



# Disponibilidad. Eficiencia.

Noemí Rebollo Díaz  
UGC Farmacia Hospitalaria  
HUVVM

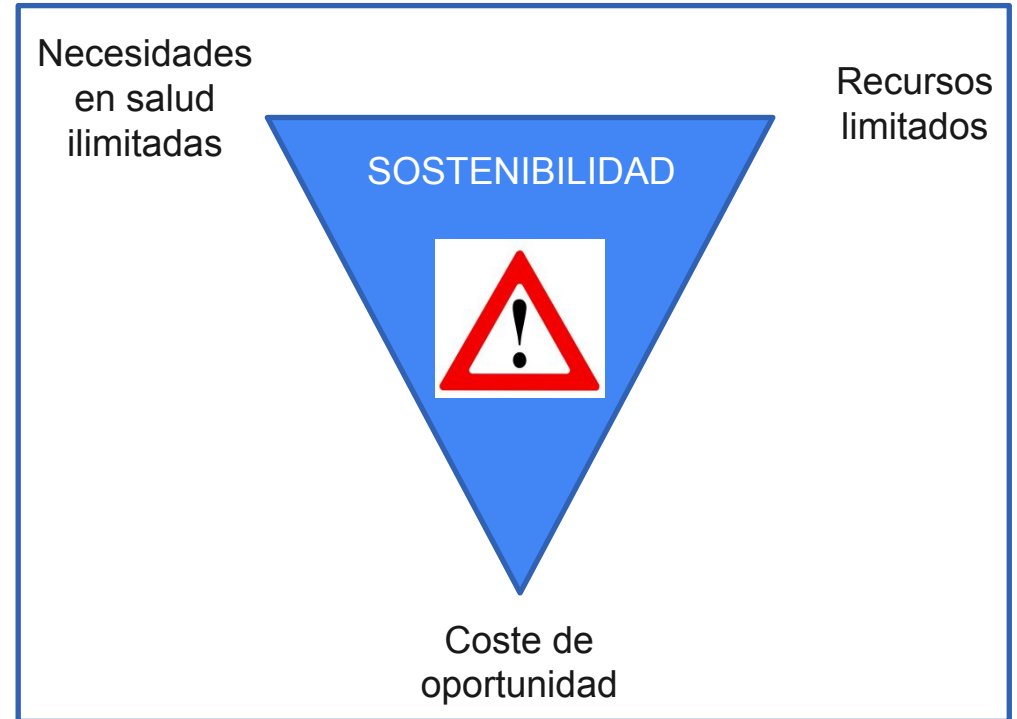


# Contexto actual

## GASTO EN MEDICAMENTOS



- Aumento de la esperanza de vida
- Cronificación de las enfermedades
- Nuevos tratamientos





# El valor de un medicamento

EVIDENCIA DE SEGURIDAD Y  
RESULTADOS EN SALUD  
(Clínica)

EVIDENCIA ECONÓMICA

SEGURIDAD

Relación riesgo-beneficio

EFICACIA

Resultados en condiciones ideales

EFFECTIVIDAD

Resultados en práctica clínica

EFICIENCIA

Relación entre resultados y costes

DISPONIBILIDAD

Impacto presupuestario

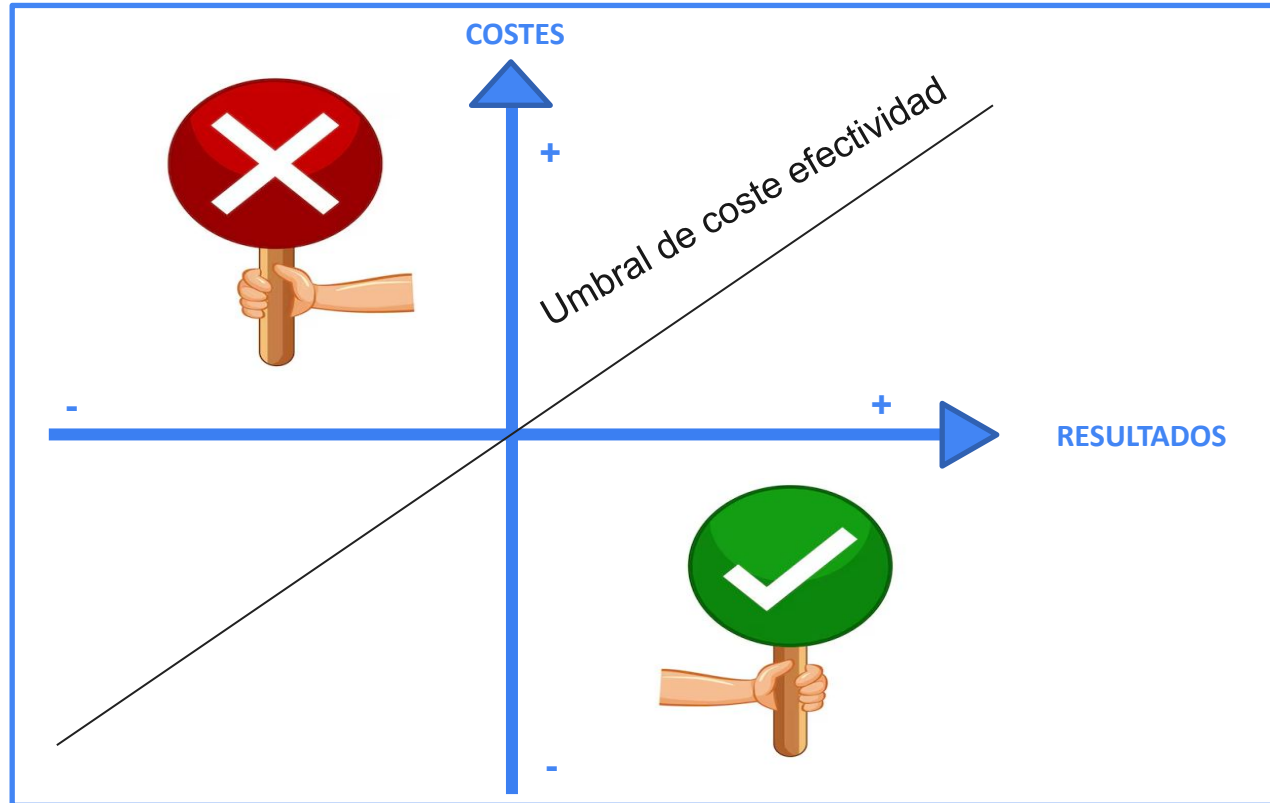


# Evaluaciones económicas

	<b>COSTES</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>Minimización de costes</b>		<b>Resultados equivalentes</b>
<b>Coste-eficacia/efectividad</b>		<b>Unidades clínicas habituales</b> (Años de vida ganados, tasa de respuesta clínica...)
<b>Coste-utilidad</b>		<b>Cantidad y calidad de vida (AVAC)</b>
<b>Coste-beneficio</b>		

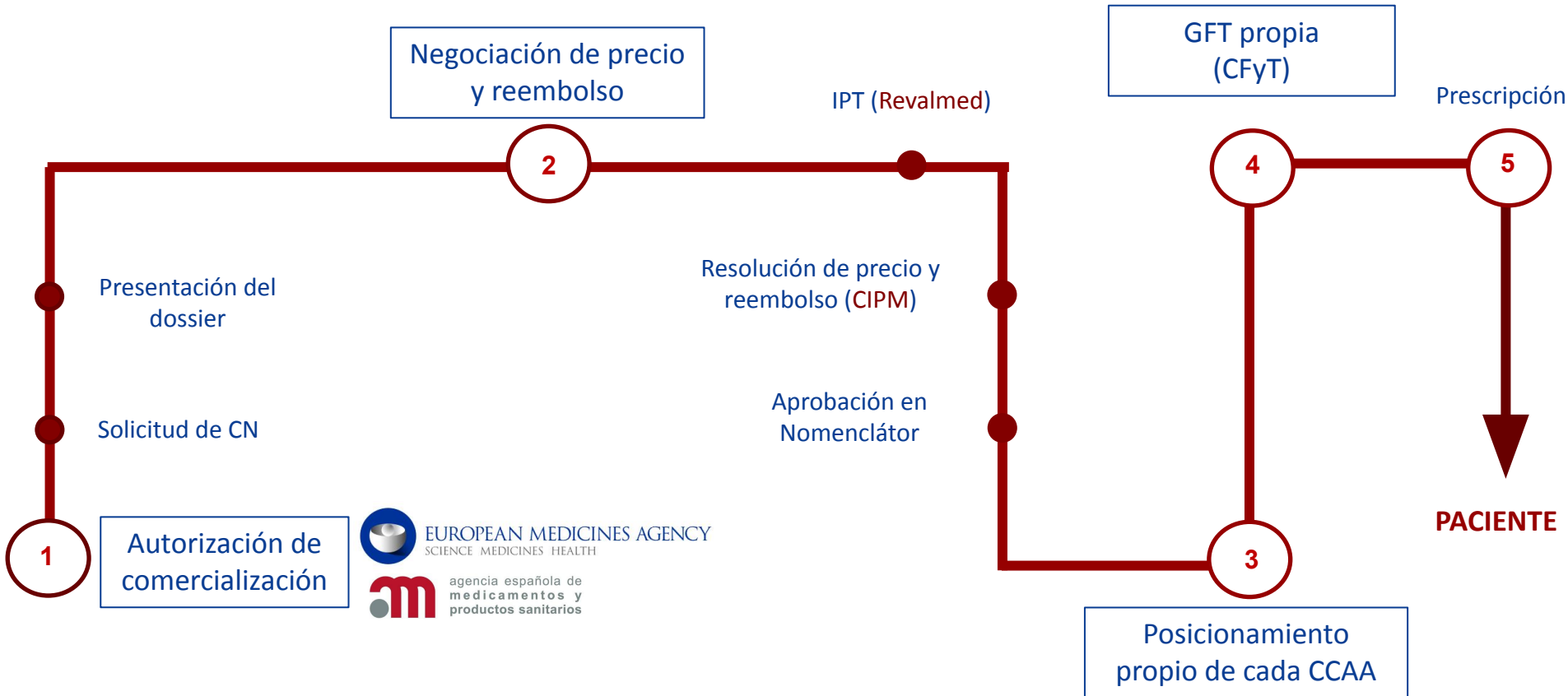


# Toma de decisiones tras la evaluación económica





# Flujo en el proceso de acceso a fármacos



# Informes de posicionamiento terapéutico (IPTs)



## I. DISPOSICIONES GENERALES

### JEFATURA DEL ESTADO

**8083** Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

JUAN CARLOS I  
REY DE ESPAÑA

A todos los que la presente vieren y entendieren.  
Sabed: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente ley.

#### PREÁMBULO

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios es el marco legal en el que se encuadran todas las disposiciones relativas, entre otras, a la evaluación, autorización, registro, fabricación, almacenamiento, distribución y seguimiento de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que hacen posible las garantías de seguridad, calidad y eficacia de los mismos.

Desde su aprobación, se han producido diversas modificaciones de la configuración jurídica de la Unión Europea habida cuenta de la experiencia acumulada y tras distintas actuaciones de evaluación efectuadas por la Unión Europea en algunas de las materias relacionadas con el sector farmacéutico, como son la farmacovigilancia de los medicamentos, el refuerzo de la calidad de los medicamentos y la protección de la cadena de suministro ante el riesgo de los medicamentos falsificados, o las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de medicamentos, con el objeto de eliminar diferencias en las legislaciones nacionales y garantizar el correcto funcionamiento del mercado interior de los medicamentos, así como un alto nivel de protección de la salud pública y de la salud de las personas y animales, que obligan a nuestro país a revisar la normativa interna vigente.

En efecto, por un lado, se aprueba la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica en lo que respecta a farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Y por otro, se produce la aprobación de la Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, por la que se modifica, en lo relativo a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano.

Estas directivas han de ser incorporadas a la normativa nacional, a través de esta Ley para, posteriormente, proceder a la actualización correspondiente de su normativa de desarrollo.

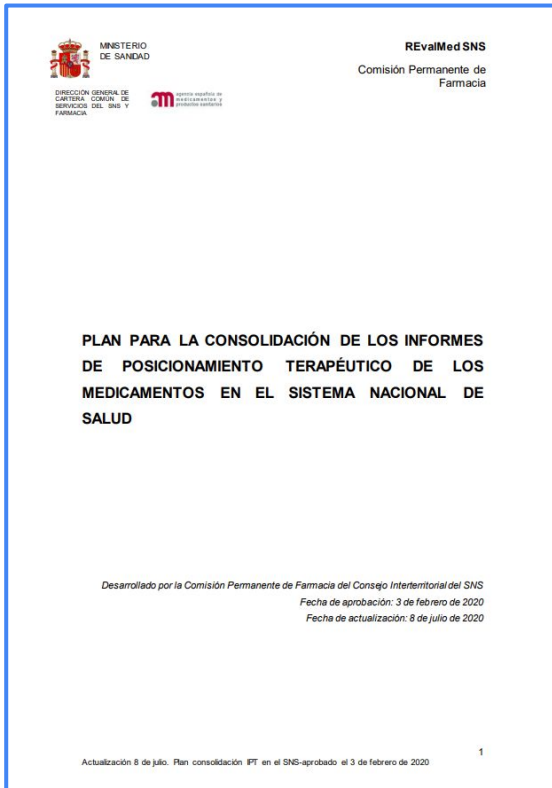
Así, esta Ley conlleva el cumplimiento de la necesidad de adaptación cuanto antes a las nuevas normas europeas de farmacovigilancia establecidas a fin de proteger la salud pública y hacerlo de manera armonizada para todos los medicamentos de uso humano

*“Disposición adicional tercera. Posicionamiento de medicamentos.*

*Las actuaciones orientadas a establecer la posición de un medicamento en la prestación farmacéutica y su comparación con otras alternativas terapéuticas, tendrán una base científico técnica común para todo el Sistema Nacional de Salud y se realizarán en el marco de los informes de posicionamiento de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Dichos informes tendrán carácter vinculante.”*

**Ley 10/2013 que modifica la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios**

# Informes de posicionamiento terapéutico (IPTs)



## LINEA DE ACCIÓN 2. MODIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA PARA

### C. Incluir información clave en los IPT

Se propone rediseñar el IPT de tal forma que se incluyan puntos críticos demandados por todos los actores en el SNS como son:

- Comparativa con alternativas terapéuticas disponibles y sus resultados.
- Valoración crítica de los ensayos disponibles: Información sobre limitaciones de la evidencia. Validez y utilidad práctica de los resultados. Fuentes secundarias de evidencia.
- Método empleado para manejar la incertidumbre.
- Beneficio clínico incremental respecto a la mejor alternativa o a la alternativa estándar. donde se muestre la relevancia para la práctica clínica.
- Identificación de grupos y subgrupos con mejores resultados si procede o características de los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento.
- Evaluación fármaco-económica.
- Claro posicionamiento especificando eficacia y seguridad comparativa, así como coste-efectividad.





# Informes de posicionamiento terapéutico (IPTs)



**R**EvalMed SNS  
Comisión Permanente de  
Farmacia

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE EVALUACIÓN CLÍNICA, EVALUACIÓN ECONÓMICA Y POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PARA LA REDACCIÓN DE INFORMES DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE MEDICAMENTOS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Desarrollado por la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS  
Fecha de aprobación: 8 de julio de 2020

## 7.3. EVALUACIÓN ECONÓMICA

En general la evaluación económica se realizará desde la perspectiva del sistema sanitario.

### TIPOS DE ANÁLISIS

- A. Minimización de costes
- B. Análisis coste-efectividad
- C. Análisis coste-utilidad

Tabla 5. Análisis de coste-efectividad cuando la variable de efectividad es continua

Análisis de coste-efectividad cuando la variable de efectividad es una variable continua					
	Variable	Descripción de la VARIABLE evaluada	Diferencia de eficacia	Coste incremental	Razón Coste-efectividad incremental (RCEI)
Ref. X	Principal		EA – EB	CA-CB	(CA-CB) / (EA-EB)
	Todos los pacientes		unidades		
	Secundaria 1				
	Secundaria 2				
Ref.	Principal				
	Subgrupos pacientes				



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

### Informe de Posicionamiento Terapéutico de Lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretoida (Lutathera®) en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados

IFT, 18/2019\_VI

Fecha de publicación: 27 de mayo de 2019<sup>1</sup>

#### INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo muy heterogéneo de tumores de amplia distribución anatómica que comparten origen en las células neuroendocrinas (1). Aunque pueden originarse en cualquier órgano de la anatomía, la mayoría son de origen gastroenteropancreático (~65%) (2), en cuyo caso se denominan gastro-entero-pancreáticos (TNE-GEP). Las localizaciones más comunes de los TNE-GEP son el páncreas (30-40%), el intestino delgado (15-20%) y el recto (5-15%) (2).

Los TNE-GEP son poco frecuentes (2,5-5 nuevos casos/100.000/año), pero su incidencia va en aumento (2). Su prevalencia es relativamente alta debido a la larga supervivencia en aquellos pacientes diagnosticados en etapas tempranas y con grado de diferenciación bajo, siendo los segundos tumores de mayor prevalencia derivados del tracto digestivo tras el carcinoma colorrectal (2).

La nomenclatura de los TNE-GEP es compleja y confusa. Antiguamente se clasificaban en base a su origen embriológico como tumores del intestino anterior, medio o posterior. Los tumores primarios de intestino anterior se localizan en el pulmón, tórax, estómago, estómago, parte del duodeno y páncreas. Los del intestino medio están situados en el resto del duodeno, yeyuno, íleon, ciego, colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transverso. Los del intestino posterior en el tercio distal del colon transverso, colon descendente y sigma. Localizaciones como pulmón o tórax no se incluyen en la actual definición de TNE-GEP, así que esta clasificación añade cierta confusión. La definición de los TNE-GEP ha evolucionado en las dos últimas décadas para dividirlos en dos categorías principales según la OMS (3): tumores neuroendocrinos bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados.

Una característica exclusiva de los TNE-GEP bien diferenciados es la sobrexpresión de los receptores de somatostatina (SSTR), que constituye la base para el tratamiento con análogos de la somatostatina o con péptidos marcados con radionúclidos que se unen a SSTR y para las pruebas de imagen de SSTR. De los cinco subtipos de SSTR identificados, los más frecuentes en los TNE-GEP son los SSTR2, seguidos por SSTR1 y SSTR5 en igual frecuencia, y en menor cuantía por SSTR3 y muy pocos SSTR4 (4,5). Los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados apenas expresan SSTR.

La mayoría de TNE-GEP no secretan niveles suficientes de sustancias biológicamente activas que provoquen sintomatología y, por tanto, se manifiestan frecuentemente de tarde con síntomas de efecto de masa o metastásico a distancia. Alrededor del 75% de los pacientes con TNE-GEP presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, siendo el hígado el lugar más frecuente de metastásis (6). Sin tratamiento, hasta un 80% de los pacientes con metastásis fallecen en los 5 primeros años tras el diagnóstico (7).

La cirugía constituye la única opción curativa de los TNE-GEP bien diferenciados (6). El tratamiento de los pacientes con TNE-GEP irreseccable, ya sea por irreseccabilidad del tumor primario o de las metastásis, es paliativo (8). Su manejo terapéutico consiste en una estrategia multimodalidad incluyendo cirugía y otras formas de tratamiento citorréductor, embolización, quimioembolización, quimioterapia, interferón y análogos de la somatostatina. En situaciones avanzadas hay pocas opciones terapéuticas con eficacia significativa puesto que la quimioterapia y la radioterapia externa no se consideran eficaces, y además la mayoría de los fármacos autorizados solamente están indicados para uso en subpoblaciones (7). Así, los análogos de somatostatina como octreotida o lanreotida deben ser utilizados preferentemente como tratamiento de primera línea en TNE-GEP en estadio avanzado localizados en intestino medio según las actuales recomendaciones de ENETS (9) y otras sociedades científicas médicas (ESMO) (10), GETNE (11), SEOM (12) e IAEA, EANM y SNMMI (13).

Otra opción es el tratamiento con péptidos marcados con radionúclidos que se unen a los SSTR. Se basa en la internalización, mediada por receptores, de los análogos de somatostatina marcados radiativamente y su retención intracelular. El primer tratamiento de este tipo se realizó de forma investigacional con indio (<sup>111</sup>In) pentetreotida (7). La pentetreotida se une a los SSTR, y el indio (<sup>111</sup>In) se desintegra emitiendo electrones Auger que pueden destruir células tras internalizarse. Sin embargo, dicho radiofármaco solo está autorizado en pacientes con TNE-GEP bien diferenciado para fines diagnósticos (14).

#### LUTECIO (<sup>177</sup>Lu) OXODOTRETIDA (LUTATHERA®)

Es un radiofármaco que se presenta como solución para perfusión. La sustancia activa es lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretoida. Cada vial contiene 7.400 MBq en la fecha y hora de perfusión, con una actividad fija de 370 MBq/mg en la fecha y hora de calibración. El lutecio (<sup>177</sup>Lu) es un radionúclido que se desintegra a hafnio (<sup>177</sup>Hf) estable mediante emisión de partículas beta negativas, con energía promedio de aproximadamente 0.13 MeV siendo la emisión más abundante de 0.497 MeV. También emite radiación gamma de baja energía, de 113 keV (6,2%) y 208 keV (11%). Este radionúclido tiene un periodo de semidesintegración de 6,65 días.

El Lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretoida está indicado en adultos para el tratamiento de TNE-GEP con expresión de SSTR, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos, irreseccables o metastásicos (15).

Debe ser administrado exclusivamente por profesionales sanitarios autorizados para el uso y manipulación de radionúclidos, en centros asistenciales autorizados, y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico cualificado.

Previamente al tratamiento con este radiofármaco, debe confirmarse la sobrexpresión de SSTR en el tumor, por técnicas de imagen de SSTR (gammagrafía o tomografía por emisión de positrones (PET)), considerando que la captación tumoral debe ser al menos como la captación hepática normal. Esto es especialmente importante en pacientes con tratamientos previos crónicos con glucocorticoides.

En los 30 días previos a la administración de Lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretoida no deben administrarse análogos de somatostatina de liberación prolongada por el riesgo de interacción. En el caso que

## CONCLUSIÓN

El lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretoida está indicado en adultos para el tratamiento de TNE-GEP con expresión de SSTR, bien diferenciados (G1 y G2), irreseccables o metastásicos, y que han progresado con el tratamiento estándar.

En tumores localizados en el intestino medio, con los datos actualmente disponibles hasta finalizar el ensayo pivotal, lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretoida puede reemplazar a las dosis altas de octreotida LAR que están aceptadas en la práctica clínica en pacientes que han progresado a la dosis estándar de hasta 30 mg. La administración del radiofármaco ha conseguido un efecto positivo en la SLP y en la tasa de respuestas sin impacto estadístico en la supervivencia global. No se dispone de datos comparativos entre la eficacia de everolimus y lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretoida en los pacientes con tumores de intestino medio que hayan fracasado previamente al tratamiento con análogos de somatostatina.

En tumores localizados en el intestino anterior o posterior, no se dispone de datos aleatorizados en el momento actual para posicionarlo. Lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretoida se añade al arsenal terapéutico disponible actualmente (como everolimus y sunitinib para los tumores de origen pancreático y everolimus si son de origen en intestino anterior y posterior excepto páncreas). En pacientes con metastásis cerebrales conocidas no debe utilizarse porque no se incluyeron pacientes con estas características en los estudios disponibles (era un criterio de exclusión).

El perfil de seguridad del radiofármaco a corto plazo parece aceptable y manejable. Queda por determinar sus riesgos a largo plazo especialmente los tumores secundarios hematológicos. Se ha observado síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia aguda (LA) de inicio tardío tras el tratamiento.

La posología autorizada de lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretoida es aceptable hasta disponer de datos adicionales de optimización de dosis.

No existen datos de eficacia y seguridad clínicas en población menor de 18 años para lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretoida y, por tanto, su uso no está autorizado.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre Lutathera® y las alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.



<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de abril de 2018.



## INFORME DE VALORACIÓN PARA INCLUSIÓN EN GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA Y PROTOCOLIZACIÓN EN EL HOSPITAL VIRGEN MACARENA: LUTECIO OXODOTREOTIDA EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

### 1.- AUTORES DEL INFORME

**Autores / Revisores:** Noemí Rebollo Díaz

**Fecha elaboración informe:** 20-05-2021

### 2.- SOLICITUD

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Ana Agudo Martínez

**Servicio:** Medicina Nuclear

**Justificación de la solicitud:** Mayor efectividad que los tratamientos disponibles en el Hospital.

**Indicación solicitada:** Tratamiento de tumores que sobreexpresan receptores de somatostatina GEPNETs (gastroenteropancreáticos), paragangliomas, pheochromocytomas, cancer pulmonar "small cell", carcinomas medulares de tiroides, cáncer de mama y linfomas malignos bien diferenciados, inoperables o metastásicos y positivos en receptores de somatostatina.

En la solicitud se indica que el subgrupo de pacientes que podría beneficiarse especialmente del tratamiento con lutecio serían aquellos con tumores carcinoides del intestino medio irrecesables.

**Fecha recepción de la solicitud:** 27-10-2017. El medicamento no ha sido evaluado hasta la fecha por no estar comercializado en España.

### 3.- DESCRIPCIÓN ADMINISTRATIVA DEL MEDICAMENTO

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario. Medicamento huérfano.

### 4.- ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN EL HOSPITAL

En tumores que expresan receptores de somatostatina, el tratamiento de elección actualmente son los análogos de somatostatina de acción prolongada. En aquellos tumores refractarios a estos fármacos, se puede asociar además interferón.



### 8.- PROPUESTA:

**D-2 SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de presentación de los resultados en salud en un año.**

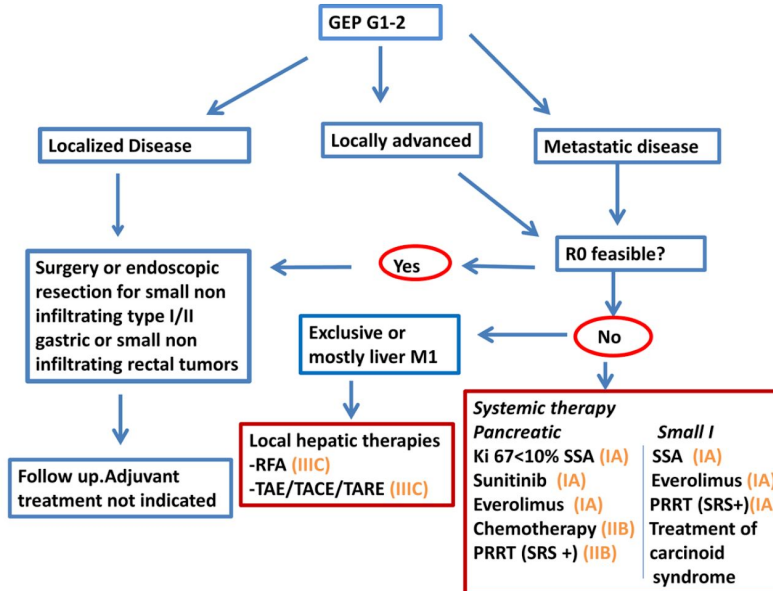
Sería conveniente definir unas condiciones de uso para las distintas alternativas disponibles para el tratamiento de TNE-GEP, plasmándolas en un protocolo que debería ser presentado ante la CMURM. A la hora de posicionar lutecio, dicho protocolo debería tener en cuenta criterios de eficiencia, tal y como se recoge en el IPT.

# Posicionamiento del Comité de Tumores Neuroendocrinos

Basado en Guías de SEOM (2018) Guías ENETS (2016)

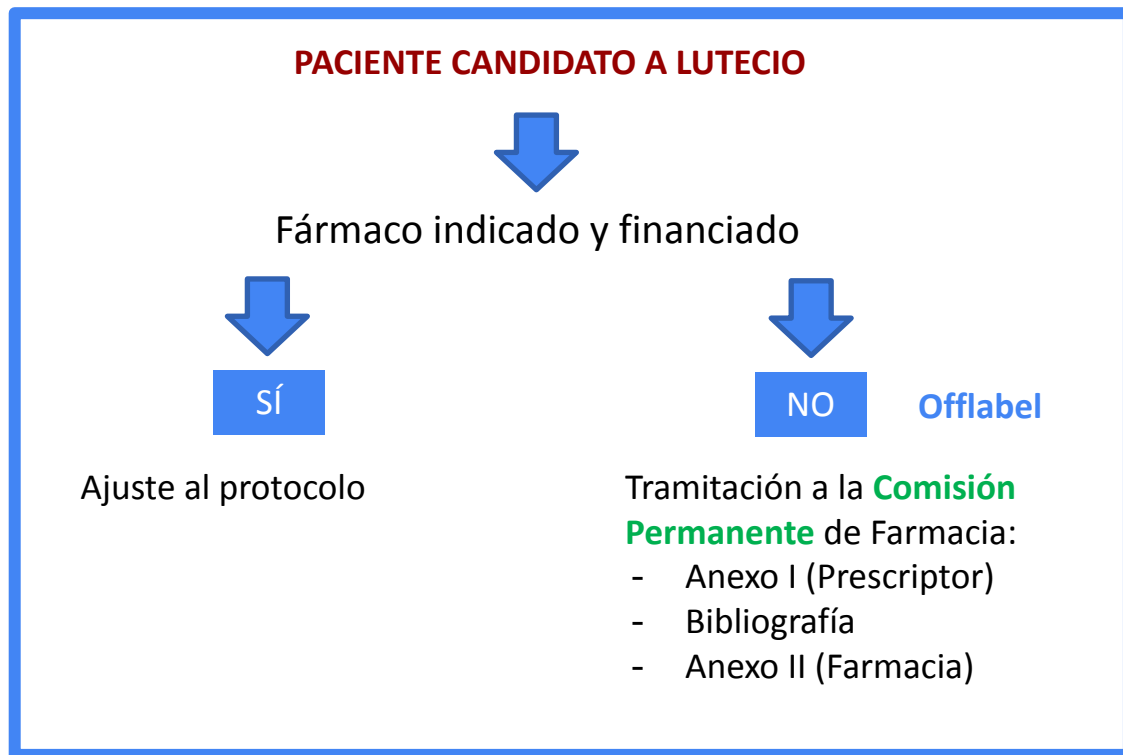
-TNE metastásicos no resecables grados 1 y 2 de intestino delgado: 2ª línea tras Análogos de Somatostatina

-TNE metastásicos no resecables grados 1 y 2 de páncreas: 3ª línea tras Sunitinib/Everolimus y Quimioterapia





# CTN: Procedimiento de Trabajo





# Resultados en Salud obtenidos en el HUVM



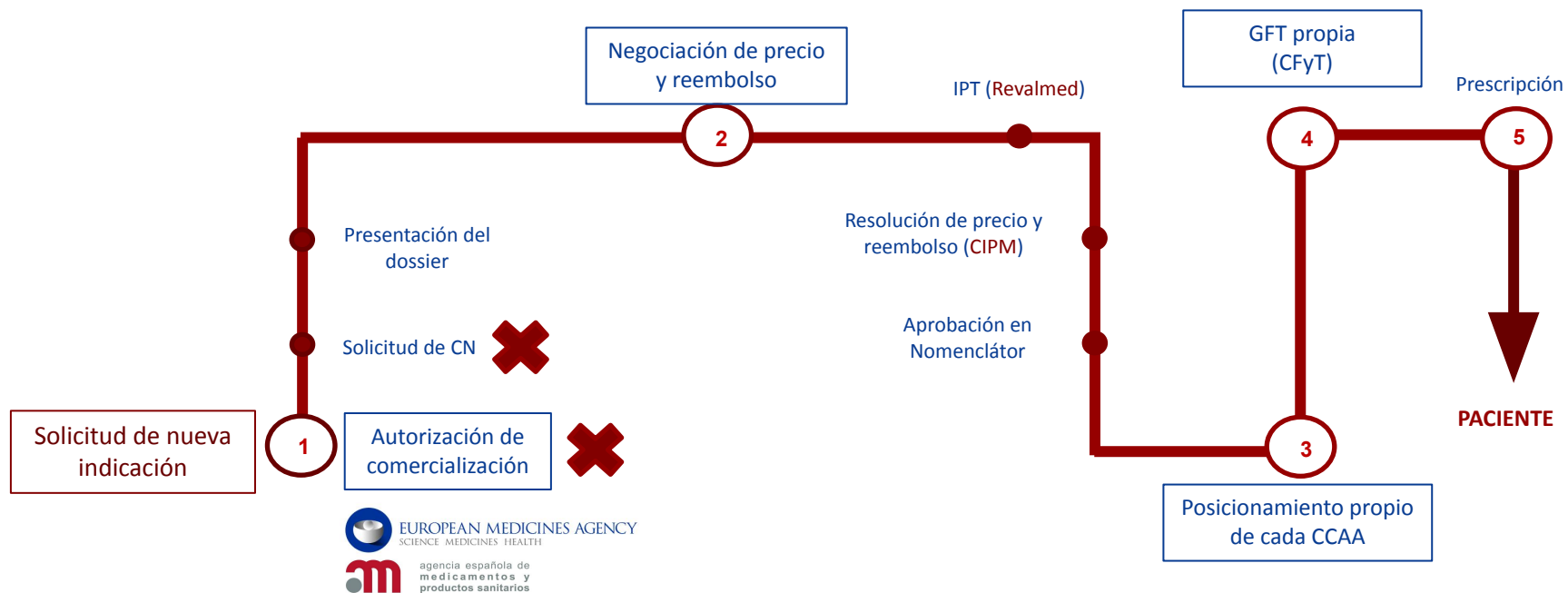
Presentados por la U.G.C. MEDICINA NUCLEAR (n=18)

- ✓ Nuestros resultados van acorde con los del estudio NETTER-1 con una FPS 21, 5 meses.
- ✓ Mínimos efectos secundarios, leves y autolimitados, sin necesidad de tratamiento.
- ✓ Mejoría franca de la Calidad de vida percibida por los pacientes.



# Nuevas indicaciones

- ✓ **NETTER-2:** lutecio 177 (Lu-177) en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) en primera línea (1L) en combinación con octreótido





[noemi.rebollo.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:noemi.rebollo.sspa@juntadeandalucia.es)