

Boletín Farmacológico

Volumen 3, Número 2 / Diciembre 2012

La Medicina Basada en la Evidencia para los Medicamentos Biológicos.

Dra. Noelia Speranza.

Prof. Adjunta Departamento Farmacología y Terapéutica. F. de Medicina, UdelaR.

El objetivo de la exposición fue presentar algunos de los problemas vinculados a la generación y análisis de evidencia para los Medicamentos Biológicos (MB) y plantear algunas estrategias para promover su uso racional en el contexto de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE).

Entre los problemas prácticos vinculados a la búsqueda de información sobre medicamentos, los médicos están obligados a conocer mas, porque cuantitativamente la información aumentó. A esto se agrega la necesidad de conocer lo mejor ("la mejor evidencia disponible"), a hacerlo oportunamente (en el tiempo adecuado para poder aplicar la evidencia antes que surja nueva información) y a poder comprender las ventajas y las desventajas de la "nueva información" y los "nuevos medicamentos".

Pero es necesario considerar que no siempre la "mejor evidencia disponible" contestará nuestras preguntas.

Considerando los atributos farmacológicos de los MB y ante la gran cantidad de nuevos MB y su alto costo, se hace necesario reflexionar sobre de dónde surge la evidencia para su uso clínico.

Una definición posible de "medicamento nuevo" es la de aquel medicamento que, por su reciente incorporación al mercado farmacéutico y no haberse utilizado por un tiempo y/o en cantidad suficiente, no cuenta con la información necesaria para establecer, en forma satisfactoria, su perfil de seguridad y/o efectividad. Y se podría aun agregar el perfil de eficacia. Los resultados de los estudios que anteceden a la aprobación de un nuevo medicamento, por el hecho de ajustarse rigurosamente al método científico y de llevarse a cabo en poblaciones estrictamente seleccionadas, pueden verse modificados –especialmente en lo relativo a sus efectos adversos y tóxicos– cuando el producto es utilizado ampliamente en la población general. La definición incluye también a productos que se comercializan con nuevas indicaciones y en los casos de nuevas formas farmacéuticas.

¿De dónde surge la evidencia para el uso de MB?

Se puede analizar el tema desde:

- la información requerida por las Agencias Reguladoras de Medicamentos (ARM) para que se apruebe un nuevo medicamento biológico o una nueva indicación del mismo,
- la evidencia en la que se basa la selección de un MB para su incorporación a un listado de medicamentos (sea cual sea el nivel de complejidad del listado),
- la información en la que se basa un clínico para prescribir un MB para una indicación en particular.

1. Evidencia para el registro

Los MB deben presentar como documentos para su aprobación datos sobre:

- Calidad
- Estudios preclínicos
- Estudios clínicos
- Farmacovigilancia

Las clásicas fases de desarrollo de medicamentos están ejemplificadas en la figura 1.

Figura 1. Fases de desarrollo de los medicamentos.

Extraído de: <http://www.bvsde.paho.org/texcom/cd045364/049816.pdf>

Entre las particularidades que se han observado para el registro de nuevos MB se destaca que en general se solicita mucha información de seguridad y lo mínimo indispensable de eficacia.

Se acepta que la misma sea demostrada por análisis de no inferioridad comparado con los tratamientos activos. Muchas veces se aceptan también la aprobación por "procesos acelerados". Este sistema se reserva para fármacos para enfermedades graves o de riesgo vital que no son tratadas de forma eficaz con los medicamentos existentes. Ello supone que su indicación se aprueba en base a los resultados de ensayos fase II y/o con datos en variables intermedias, a la espera de que demuestren más adelante resultados en supervivencia.

Existen varios ejemplos de las ARM de Estados Unidos (FDA) y de Europa (EMA) al respecto, y por ejemplo, la ARM de Brasil, ANVISA, en su reglamentación, hace referencia a estos puntos y aclara que los estudios de fase III deberán ser comparativos, incluyendo estudios de superioridad, equivalencia clínica o no inferioridad, en relación al producto biológico nuevo, con excepción de los hemoderivados, las vacunas y los productos con indicación oncológica. Además expresa la posibilidad de presentar estudios de fase II ya concluidos o estudios de fase III en ejecución en el caso de medicamentos biológicos nuevos

para el tratamiento o prevención de enfermedades graves o de alta mortalidad.

En un análisis realizado en el boletín de información farmacoterapéutica de Navarra de finales del año pasado, en el que se evalúa la eficacia y seguridad de los medicamentos antineoplásicos biotecnológicos más utilizados en la práctica clínica habitual en sus indicaciones principales, según información disponible en FDA y EMA, se describen algunas situaciones que ejemplifican ampliamente esta "nueva" situación con los MB.

Consideran en el análisis la variable primaria de los ensayos clínicos que fueron parte del cuerpo de la evidencia para la aprobación de estos medicamentos, y los dividen según la calidad "clínica" de estas variables en:

- Medicamentos con mejores datos en supervivencia o en variables relevantes
- Medicamentos que son una alternativa a la opción de elección
- Medicamentos de eficacia más cuestionable en determinadas indicaciones
- Aprobaciones polémicas de algunas indicaciones

Como ejemplos extremos se tomarán dos situaciones: la indicación de rituximab en el tratamiento del Linfoma no Hodking y la indicación de bevacizumab en el tratamiento del cáncer de mama.

Rituximab (MabThera®) está indicado en el tratamiento del Linfoma no-Hodgkin y la Leucemia Linfocítica Crónica. Los ensayos incluidos en la ficha técnica de la EMA que justificaron la aprobación de la indicación de tratamiento del Linfoma folicular tuvieron una duración de entre 18 y 53 meses, el tiempo libre de progresión aumentó 19 meses, y la proporción de pacientes vivos a aumentó 9,8% (80,9% frente a 71,1%, rituximab y placebo, respectivamente). Estudios clínicos posteriores continuaron demostrando este beneficio. En nuestro país, rituximab integra el Formulario Terapéutico de Medicamentos 2011 del MSP, y es el Fondo Nacional de Recursos (FNR) el organismo que cubre el tratamiento para el Linfoma difuso a grandes células B, Linfoma folicular Grado III, Linfoma folicular Grado I y II y Linfoma del manto. Bevacizumab se aprobó para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en base al dato del beneficio en la variable supervivencia libre de progresión de 5 meses. Inicialmente se había estipulado que la variable primaria fuera supervivencia total, que es una variable más dura frente a aquella, pero no se encontraron diferencias frente al placebo. Tanto en la FDA como en la EMA el registro se hizo por procedimiento acelerado. Recientemente ambas agencias revisaron las características de la indicación de este MB en función de su perfil de eficacia y seguridad. Tras este análisis, EMA mantiene la autorización de su uso para esta indicación en combinación con paclitaxel y FDA ha recomendado retirar esta indicación y desde diciembre de 2011 ya no aparece como indicación en la ficha técnica.

Es importante remarcar otro hecho que agrega complejidad a las condiciones bajo las que se aprueban los MB y es el perfil de seguridad de los mismos. Como es sabido, cuando un nuevo medicamento se introduce al mercado, el número total de personas expuestas al mismo generalmente no supera los miles, y el tiempo de exposición es además limitado. Por tanto, la mayoría de los efectos adversos poco frecuentes o con mayor latencia para su aparición no son adecuadamente caracterizados hasta que se usan masivamente. Cerca de la

cuarta parte de los MB aprobadas en los Estados Unidos y Europa entre enero 1995 y junio 2007 han estado sujetos al menos a una acción reguladora relacionada con la seguridad durante la década siguiente a su aprobación. Al 11% de éstas, incluyendo infliximab y bevacizumab, se les ha exigido una advertencia de recuadro negro (máxima advertencia que es exigida por la FDA según tipo de precaución considerada). La mayoría de las medidas se tomaron durante los cinco años siguientes a la aprobación. El tiempo promedio hasta que se tomó una medida de regulación fue 3.7 años.

2. Evidencia para la incorporación a listados de medicamentos.

Este punto se trató específicamente en otra presentación durante las Jornadas, por lo que sólo se hizo referencia a la dificultad que existe en la realización de análisis de eficacia comparativa, debido a la falta de evidencia que compare directamente dos tratamientos activos para una misma indicación. Esto determina que la calidad y/o validez de los datos sea menor.

3. Evidencia para la prescripción.

Intentar responder preguntas clínicas basados en la mejor evidencia disponible puede ser considerada una forma constructiva de enfrentarse a la incertidumbre diaria. Sin embargo, la MBE no da respuesta a todas nuestras preguntas clínicas o de la mejor manera. En particular para los MB, puede ser difícil encontrar información considerada de la "mejor calidad" (metaanálisis, ensayos clínicos controlados, ECC) para poder justificar su uso en determinadas situaciones clínicas; sobre todo aquellas de baja frecuencia o en las que sea difícil alcanzar adecuado número de pacientes para incluir en la muestra por la gravedad de la enfermedad, la dificultad del punto de vista ético cuando no hay otras alternativas disponibles, etc. No sólo faltan datos de eficacia sino también de seguridad, pues la poca exposición a estos medicamentos (uso restringido, poco tiempo en el mercado) determina que se conozca poco de los efectos adversos menos frecuentes.

A esto se suma que en caso que existan ECC, no siempre implica que sean de buena calidad metodológica y de relevancia clínica (validez interna y externa respectivamente).

Por ejemplo, en una revisión de 58 ensayos clínicos sobre cáncer de mama avanzado publicados en 8 revistas médicas de alto impacto entre 2000 y 2007 se encontró que solo el 2% tenían como variable principal la supervivencia y casi el 75% utilizaban variables intermedias poco consistentes.

Por último además, esta información muchas veces es presentada y promocionada a los clínicos exclusivamente por la propia industria farmacéutica. El uso de MB en este contexto de la evidencia, hace que los centros de información de medicamentos, los comité de terapéutica y la consulta a los expertos "independientes" sea de gran importancia.

El Centro de Información de Medicamentos (CIM) del Departamento de Farmacología y Terapéutica ha colaborado brindando información al Comité de Terapéutica del Hospital de Clínicas sobre varios pedidos de MB para indicaciones

no cubiertas por el FNR. Durante las Jornadas se analizaron las consultas recibidas durante 2010 y 2011 sobre rituximab para su uso en el Linfoma de Hodking Linfocítico Nodular, Púrpura Trombocitopénico Autoinmune en un paciente portador de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), un caso de anemia y plaquetopenia asociada a LLC, Artritis Reumatoide que no responde a otros tratamientos, Granulomatosis con poliangéitis, paciente portadora de nefropatía lúpica, Púrpura Trombocitopénico Trombótico. La mayoría de los casos correspondían a usos fuera de prospecto ("off label) donde la evidencia disponible sobre eficacia no provenía de ECC. El análisis en estos casos se hizo en base a estudios clínicos abiertos o serie de casos.

En cualquier situación, el uso en estas circunstancias exige la estricta monitorización de la efectividad y seguridad del tratamiento. Estos datos son muy importantes porque constituyen evidencia sobre los resultados en la práctica clínica, en condiciones de uso reales. Esta etapa de la investigación de los medicamentos (la llamada fase IV) no debe ser sólo llevada a cabo por los clínicos y los investigadores de la academia, sino que sería adecuado que también intervinieran la ARM y la industria farmacéutica.

Uso Racional de Medicamentos (URM) , según la definición de la Organización Mundial de la Salud, implica el "uso de los medicamentos según las necesidades clínicas de los pacientes, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad"

Entre algunas de las posibles estrategias para promover el URM en MB destacamos la importancia que tiene la adecuada justificación de la indicación del uso de MB en un paciente individual (independientemente de si es un uso fuera de prospecto o no), consultar, cuando sea posible, a los Comité de Terapéutica y los Centros de Información de Medicamentos para el análisis en conjunto de las situaciones clínicas complejas, y promover la realización de recomendaciones consensuadas y Guías de Práctica Clínica basadas en la mejor evidencia disponible.

Bibliografía

1. Selección de medicamentos esenciales / Organización Panamericana de la Salud; Ministerio de Salud. Lima: Organización Panamericana de la Salud; Ministerio de Salud, 2010. Disponible en:
<http://www.bvsde.paho.org/texcom/cd045364/049816.pdf>
2. Erviti J. Medicamentos biotecnológicos y cáncer: no es oro todo lo que reluce. BIT, 2011; 19 (4): 45-64. Disponible en:
http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/29C714BC-B121-4078-B1C2-31CE2DD8C7C1/220204/Bit_v19n4.pdf

3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de Produtos Biológicos | Bases Legais e Guias – Coletânea. 2011, Brasília. Disponible en: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/935aed0048bd2755a7cdaf9a6e94f0d0/Registro_Produtos_Biologicos_Hemoterapicos_10102011_WEB.pdf?MOD=AJPERES
4. European Medicines Agency completes its review of Avastin used in breast cancer treatment. Press release. 16 December 2010. EMA/CHMP/815425/2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099929.pdf
5. FDA begins process to remove breast cancer indication from Avastin label. FDA press release. Dec 16, 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm237172.htm>
6. Avastin. Highlights of prescribing information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125085s0238lbl.pdf
7. 18/12/2010: Bevacizumab en cáncer de mama: revisión de indicación. Disponible en: <http://w3.icf.uab.es/notibg/item/1027>
8. Informe a la Comisión Farmacoterapéutica. Asunto: Evaluar un protocolo de utilización y decidir la aprobación de indicación de un fármaco incluido en la Guía Farmacoterapéutica. Avastin. 16/9/10. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/farmaco/2010/IPI0510bevaciCMM-es.pdf>
9. Giezen T, Mantel-Teeuwisse A, Straus S et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. JAMA. 2008;300 (16):1887-1896
10. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales - Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 05, septiembre de 2002. disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4874s/>