarse una señal de que estos programas están funcionando bien.

Un estudio realizado por investigadores del MD Anderson Cancer Centre señalaba que un tercio de las pacientes con cáncer de mama metastásico había recibido en algún momento un tratamiento con un medicamento UFI<sup>3</sup>. Además, un estudio multicéntrico italiano demostró que casi el 20% de las prescripciones en oncología eran medicamentos UFI, y la mayoría se basaba en evidencia sobre su eficacia (descrita en un ECA como mínimo, o en varios estudios en fase II publicados en alguna reconocida revista de oncología). Los medicamentos son utilizados para otro tipo de cáncer (46,2%) o para una neoplasia infrecuente (13,6%)<sup>14</sup>.

### Uso de medicamentos en situaciones especiales en pacientes con cáncer

En la actualidad, el 20% de los medicamentos se utilizan fuera de indicación, y el porcentaje es mayor en los pacientes con cáncer. Las razones para el uso de medicamentos UFI en pacientes con cáncer son las siguientes: la extensa variedad de subtipos de cáncer, la baja prevalencia de algunos tumores, la ausencia de opciones de tratamiento alternativas, las dificultades para incluir a los pacientes en ensayos clínicos, la rápida difusión de los resultados preliminares de los ECA, y el retraso en la aprobación de nuevos medicamentos por parte de las agencias reguladoras<sup>4,15</sup>.

Solo el 8% de las directrices establecidas por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) de Estados Unidos se basan en evidencia de nivel I. Por tanto, a pesar de la falta de evidencia robusta, los oncólogos tienen

que realizar recomendaciones terapéuticas<sup>16</sup>. Esto es especialmente importante cuando solicitan el uso de un medicamento en investigación.

En una revisión sistemática, Saiyed *et al.* observaron que entre el 13% y el 71% de los pacientes adultos con cáncer recibieron como mínimo un medicamento quimioterápico fuera de indicación, y que las razones principales fueron la falta de indicaciones aprobadas para tumores concretos y las modificaciones en la administración del medicamento. Los pacientes que recibieron medicamentos UFI con más frecuencia fueron aquellos con cáncer metastásico o en cuidados paliativos. Además, el uso de medicamentos UFI no respaldados por las guías clínicas de tratamiento se situó entre el 7% y el 31%<sup>17</sup>.

En el estudio de Joerger *et al.*, que incluía 985 pacientes consecutivos a los que se les administró 1.737 tratamientos farmacológicos contra el cáncer, el 32,4% recibió como mínimo un medicamento UFI. El UFI se debió a que el medicamento no estaba autorizado para esa enfermedad concreta (15,7%) o a que se aplicaron modificaciones en la administración del medicamento antineoplásico (10%)<sup>18</sup>. Conti *et al.* investigaron la prevalencia del uso de medicamentos antineoplásicos UFI en una base de datos poblacional con una cohorte de oncólogos. El 30% de los tratamientos empleados fueron con medicamentos UFI, de los cuales el 14% se ajustaba a indicaciones fuera de la ficha técnica recomendadas por la NCCN. El gasto total en dichos tratamientos quimioterápicos ascendió a 12.000 millones de dólares<sup>19</sup>.

En otro estudio previo realizado en nuestro hospital entre 2005 y 2008<sup>20</sup>, la mayoría de las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales fueron emitidas por los servicios de oncología médica, gastroenterología y reumatología. Además, Montero *et al.* informaron que la mayoría de los medicamentos eran prescritos por oncólogos (aproximadamente el 50%)<sup>21</sup>.

Un estudio realizado en Francia en 2002 señaló que el 6,7% de las prescripciones correspondían a medicamentos UFI. Las prescripciones para indicaciones no incluidas en la ficha técnica fueron frecuentes en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (57,6%) y en pacientes con cáncer de vejiga (37,6%). Los medicamentos más utilizados fuera de indicación fueron el docetaxel (29%), el oxaliplatino (24%), la fludarabina (8%) y el carboplatino (8%)<sup>22</sup>. En nuestro hospital, los medicamentos en situaciones especiales más solicitados fueron el etiodol (58 solicitudes), utilizado para la quimioembolización transarterial en carcinomas hepatocelulares de gran tamaño, el oxaliplatino sin combinación (21) y el durvalumab (20). Además, en nuestro entorno, los medicamentos en situaciones especiales fueron más comúnmente prescritos para el carcinoma hepatocelular (13,4%), el cáncer de pulmón (13,2%) y el cáncer de mama (12%).

Desde que se realizó este estudio, algunos de los medicamentos incluidos en el mismo han cambiado de categoría. Algunos de ellos han sido aprobados, revisados y cambiados de categoría debido a que el nivel de evidencia sobre su efectividad ha aumentado lo suficiente como para avalar su uso.

### Resultados en vida real

En pacientes con una esperanza de vida corta, es importante evitar tratamientos fútiles y, por tanto, es esencial determinar la efectividad y el grado de toxicidad de dichos medicamentos en la experiencia cotidiana. Sánchez-Cuervo *et al.* realizaron un estudio observacional retrospectivo para evaluar el uso de la quimioterapia durante los últimos 30 días de vida. El 35,2% de los tratamientos administrados a pacientes que iniciaron una nueva pauta de quimioterapia durante los 30 días previos a su muerte fue con medicamentos en situaciones especiales<sup>23</sup>.

Por lo tanto, estudiamos la evidencia en vida real sobre efectividad y seguridad de los medicamentos utilizados en situaciones especiales. Es crucial analizar la correlación entre la evidencia en mundo real y la evidencia previa disponible. A continuación, analizamos la efectividad y seguridad de los medicamentos UFI, UC y ME más frecuentes en nuestro entorno. No obstante, este estudio presenta dos limitaciones: el tamaño de la muestra para algunos medicamentos es pequeño, y existen valores perdidos.

Por ejemplo, respecto a la efectividad y la seguridad del oxaliplatino en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, los resultados muestran que la edad media de los pacientes fue de 69,4 (DE 12,3) años y que la mayoría de ellos (66,7%) presentaban un estado funcional ECOG 1. La

SG fue de 10,5 meses y el 35,7% de los pacientes experimentaron una progresión de la enfermedad. El efecto adverso más frecuente fue la fatiga (78,5%). Dichos resultados son coherentes con los obtenidos en estudios anteriores. Por ejemplo, el estudio de Kawada *et al.*<sup>24</sup> obtuvo una SG de 7,1 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,3-10,1) y los efectos adversos (grado 3-4) notificados con mayor frecuencia fueron la fatiga (20%) y la hipopotasemia (20%).

El palbociclib, combinado con terapia hormonal, podría ser una nueva alternativa valiosa para pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2-. En España, este medicamento se comercializó en noviembre de 2017, pero está incluido en un PUC desde 2015. Existen algunos estudios del mundo real con él en pacientes con cáncer de mama avanzado. Du Russec *et al.*<sup>25</sup> notificaron unas tasas de enfermedad estable (EE) del 45%, de progresión de la enfermedad (PE) del 28,3% y de respuesta parcial (RP) del 26,7%. Masuda *et al.* obtuvieron una SG y una SLP al año del 92,9% y del 75%, respectivamente<sup>26</sup>. En nuestro estudio, la tasa de SLP fue del 21,2% a los 12 meses, y la mediana de SG de 17,3 meses para pacientes con enfermedad muy avanzada que no cumplían las indicaciones autorizadas para pacientes con progresión de la enfermedad tras la terapia hormonal. Observamos que la tasa de progresión de la enfermedad fue mayor (92,3%), lo que puede deberse a las características de las pacientes incluidas (estadio más avanzado, más líneas previas de quimioterapia, etc.); no obstante, el pequeño tamaño de la muestra ( $n = 17$ ) es una limitación.

Algunos estudios han abordado el uso compasivo de durvalumab en el cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado e irreseccable. Según Gil-Sierra *et al.*<sup>27</sup>, la SLP media fue de 20,8 (13,6-28,1) meses, pero no se pudo calcular la SG media porque no hubo muertes. Los autores identificaron 17 efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones respiratorias (4 casos; 23,5%), tos (3 casos; 17,6%) y lesiones eritematosas (2 casos; 11,7%). Se produjeron 16 (94,1%) efectos adversos de grado 1, y se interrumpió el tratamiento en 8 casos, sin llegar a suspenderse. En nuestro estudio, la SG media fue de 31,3 meses. La tasa de efectos adversos de grado 1 fue del 60%. Durvalumab se suspendió en 2 pacientes debido a los efectos adversos (40%).

El etiodol (o lipiodol) es distribuido por Guerbet (Nueva Jersey) y su uso está aprobado en más de 47 países de todo el mundo<sup>28</sup>. Una revisión sistemática que incluía a 10.108 pacientes tratados con etiodol en quimioembolización transarterial obtuvo una tasa de respuesta (TR) del 52,5% (IC 43,6-61,5) y una SG del 51,8% a los 2 años<sup>29</sup>. En nuestro estudio, la TR fue similar (60%), pero la SG fue del 77% a los 2 años.

Nuestros datos coinciden con los de Arroyo-Álvarez *et al.*, que analizaron entre 2005 y 2015 el uso de los antineoplásicos orales (ANEOS) fuera de indicación y los resultados clínicos. La mediana de la SLP de los pacientes tratados con ANEO fuera de indicación fue de 5 meses (4,0-21,3) y la de la SG de 11 meses (9,2-20,6). Además, los efectos secundarios más frecuentes notificados fueron astenia (19%), neutropenia (10,7%), y náuseas y vómitos (8,9%)<sup>30</sup>. En la misma línea, García-Muñoz *et al.* realizaron un estudio retrospectivo de todos los pacientes atendidos en el servicio de oncología médica que iniciaron tratamiento con un ANEO en 2016. Compararon los resultados obtenidos con la evidencia utilizada para su autorización y también concluyeron que la efectividad del uso de ANEO fuera de indicación era similar a la evidencia disponible en los ECA<sup>15</sup>. Dichos datos sugieren que existen similitudes en los perfiles de efectividad y toxicidad de los medicamentos aprobados para usos especiales.

En conclusión, en los hospitales españoles se prescribe un número considerable de medicamentos en situaciones especiales a los pacientes oncológicos. Además, la mayoría de las solicitudes de dichos medicamentos están avaladas por los resultados obtenidos en algún ECA. La experiencia en la vida real demostró que los perfiles de efectividad y tolerancia de los medicamentos utilizados en situaciones especiales son similares a los descritos en los ECA.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

Hasta la fecha, el nivel de evidencia que avala el uso de medicamentos en situaciones especiales ha sido escasamente estudiado, pese a que está estrechamente relacionado con la efectividad y toxicidad esperados de dichos tratamientos.

En este artículo se presenta un análisis detallado de las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos en un centro español representativo de tercer nivel, profundizando en la evidencia que respalda dichas solicitudes, así como en la efectividad y la seguridad de estos medicamentos.

## Bibliografía

- Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(2):88-92. DOI: 10.4103/0976-500X.130046
- Herbrand AK, Schmitt AM, Briel M, Diem S, Ewald H, Hoogkamer A, *et al.* Contrasting evidence to reimbursement reality for off-label use (UFI) of drug treatments in cancer care: Rationale and design of the CEIT-OLIU project. *ESMO Open*. 2019;4(6). DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000596
- Boryowski J, Górski A. Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges. *Eur J Intern Med*. 2019;65:12-6. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.04.008
- Frutos Pérez-Surro A, Lozano Ortiz JR. The use of medicines in exceptional circumstances in Spain: adding perspective to early access. *Drugs Ther Perspect*. 2019;35(2):86-92. DOI: 10.1007/s40267-018-0590-3
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products [Internet]. 2006 [consultado 26/07/2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf)
- European Medicines Agency. Compassionate use [Internet]. 2020 [consultado 26/07/2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
- Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of compassionate use programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(4):244-54. DOI: 10.5582/irdr.2016.01054
- Fountzilias E, Said R, Tsimberidou AM. Expanded access to investigational drugs: balancing patient safety with potential therapeutic benefits. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(2):155-62. DOI: 10.1080/13543784.2018.1430137
- Sánchez Cuervo M, Muñoz García M, Gómez de Salazar López de Silanes ME, Bermejo Vicedo T. Designing a software for drug management in special situations at a hospital's drug administration service. *Farm Hosp*. 2015;39(2):102-8. DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8491
- 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. DOI: 10.7399/fh.2015.39.5.8979
- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins IV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10):544-8. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x
- Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, Del Prado-Llergo JR. Assessment of off-label prescribing: Profile, evidence and evolution. *Farm Hosp*. 2017;41(4):458-69. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10562
- Dean-Colomb W, Fang S, Smith W, Michaud L, Hortabagy GN, Giordano S, *et al.* Off-label drug use in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):1016-1016. DOI: 10.1200/jco.2009.27.15\_suppl.1016
- 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. DOI: 10.1007/s00228-011-1173-6

15. García-Muñoz C, Rodríguez-Quesada PP, Ferrari-Piquero JM. Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: Real life results. *Farm Hosp*. 2018;42(1):5-9. DOI: 10.7399/fh.10856
16. Mailankody S, Prasad V. Thinking Systematically About the Off-Label Use of Cancer Drugs and Combinations for Patients Who Have Exhausted Proven Therapies. *Oncologist*. 2016;21(9):1031-2. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0086
17. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251-8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
18. Joerger M, Schaefer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, *et al*. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: A population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):719-25. DOI: 10.1007/s00228-014-1662-5
19. Conti RM, Bernstein AC, Villalor VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1134-9. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7252
20. Vélez-Díaz M, Pérez Menéndez-Conde C, Sánchez-Cuervo M, Bermejo Vicedo T. Consumo de medicamentos de uso compasivo en un hospital general. *Rev OFIL*. 2009;19(3).
21. Montero D, Vargas E, La Cruz CD, De Andrés-Trelles F. New regulation on drug access under special circumstances in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(11):427-32. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.07.004
22. Levêque D, Michallat AC, Schaller C, Ranc M. Evaluation des indications hors AMM chez des patients adultes traités par chimiothérapie anticancéreuse. Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy. *Bull Cancer*. 2005;92(5):498-500.
23. Sánchez-Cuervo M, García-Basas L, Gómez de Salazar-López de Silanes E, Pueyo-López C, Bermejo-Vicedo T. Chemotherapy Near the End of Life in Oncological Adult Patients. *Am J Hosp Palliat Med*. 2020;37(8):641-7. DOI: 10.1177/1049909119901133
24. Kawada J, Sugimoto N, Hirokazu T, Ueda S, Murakami K, Nishikawa K, *et al*. A phase 2 study of capecitabine plus oxaliplatin therapy (XELOX) for patients with inoperable/advanced gastric cancer who were resistant/intolerable to fluoropyrimidine, CDDP, taxane, and CPT-11 (OGSG1403). *Ann Oncol*. 2019;30:iv49. DOI: 10.1093/annonc/mdz155.179
25. DuRusquec P, Palpacuer C, Campion L, *et al*. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant after everolimus in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168:559-66. DOI: 10.1007/s10549-017-4623-8
26. Masuda N, Nishimura R, Takahashi M, *et al*. Palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: a Japanese phase II study. *Cancer Sci*. 2018;109:803-13. DOI: 10.1111/cas.13507
27. Gil-Sierra MD, Martín-Rodríguez S, Briceño-Casado MP. Uso compasivo de durvalumab en cáncer de pulmón no microcítico: resultados en vida real. *Rev OFIL*. 2021;31;2:196-200.
28. Guerbet: FDA Approves Lipiodol(r) (Ethiodized Oil) Injection for Imaging of Tumors in Adults with Known Hepatocellular Carcinoma (HCC) Paris Stock Exchange:GBT [Internet]. 2021 [consultado 20/03/2021]. Disponible en: <https://www.globenewswire.com/news-release/2014/04/10/626260/10076316/en/Guerbet-FDA-Approves-Lipiodol-r-Ethiodized-Oil-Injection-for-Imaging-of-Tumors-in-Adults-with-Known-Hepatocellular-Carcinoma-HCC.html>
29. Lencioni R, De Baere T, Soulen MC, Rilling VWS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106-16. DOI: 10.1002/hep.28453
30. 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. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10745