



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



EDITORIAL

Nuevos medicamentos en indicaciones ya cubiertas por otros medicamentos sin indicación oficial: dexametasona intravítrea y ranibizumab

New drugs for indications currently treated by off-label drugs: intravitreal dexamethasone and ranibizumab

A. Monzón Moreno

Servicio de Farmacia, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 31 de mayo de 2011; aceptado el 3 de junio de 2011

Disponible en Internet el 24 de octubre de 2011

Desde la aprobación del Real Decreto 1015/2009¹, asistimos a una problemática situación cuando queremos utilizar un medicamento fuera de su indicación, ya que en su artículo número 13 dice que: «La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que *se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas* para un determinado paciente, *respetando* en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el *protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario*». Ante esta situación el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas aparentemente está condicionado a la existencia de alternativas terapéuticas autorizadas. O sea, parece que habría que utilizar en primer lugar las alternativas terapéuticas aprobadas, sin valorar si estas son más o menos eficaces, más o menos seguras o más o menos costosas, que las que no tienen indicación oficial. El Real Decreto no hace aclaraciones a este respecto. ¿Qué ocurre si el nuevo medicamento es menos eficaz, menos seguro o más costoso, que la alternativa terapéutica que hasta ahora se había venido utilizando y que carecía de aprobación?, ¿debemos dejar de utilizar la terapia que hasta ahora daba buenos resultados?, ¿el que un medicamento obtenga una indicación le da exclusividad para el tratamiento de los

pacientes en esa enfermedad? Este caso se nos presenta actualmente con diversos medicamentos de alto impacto, por ejemplo: La vinflunina², un citostático recientemente aprobado para el carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del tracto urotelial en los que haya fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados del platino. Existen otras opciones terapéuticas, con la que se han venido tratando este tipo de pacientes: la combinación de gemcitabina con paclitaxel³ o el paclitaxel en monoterapia⁴, que no tienen aprobada la indicación, pero que sin embargo parece que tiene mejores resultados que la vinflunina, aunque no se dispone de estudios comparativos. Además, el coste del ciclo de tratamiento con vinflunina es de 2.788 euros, mientras que el de paclitaxel es de solo 21 euros.

Recientemente se ha publicado en el *New England Journal of Medicine*, que la combinación FOLFIRINOX (oxaliplatino, irinotecan, fluorouracilo y leucovorín) en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas⁵ se asocia a una supervivencia global de 11,1 meses, sin tener la indicación oficial en esta enfermedad. Mientras que la de la gemcitabina, el fármaco que tiene la indicación oficial, es de solo 4,3 meses. ¿Debemos seguir utilizando gemcitabina, solo porque tiene la indicación a costa de reducir la supervivencia de los pacientes?

El ranibizumab intravítrea tiene la indicación en degeneración macular asociada a la edad neovascular y cada inyección cuesta 916 euros. Existe otra opción terapéutica

Correo electrónico: amonzonm@yahoo.es

que se utilizaba desde antes de la comercialización del ranibizumab, que es el bevacizumab, que no tiene la indicación, pero que el recién publicado ensayo CATT^{6,7} demuestra que ambos son de eficacia equivalente. Cada inyección de bevacizumab cuesta solo 20 euros. ¿Tenemos que utilizar ranibizumab a pesar de saber que es mucho más costoso que bevacizumab, o *debemos distribuir los recursos sanitarios adecuadamente?*

Algo muy parecido ocurre también con el ranibizumab en la indicación de edema macular diabético. Bevacizumab carece de esta indicación, pero se utilizaba para ello antes de que se comercializase el ranibizumab. Existen diversos estudios y un metanálisis que demuestran la eficacia de bevacizumab⁸ en esta indicación y el coste del tratamiento, como en el caso anterior, es muy inferior.

La dexametasona intravítrea⁹ tiene la indicación en el edema macular por oclusión venosa retiniana y oclusión venosa retiniana central, y cada inyección cuesta 988 euros. Existe otra opción terapéutica, la triamcinolona (Trigon Depot®), que venía utilizándose desde mucho antes de la comercialización de la anterior y según dice textualmente una publicación del Dr. Gómez-Ulla, presidente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo: «la inyección intravítrea de acetónido de trimacina (Trigon Depot®) es ampliamente usada por numerosos oftalmólogos en muchos países del mundo, y en la literatura científica existen numerosas publicaciones que describen sus indicaciones, seguridad y efectos adversos, así como las medidas oportunas para minimizar estas complicaciones. Solo en PubMed existen 131 publicaciones bajo el epígrafe Intravítreal triamcinolone and retina»¹⁰. La triamcinolona no tiene la indicación oficialmente aprobada y el precio de una ampolla es de solo 0,7 euros. Por otro lado, seguramente por intereses comerciales, la triamcinolona ha modificado su ficha técnica en marzo de 2007, ¿previendo la comercialización de la dexametasona intravítrea, su competidor natural?, en la que incluye los 2 nuevos siguientes párrafos:

«Esta formulación está disponible solo para su utilización por vía intramuscular profunda y por vía intraarticular, por lo que no debe utilizarse para uso intravenoso, intra-dérmico o intraocular».

«No se han llevado a cabo estudios para demostrar la seguridad del uso de TRIGON DEPOT en administración intranasal, subconjuntival, subtendinosa, retrobulbar ni intraocular (intravítrea), por lo que no se recomienda su uso por estas vías. Tras la administración intravítrea, se han notificado casos de endoftalmitis, inflamación ocular, aumento de la presión intraocular y alteraciones visuales incluyendo pérdida de visión. Se han descrito varios casos de ceguera tras la inyección de suspensiones de corticosteroides en las fosas nasales y de inyecciones intralesionales en cuero cabelludo».

Debemos además tener en cuenta que la dexametasona intravítrea en monoterapia o en combinación está buscando la indicación en otras enfermedades, como el edema macular diabético, la uveítis, la degeneración macular relacionada con la edad, etc.

En conclusión, asistimos a una nueva estrategia de los laboratorios farmacéuticos, que consiste en conseguir la aprobación de medicamentos en situaciones que ya se

estaban tratando con otros medicamentos, que no tenían la aprobación en la ficha técnica. Lo que ocurre es que para aprobar la indicación de un medicamento se requiere que una entidad solicite la aprobación, aporte la documentación y se responsabilice de ella y esto solo sucede si hay un interés comercial.

Por lo tanto, ya que las decisiones para el uso y la selección de los medicamentos recaen sobre las comisiones de farmacia de los hospitales o sobre instituciones oficiales superiores en materia de sanidad, son estas y aquellas las que deben sentar las bases para establecer que la aparición de nuevos medicamentos para situaciones que ya estaban cubiertas por otros no obliga directamente a tener que modificar la terapéutica que se estaba llevando a cabo, ya que podemos encontrarlos con la paradoja de que podamos considerarnos obligados a utilizar un tratamiento peor que el que se está aplicando, solo porque este tiene la indicación oficial aprobada. En este sentido, para que el hospital modifique su terapéutica, el nuevo medicamento deberá demostrar que es más costo-efectivo que la terapia actual y que la aparición de un nuevo medicamento deberá considerarse solo como una alternativa más y no como una obligatoriedad de uso.

Como estrategia de trabajo y para salvaguardar aspectos legales, aquellos medicamentos que la comisión de farmacia considere que no son costo-efectivos comparados con la terapia actual, no deberían incluirse en la guía farmacoterapéutica del hospital. También se deberá disponer en cada hospital de un «protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario», en el que se determinen los fármacos a utilizar en sus indicaciones. Estos protocolos son los que le dan al hospital la capacidad para actuar y deberían realizarse de forma consensuada con los especialistas implicados y basándose en la mejor evidencia científica disponible. De esta forma servirían para evitar responsabilidades judiciales en caso de reclamaciones de pacientes, entidades o profesionales.

El Servicio de Salud del Gobierno de las Islas Baleares ya ha tomado algunas decisiones a este respecto, como es el caso de su «Documento marco para la utilización de fármacos inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) administrados por vía intravítrea».

De esta forma se podrá seguir utilizando la terapia actual, aunque esta no tenga la indicación oficialmente aprobada y cumpliendo con las especificaciones del RD 1015/2009.

Bibliografía

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE n.º 174 de lunes 20 de julio de 2009.
2. Ficha técnica Javlor®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000983/WC500039604.pdf
3. Albers P, Park S, Niegisch G, Fechner G, Steiner U, Lehmann J, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. Ann Oncology. 2011;22:288-94.
4. Roth BJ. The role of paclitaxel in the therapy of bladder cancer. Semin Oncol. 1995;22 5 Suppl 12:33-40.

5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817–25.
6. Rosenfeld PJ. Bevacizumab versus Ranibizumab-The Verdict. *N Engl J Med*. 2011;364:1966–7.
7. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *NEJM*. 2011 (10.1056/NEJMoa1102673).
8. Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:15–27.
9. Ficha técnica Ozurdex®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf
10. Gómez-Ulla F, López Gálvez M. Consideraciones sobre el uso de triamcinolona intravítrea. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82:327–30.