



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**“Farmacovigilancia intensiva de las formulaciones que
contienen filgrastim administradas a los pacientes del Instituto
Nacional de Cancerología de México”**

T E S I S

Que presenta

M. en C. OLIVID MARISOL HUERTA SÁNCHEZ

Para obtener el Grado de

DOCTORA EN CIENCIAS

**EN LA ESPECIALIDAD DE
FARMACOLOGÍA**

Directores de la Tesis:

Dr. Gilberto Castañeda Hernández

Dra. Mireya López Gamboa

México, D. F.

Septiembre, 2015

El presente trabajo de investigación se desarrolló bajo la dirección del Dr. Gilberto Castañeda Hernández y la Dra. Mireya López Gamboa. La metodología se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Gracias a Conacyt por la beca otorgada (número 295160) a Olivid Marisol Huerta para financiar los estudios de Doctorado

México, D.F.

DEDICATORIAS

Te amé sin conocerte,
por el simple hecho de llevarte en mi vientre
y saber que existías me lleno de alegría.
Ahora que estás conmigo debo decirte
que tu sonrisa es mi motor y el llanto que emanen tus ojos mi dolor.

Cuando duermes te admiro
y me siento la mujer mas feliz del universo,
tu salud me tranquiliza, tu felicidad es mi consuelo y tus penas mi tormento.

La razón de mi existir eres tú,
porque al ser el pilar de mi alegría,
quiero continuar con mi camino
y así poder empezar a construir tu destino, hasta el día en que al fin puedas volar.

Te observaré y le pediré al cielo
que me permita verte convertido en un gran ser humano,
con humildad, con valor, dignidad y con tanto amor para ofrecer a los demás.

Lucha contra todo y alcanza tus metas,
no te desesperes si tarda en llegar,
todo llega si luchas por ello, solo haz lo correcto y se te cumplirá.

A mi Carlitos Alonso, por ser mi alegría y la razón de mi existir.
Deseo darte el mejor de los ejemplos y que veas en mí a la persona
que más te ama en la vida.

DEDICATORIAS

A Juan Carlos. Por ser mi compañero de vida. Gracias por estar junto a mi todo este tiempo y por el apoyo que siempre me has brindado. Eres mi mejor amigo y la persona que amo con todo mi corazón.

A mi Gaby. Por ser la mejor madre. Gracias por tu amor incondicional, por tu apoyo, por tus sacrificios, por tus palabras de aliento y por tus oraciones. Eres sin duda alguna, mi mejor ejemplo.

A Erik, Abril, Norma y a toda mi familia que siempre me inspiran a luchar y dar lo mejor de mi.

A mis amigas Alma, Ana, Jessica y Maripaz, por ser parte importante de este camino que iniciamos juntas. Mil gracias por su compañía, por su apoyo desinteresado y por su amistad.

A mi gran amigo Abdieel por ser parte de mi formación académica y profesional. Gracias por darme la oportunidad de iniciar mi camino en la farmacovigilancia bajo tu tutela, han sido muy enriquecedores todos tus consejos y sugerencias.

A Violeta, por estar a mi lado en momentos duros y difíciles. Gracias por preocuparte por mi y darme tu hombro cuando mas lo necesité.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Gilberto Castañeda. Por ser el mejor de los maestros. Gracias por darme la oportunidad de trabajar a su lado y por todas esas enseñanzas, no sólo académicas, si no de vida. Es una persona digna de admirar.

A la Doctora Mireya López. Por ser mi guía y un ejemplo a seguir. Muchas gracias por todas las lecciones y por compartir conmigo sus conocimientos.

A mis sinodales. Por su tiempo y comentarios para enriquecer y mejorar este trabajo.

A todo el laboratorio 34 del departamento de farmacología por el apoyo brindado a lo largo del desarrollo de este proyecto.

A mis compañeros del Instituto Nacional de Cancerología de México por ser parte fundamental de este trabajo. Su apoyo fue esencial para cumplir con los objetivos.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|------|
| ÍNDICE | i |
| ABREVIATURAS | iv |
| ÍNDICE DE TABLAS | v |
| ÍNDICE DE FIGURAS | vi |
| RESUMEN | vii |
| ABSTRACT | viii |
| | |
| CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 CÁNCER..... | 1 |
| 1.1.1 Epidemiología del cáncer..... | 1 |
| 1.1.2 Tratamiento Antineoplásico..... | 2 |
| 1.1.3 Toxicidad hematológica..... | 3 |
| 1.2 NEUTROPENIA..... | 3 |
| 1.3 FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS..... | 4 |
| 1.4 MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS..... | 5 |
| 1.5 FILGRASTIM..... | 9 |
| 1.6 NEUPOGEN®..... | 10 |
| 1.6. 1 Características Generales..... | 10 |
| 1.6.2 Indicaciones terapéuticas..... | 10 |
| 1.6.3 Dosis y Vía de administración..... | 11 |
| 1.6.4 Recomendaciones Especiales..... | 12 |
| 1.6.5 Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas..... | 12 |
| 1.6.5.1 Farmacocinética..... | 12 |
| 1.6.5.2 Farmacodinamia..... | 14 |
| 1.6.6 Reacciones Secundarias y Adversas..... | 15 |
| 1.6.7 Interacciones Medicamentosas..... | 16 |
| 1.6.8 Patente de Neupogen..... | 17 |
| 1.7 BIOCOMPARABLES..... | 17 |
| 1.7.1 Generalidades..... | 17 |

| | |
|---|-----------|
| 1.7.2 Evolución de la regulación en México sobre los medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables..... | 19 |
| 1.7.3 Características generales del sistema de aprobación de biocomparables..... | 21 |
| 1.7.4 Bicomparables de Filgrastim en México..... | 22 |
| 1.8 REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (RAM)..... | 23 |
| 1.8.1 Clasificación de las reacciones adversas de acuerdo a la NOM-220..... | 23 |
| 1.9 FARMACOVIGILANCIA..... | 25 |
| 1.9.1 Métodos de Farmacovigilancia..... | 27 |
| 1.9.2 Farmacovigilancia en México..... | 27 |
| 1.10 USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS..... | 28 |
| 1.10.1 Definición del uso racional de medicamentos..... | 28 |
| 1.10.2 El problema del uso racional..... | 28 |
| 1.10.3 Uso de medicamentos fuera de la indicación autorizada..... | 29 |
| 1.11 FACTORES DE RIESGO: ODDS RATIO (OR) O RAZÓN DE MOMIOS..... | 31 |
| 1.12 JUSTIFICACIÓN..... | 32 |
| 1.13 OBJETIVOS..... | 33 |
| CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA..... | 34 |
| 2.1 Diseño del estudio..... | 34 |
| 2.2 Población de estudio y recolección de datos..... | 34 |
| 2.3 Construcción de la base de datos..... | 36 |
| 2.4 Evaluación de las reacciones adversas..... | 37 |
| 2.5 Notificación a la autoridad regulatoria (COFEPRIS)..... | 37 |
| 2.6 Subnotificación de las reacciones adversas en el expediente clínico..... | 37 |
| 2.7 Dosis, intervalo de dosificación y vía de administración indicada en la receta médica..... | 38 |
| 2.8 Entrega del medicamento en red fría..... | 38 |
| 2.9 Análisis estadístico..... | 38 |

| | |
|---|----|
| CAPÍTULO 3. RESULTADOS | 39 |
| 3.1 Características generales del estudio..... | 39 |
| 3.2 Resultados de la evaluación de las reacciones adversas..... | 41 |
| 3.3 Notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia..... | 45 |
| 3.4 Comparación de resultados..... | 45 |
| 3.5 Subnotificación de las reacciones adversas en el expediente clínico..... | 46 |
| 3.6 Dosis, intervalo de dosificación y vía de administración indicada en la receta médica..... | 47 |
| 3.7 Entrega del medicamento en red fría..... | 48 |
| 3.8 Análisis de los factores de riesgo..... | 49 |
| | |
| CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES | 51 |
| DISCUSIÓN | 51 |
| CONCLUSIONES | 60 |
| ANEXOS | 61 |
| REFERENCIAS | 67 |

ABREVIATURAS

| ABREVIATURA | SIGNIFICADO |
|-------------|---|
| ADN | Ácido Desoxidorribonucleico |
| COFEPRIS | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios |
| Da | Daltons |
| EFG | Equivalentes Farmacéuticos Genéricos |
| EMA | Agencia Europea de Medicamentos |
| FC | Farmacocinéticas |
| FD | Farmacodinámicas |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-CSF | Granulocyte colony-stimulating factor |
| IC | Intervalos de Confianza |
| INCan | Instituto Nacional de Cancerología de México |
| IPP | Información Para Prescribir |
| IV | Intravenosa |
| LGS | Ley General de Salud |
| MB | Medicamentos Biotecnológicos |
| MBB | Medicamentos Biotecnológicos Biocomparables |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| NF | Neutropenia Febril |
| NOM-220 | Norma Oficial Mexicana 220 |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OR u ODDS | Odds Ratio (Razón de momios) |
| PM | Peso Molecular |
| RAM | Reacciones Adversas a los Medicamentos |
| rhG-CSF | Recombinant human Granulocyte colony-stimulating factor |
| RIS | Reglamento de Insumos para la Salud |
| SC | Subcutánea |
| SRAM | Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos |
| UICC | Unión Internacional Contra el Cáncer |

INDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Diferencias entre medicamentos de síntesis química y de origen biotecnológico..... | 8 |
| Tabla 2. Medicamentos de filgrastim disponibles en el Mercado Mexicano..... | 22 |
| Tabla 3. Características generales de los pacientes..... | 40 |
| Tabla 4. Reacciones Adversas de filgrastim..... | 41 |
| Tabla 5. Porcentajes de RAMs de pacientes que recibieron sólo una marca de filgrastim, por registro y por pacientes..... | 46 |
| Tabla 6. Intervalos de dosificación del filgrastim prescritos en el INCan..... | 47 |
| Tabla 7. Factores de Riesgo para presentar Reacciones Adversas..... | 49 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Procedimiento general de producción de proteínas recombinantes..... | 7 |
| Figura 2. Estructura y secuencia del filgrastim..... | 9 |
| Figura 3. Vía de Señalización JAK/STAT..... | 14 |
| Figura 4. Porcentaje de pacientes que presentaron o no una SRAM..... | 40 |
| Figura 5. Clasificación de las reacciones adversas en base a su severidad..... | 43 |
| Figura 6. Clasificación de las reacciones adversas en base a su gravedad..... | 43 |
| Figura 7. Clasificación de las reacciones adversas en base a su grado de información..... | 44 |
| Figura 8. Clasificación de las reacciones adversas en base a su causalidad..... | 44 |
| Figura 9. Comparación del porcentaje de la aparición de dolor óseo con otras poblaciones..... | 45 |
| Figura 10. Vía de administración indicada en la receta médica..... | 48 |
| Figura 11. Dispensaciones en red fría..... | 48 |

RESUMEN

El filgrastim es el factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante (rhG-CSF). Se usa principalmente para reducir la incidencia y la duración de la neutropenia y complicaciones asociadas en pacientes que han recibido quimioterapia. Sin embargo, presenta una serie de reacciones adversas que pueden limitar su uso en la práctica clínica. En México no existen cifras de incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas al filgrastim, debido a la falta de estudios de farmacovigilancia y a la escasa participación en los programas de notificación espontánea. El presente estudio da a conocer datos acerca de la incidencia y la severidad de las reacciones adversas al filgrastim, así como los problemas relacionados con el uso de este medicamento, con el objetivo de sentar las bases que servirán en la toma de decisiones por parte del personal médico y, de esta forma, contribuir a la optimización de su uso en pacientes.

OBJETIVO. Determinar la incidencia y la severidad de las reacciones adversas asociadas al filgrastim, así como los problemas relacionados al uso de este medicamento en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de México.

MÉTODOS. Estudio de farmacovigilancia intensiva realizada en una cohorte prospectivo de pacientes tratados con filgrastim del Instituto Nacional de Cancerología de México. Se realizó una revisión de sus expedientes clínicos para obtener datos demográficos y se registraron las RAM asociadas al filgrastim a partir de un diario farmacoterapéutico llenado por los pacientes, entre los meses de abril y julio de 2013. Se calculó la incidencia de las RAMs y se clasificaron de acuerdo a su severidad, gravedad y grado de información; se clasificaron conforme a la NOM-220-SSA1-2012. Se utilizó el algoritmo de Naranjo para definir la causalidad. Se determinaron los factores de riesgo mediante el cálculo de OR con intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS. Se entregaron 600 diarios farmacoterapéuticos a 371 pacientes. Se tuvo un recobro del 61% de los diarios. Doscientos dieciséis pacientes integraron la cohorte, de los cuales, el 45.4% desarrollaron por lo menos una reacción adversa al filgrastim. La reacciones adversas con mayor incidencia fueron: dolor musculo esquelético (28.2%) y cefalea (11.1%). De acuerdo a su severidad, gravedad, grado de información y causalidad, el 45.3% de las reacciones fueron moderadas, el 100% no graves, el 34.7% grado 3 y el 74% probables, respectivamente. El factor de riesgo asociado a la presencia de las reacciones adversas al filgrastim fue: tener una edad entre 26 y 35 años (OR 2.55, [IC 95% 1.08-6.06]). Se identificaron problemas en la prescripción y dispensación del filgrastim en el Instituto.

CONCLUSIÓN. Algunos valores de incidencia y severidad de las reacciones adversas varían entre lo indicado en la IPP del medicamento y la población estudiada. El uso del diario farmacoterapéutico mostró ser un método eficaz para reportar con información suficiente para realizar la clasificación de causalidad, severidad y gravedad de las Reacciones Adversas, lo cual contribuye al fomento del reporte. La identificación de los problemas relacionados con el uso del filgrastim en el Instituto, sientan las bases para la toma de decisiones por parte del personal médico y, con ello, lograr la optimización de los esquemas basados en el filgrastim.

ABSTRACT

The filgrastim is the recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF). Filgrastim is used to reduce the incidence and duration of neutropenia and associated complications in patients receiving chemotherapy. However, it has a number of adverse reactions that can limit its use in clinical practice. There are no figures in Mexico regarding the incidence and severity of adverse reactions associated with filgrastim. This is because pharmacovigilance studies are limited and spontaneous reporting programs are lacking. The present study discloses data on the incidence and severity of adverse reactions to filgrastim, and problems involved in the use of this medicament. This study will serve in decision making policies by the medical staff and in this way, it will contribute to the optimization of its use in patients.

PURPOSE. To determine the incidence and severity of adverse reactions associated with the filgrastim, and the problems involved in the use of this medicament in patients of Instituto Nacional de Cancerología de México.

METHODS. Intensive pharmacovigilance in a prospective cohort of patients treated with filgrastim at the Instituto Nacional de Cancerología de México. A review of their medical records was performed to obtain demographic data and record the ADR associated with filgrastim with a pharmacotherapeutic diary, between april and july 2013. We calculated the incidence of ADRs and were classified according to their seriousness, severity and information grade; were classified according to NOM-220-SSA1-2012. Naranjo's algorithm was used to define causality. Were determined factors risk by calculating OR with confidence intervals at 95%.

RESULTS. We delivered 600 pharmacotherapeutic diaries to 371 patients. A recovery of 61% of the diaries we were taken. Two hundred-sixteen patients comprised the cohort, of whom 45.4 % developed at least one adverse reaction to filgrastim. The adverse reactions with highest incidence were: skeletal muscle pain (28.2 %) and headache (11.1%). According to their seriousness, severity, information grade and causality, 45.3% of the reactions were mild, 100% not serious, 34.7% third degree and 74% probable. Risk factor associated with the presence of adverse reactions to filgrastim was: aged between 26 and 35 years (OR 2.55 [95% CI 1.08-6.06]). We identified problems in prescribing and dispensing of filgrastim at the Institute.

CONCLUSION. Some incidence and severity values of the adverse reactions vary between the drug IPP and the studied population. Use of the pharmacotherapeutic diary showed to be an effective method to report with enough information to perform the classification of causality, severity and seriousness of adverse reactions, which contributes to the report promotion. Identifying problems related with filgrastim use at the Institute, sets the stage to decision-making by the medical staff, and thereby, achieve the schemes optimization based on filgrastim.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER

1.1.1 Epidemiología del cáncer

Desde épocas remotas el cáncer ha acompañado a la humanidad; hacia el año 400 a.C. Hipócrates lo nombró karkinos que en griego significa cangrejo. Esta enfermedad es resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos y químicos), que producen la degeneración de las células, originando lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos, que inicialmente se localizan en algún órgano o tejido (in situ) y al no ser tratados oportunamente pueden diseminarse a otros órganos (metástasis) (1).

A nivel mundial, este padecimiento es responsable de un número importante de muertes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que en 2008, fallecieron 7.6 millones de personas, aproximadamente 13% del total de fallecimientos, y estima que para 2030, aumentará a 13.1 millones. En la región de las Américas fallecieron 1.2 millones de personas en 2008 por cáncer; afectando a los hombres principalmente en la próstata, el pulmón, el colon, el recto y el estómago; y las mujeres en la mama, el pulmón, el colon, el recto, el cérvix y el útero (1).

En México, según la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), el cáncer es la tercera causa de muerte y estima que cada año se detectan 128 mil casos nuevos (2). En nuestro país, los tipos de cáncer más comunes en las mujeres son los de mama y el cérvico-uterino, con 16,000 y 12,000 diagnósticos nuevos al año, respectivamente. La población masculina padece en mayor medida cáncer de próstata, testicular y de colon. Además, el pulmonar flagela por igual a ambos sexos (3).

1.1.2 Tratamiento antineoplásico

El tratamiento del cáncer combina diversas modalidades terapéuticas, entre las que se encuentran la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, según el tipo de neoplasia. En la década de los 50 se comenzó a desarrollar la quimioterapia, que aumentó la posibilidad de curación al ejercer una acción generalizada y contribuyó a disminuir las recaídas que se producían por metástasis microscópicas de los tumores sólidos tratados solo con cirugía (4, 5).

Los protocolos de tratamiento con quimioterapia se basan en la administración simultánea de múltiples antineoplásicos con distintos mecanismos de acción, lo que se conoce como quimioterapia combinada.

En general, los antineoplásicos ejercen su acción de diversas formas y en distintas fases del ciclo celular interfiriendo con la estructura y/o la función de los ácidos nucleicos. Así, estos fármacos se clasifican, de acuerdo a su mecanismo de acción y a su origen, en agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, hormonas y antagonistas y fármacos diversos. Dentro de los agentes alquilantes se encuentra el cisplatino, que si bien no alquila formalmente al ADN, tiene la propiedad de formar enlaces covalentes con el ácido desoxirribonucleico, que es el principal mecanismo de acción de este tipo de fármacos (6).

A pesar de que la quimioterapia ha contribuido a elevar la supervivencia de los pacientes con cáncer, su principal limitación es la toxicidad. En general, los fármacos antineoplásicos interfieren con el ciclo celular de todas las células del organismo, especialmente de aquellas que presentan alto grado de división celular. La afectación de células o tejidos no tumorales explica el desarrollo de diversas reacciones adversas en pacientes tratados con este tipo de fármacos. También suelen ser afectados órganos como el riñón, el hígado, el miocardio, el pulmón y el oído, entre otros (6).

1.1.3 Toxicidad Hematológica

La gran mayoría de los agentes quimioterapéuticos afectan negativamente al sistema hematopoyético, directamente a la médula ósea, indirectamente al influir en el microambiente de la médula ósea o al interactuar con las células o los factores que regulan la hematopoyesis (7), de tal forma que ocasionan anemias, trombocitopenias y una mayor afectación a la línea granulocítica; el daño a esta última provoca la reducción de neutrófilos, dando lugar a la alteración de los mecanismos de defensa inmunológicos del paciente. Los neutrófilos son la primera línea celular de defensa del organismo, por lo tanto, la neutropenia puede contribuir al desarrollo de infecciones graves; condición de suma importancia que debe ser tratada conjuntamente con la patología oncológica en cuestión (8-10).

1.2 NEUTROPENIA

La neutropenia inducida por la quimioterapia representa una gran limitante para la adecuada y estricta administración de la terapia oncológica a seguir, ya que es la principal causante de la reducción de la dosis o retraso del tratamiento, que trae consigo efectos negativos, tanto en los resultados del programa terapéutico elegido, como en la calidad de vida del paciente tratado (11, 12).

Diversos estudios han relacionado la aparición de la neutropenia con la disminución de la dosis de los tratamientos. Un estudio publicado en 2001 evaluó un total de 1, 111 pacientes con cáncer de mama temprano que recibían quimioterapia adyuvante. El 45% de los casos experimentó al menos una reducción de dosis o un retraso de la misma, implicando una disminución de la intensidad del tratamiento. El retraso del tratamiento se relacionó con la neutropenia en el 58% de los casos y la reducción de la dosis, en el 53%. Además, se demostró que existía una relación entre haber sufrido una reducción o retraso y el hecho de que experimentar un segundo evento del mismo tipo (12).

Una variante específica de la neutropenia es la Neutropenia Febril (NF) que se define formalmente como la disminución del recuento absoluto de neutrófilos de $< 1,0 \times 10^9 / L$

(grado 3) y $< 0,5 \times 10^9 / L$ (grave o grado 4) y la presencia de fiebre, lo que indica por lo general el establecimiento de una infección (13).

La aparición de la NF se ha asociado a un buen número de factores relacionados con el propio paciente y con el tratamiento. Entre ellos, los más comunes son: edad superior a 65 años, sexo femenino, mal estado físico, estado nutricional deficiente, presencia de infecciones activas, neutropenia preexistente o cáncer avanzado (14).

La neutropenia febril además de alterar el esquema de la quimioterapia, también provoca que los pacientes requieran de hospitalización prolongada, la administración intravenosa de antibióticos de amplio espectro, y, a menudo está asociada a una importante morbilidad y mortalidad (15, 16).

1.3 FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS

Una estrategia para el tratamiento de la Neutropenia ha sido el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés). Como lo han demostrado diversos estudios, puede reducir el riesgo, la gravedad y la duración de la NF. El uso profiláctico de G- CSF a su vez, conduce a una disminución de las hospitalizaciones y la reducción del riesgo absoluto y relativo para todas las causas la mortalidad (16, 17).

En condiciones normales, el G-CSF es producido principalmente en la médula ósea y, además, por otros varios tipos celulares. Los monocitos/macrófagos se encuentran entre las principales fuentes de G-CSF, pero este factor también puede ser producido por células normales de origen mesodérmico, como las células endoteliales vasculares, los fibroblastos y las células mesoteliales (18). Es una glicoproteína (citocina) codificada en el cromosoma 17 locus q11.2-q12 (19, 20). Cuando hay una infección bacteriana, la producción de G-CSF aumenta debido al estímulo que producen algunos componentes del agente infeccioso sobre las células del sistema inmune. Su liberación está regulada por IL-1, endotoxina y factor de necrosis tumoral. Sobre sus células diana, que son progenitores mieloides tardíos vinculados a la serie granulocítica, el G-CSF aumenta su índice mitótico, acorta el tiempo de tránsito de

los neutrófilos en la médula ósea y reduce también la apoptosis de neutrófilos, aunque además de sus efectos cuantitativos en la cifra de neutrófilos, el factor estimulante también modula la actividad de los neutrófilos maduros y de los progenitores granulocíticos tardíos (18). El resultado final es un aumento de la maduración de neutrófilos en la médula ósea, una mayor liberación de estos al torrente sanguíneo y la activación de las funciones de estas células, es decir, de su habilidad para destruir agentes patógenos (21, 22).

Dos metaanálisis han mostrado que la utilización profiláctica del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) reduce el riesgo de NF en un 50 % (15, 23). Uno de ellos objetivó una reducción del 45 % en el riesgo de muerte asociado a la infección y estableció el umbral de riesgo de neutropenia para la profilaxis primaria en el 20 %. La utilización de G-CSF disminuye la morbimortalidad asociada a la NF y, consecuentemente, los costes que ocasiona.

En la actualidad se produce el G-CSF humano recombinante ya que las enfermedades crónicas y degenerativas, cobran particular importancia y son la causa principal de muerte. Así que los medicamentos biotecnológicos representan los tratamientos más avanzados en contra de este tipo enfermedades, tales como el cáncer, la diabetes y la artritis reumatoide (24-26).

1.4 MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Un medicamento biotecnológico puede definirse como aquel que ha sido elaborado con materiales de partida de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias) (27).

La biotecnología se define como toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos (27). La FDA la define como el conjunto de procesos

industriales, incluyendo la ingeniería genética, que implica la utilización de sistemas biológicos como bacterias, levaduras, células humanas u otros, para identificar, secuenciar y manipular DNA, con el objetivo de producir medicamentos y sustancias para el diagnóstico (28).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) define a los medicamentos biotecnológicos como productos medicinales que contienen proteínas de origen biotecnológico como principio activo (29). En México, se considera medicamento biotecnológico toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas (30).

La producción de medicamentos de biotecnología utiliza principalmente la tecnología de recombinación genética como proceso primordial en la producción de medicamentos. Normalmente, la inserción de un gen en una célula hospedera como bacterias, levaduras o células de mamíferos y su posterior cultivo produce, en dicho medio, la proteína que codifica el gen. Dicha proteína se extrae y se purifica obteniendo, el medicamento, o bien un precursor del mismo (31).

El origen y proceso de elaboración de los medicamentos biotecnológicos es tan específico y complejo (Figura 1) que normalmente se dice, en el caso de estos medicamentos, que «el proceso es el producto». En efecto, cualquier cambio en el proceso de elaboración puede dar lugar a efectos indeseados (32).

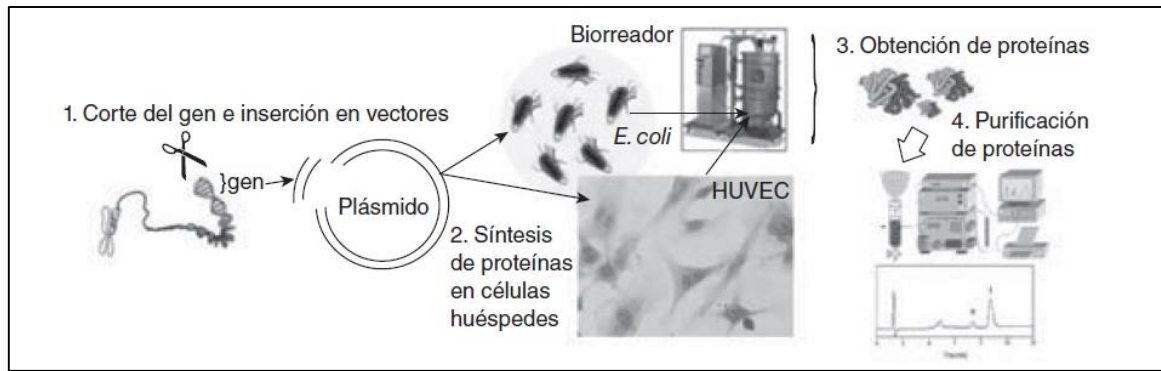


Figura 1. Proceso general de producción de proteínas recombinantes: se selecciona y corta el gen humano que codifica la proteína terapéutica de interés. El gen se inserta en un vector para ser transferido a células huéspedes (por ejemplo, *Escherichia coli* o células endoteliales humanas extraídas de la sangre del cordón umbilical [HUVEC]). Las células se replican en un biorreactor, produciendo la biosíntesis de la proteína. Se extraen después las proteínas de las células y se hace una purificación para eliminar otros compuestos biológicos. La proteína purificada es entonces preparada para su formulación inyectable y es empacada para su distribución (33, 34). Imagen obtenida de la Gaceta Médica de México (32).

Por ejemplo, la etapa de purificación es esencial para el perfil de seguridad del fármaco, ya que cualquier impureza biológica puede tener serias consecuencias en la aplicación clínica del medicamento (34).

Ahora bien, a diferencia de los medicamentos químicos convencionales, los cuales consisten en moléculas pequeñas y de estructura relativamente sencilla, lo que los hace fáciles de producir y replicar, los medicamentos biotecnológicos consisten en moléculas de gran tamaño y de una gran complejidad estructural, lo que hace que sean difíciles de reproducir y que su proceso productivo sea difícil de controlar.

En la siguiente tabla se presentan algunas diferencias entre los medicamentos químicos convencionales y los medicamentos biotecnológicos (35-37).

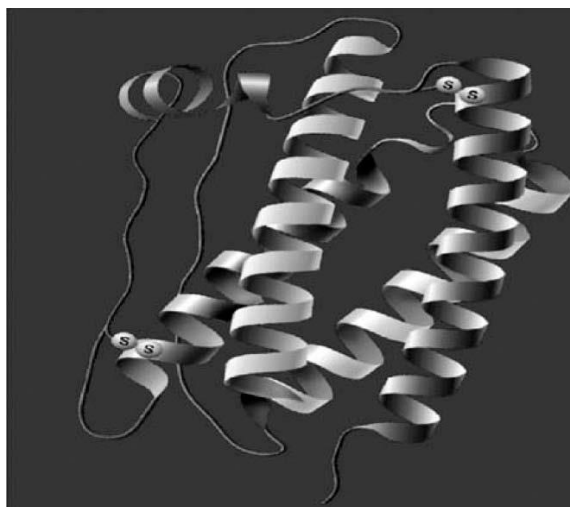
Tabla 1. Diferencias entre medicamentos de síntesis química y de origen biotecnológico.

| Diferencia | Fármacos convencionales | Biotecnológicos |
|-----------------------------|--|---|
| Estructurales | <ul style="list-style-type: none"> • PM pequeño • Estructura definida • Estables | <ul style="list-style-type: none"> • PM grande • Estructura compleja (1°, 2°, 3°) • Inestables • Análisis complejos |
| Obtención | <ul style="list-style-type: none"> • Síntesis físico-química • Semisíntesis | <ul style="list-style-type: none"> • Organismos vivos |
| Purificación | <ul style="list-style-type: none"> • Relativamente pocas impurezas • Métodos relativamente rápidos | <ul style="list-style-type: none"> • Diversas impurezas • Métodos altamente especializados • Isoformas con diversas propiedades FC y FD |
| Estabilidad | <ul style="list-style-type: none"> • Mayor grado de estabilidad física y química | <ul style="list-style-type: none"> • Estructura lábil • Agregados protéicos |
| Farmacocinética | <ul style="list-style-type: none"> • Relativamente fácil de estudiar • Métodos analíticos mas simples • Biodisponibilidad variable • Se puede predecir en modelos matemáticos. | <ul style="list-style-type: none"> • Difícil de estudiar • Métodos de determinación altamente especializados • Biodisponibilidad escasa • Difícil de predecir en modelos matemáticos |
| Seguridad | <ul style="list-style-type: none"> • Estudio de toxicidad por la formación de metabolitos | <ul style="list-style-type: none"> • No generan metabolitos • Inmunogenicidad |
| Inmunogenicidad | <ul style="list-style-type: none"> • No aplica | <ul style="list-style-type: none"> • Glicosilación, variaciones en las secuencias, impurezas, vías de administración, dosis, duración del tratamiento • Producción de anticuerpos |
| Costos de producción | <ul style="list-style-type: none"> • Más bajos | <ul style="list-style-type: none"> • Altamente elevados |
| Legislación | <ul style="list-style-type: none"> • Relativamente pocos requerimientos | <ul style="list-style-type: none"> • Alta cantidad de requerimientos |
| Vencida la patente | <ul style="list-style-type: none"> • Genéricos • 2 a 3 años de investigación • 0.5 a 3 millones de dólares • Demostración de bioequivalencias | <ul style="list-style-type: none"> • Biosimilares/ biocomparables • 6 a 7 años de investigación • 20 a 30 millones de dólares • Demostración de biosimilitud • Aplicación de estudios de Farmacovigilancia |

Todas estas diferencias hacen que muchos de los conceptos que tenemos sobre los fármacos de síntesis química no sean extrapolables a los medicamentos biotecnológicos y exige que sean considerados, a todos los niveles, como una clase muy diferente de fármacos (35).

1.5 FILGRASTIM

El filgrastim es el factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante (rhG-CSF). Su purificación y clonación molecular se realizaron entre 1984 y 1986 (38, 39). Fue purificado por primera vez en un medio condicionado de placenta por Nicola y Metcalf en el año 86 (40) y aprobado en su inicio bajo el nombre comercial de Neupogen® en 1991 en Europa (41, 42). Filgrastim es una proteína recombinante constituida por 175 aminoácidos y con un peso molecular de 18 799 Da (Figura 2). Mientras que G-CSF humano es una proteína glicosilada, filgrastim es una proteína no glicosilada, producida en *Escherichia coli*. La secuencia de aminoácidos es idéntica a la de G-CSF humano, excepto por una metionina N-terminal adicional necesaria para su expresión en *E.coli*. (40, 43, 44).



| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| MTPLGPASSL | PQSFLKCLE | QVRKIQGDGA | ALQEKLCATY |
| KLCHPEELVL | LGHSLGIPWA | PLSSCPSQAL | QLAGCLSQLH |
| SGLFLYQGLL | QALEGISPEL | GPTLDTLQLD | VADFATTIWQ |
| QMEELGMAPA | LQPTQGAMPA | FASAFQRRAG | GVLVASHLQS |
| FLEVSyrVLR | HLAQP | | |

$C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$

M_r 18 799

Figura 2. Estructura y secuencia del filgrastim

(Imagen obtenida de la farmacopea Europea 01/2009. Modificada en Power Point, paquetería de Office 2013)

Su estructura está formada por hélices antiparalelas, presentando además dos puentes disulfuro entre las cisteínas C39-C45 y C67-C77 que contribuye a su estabilidad (40).

Filgrastim se usa principalmente para reducir la incidencia y la duración de la neutropenia y complicaciones asociadas. Se ha convertido en una herramienta clínica ampliamente usada por hematólogos y oncólogos, permitiendo que los pacientes puedan completar el régimen quimioterapéutico planteado, tanto con respecto a las dosis, como al intervalo entre las series de quimioterapia y a la duración total del tratamiento (9, 10).

1.6 NEUPOGEN®

1.6.1 Características Generales

Neupogen® es un factor de estimulación de colonias de granulocitos y pertenece a un grupo de medicamentos denominados citocinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de manera natural en el organismo, pero que también se pueden obtener mediante biotecnología para su uso como medicamentos. Neupogen® tiene como principio activo al filgrastim, por lo que actúa haciendo que la médula ósea produzca más glóbulos blancos (45).

- Nombre Comercial del medicamento de referencia: Neupogen®
- Nombre genérico: Filgrastim
- Presentación farmacéutica: Solución Inyectable. Jeringa con 0.5 mL que contiene 300 µg de filgrastim.
- Laboratorio Productor: Laboratorios Roche S.A de C.V

1.6.2 Indicaciones Terapéuticas

- **Quimioterapia citotóxica convencional:** Para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en los pacientes con neoplasias que reciben quimioterapia citotóxica, así como para disminuir la neutropenia y sus secuelas

clínicas en los pacientes sometidos a tratamiento mielosupresor seguido de trasplante de médula ósea con riesgo de neutropenia crónica grave.

- **Movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica:** Para movilización autógena de células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica: a) tras la quimioterapia mielosupresora, b) en donantes sanos.
- **Neutropenia crónica grave:** La administración prolongada está indicada en los adultos y niños con neutropenia grave, crónica, cíclica o idiopática con una cifra absoluta de neutrófilos menor o igual a $0.5 \times 10^9/L$ y antecedentes de infecciones recurrentes o graves para aumentar el número de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de episodios infecciosos.
- **Infección por VIH:** Para el tratamiento de la neutropenia persistente (cifra absoluta de neutrófilos menor o igual a $1.0 \times 10^9/L$) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando no resulten adecuadas otras terapias para neutropenia (46).

1.6.3 Dosis y Vía de Administración

- Frecuencia: Una vez al día.
- Vía de administración: Subcutánea o disuelta en solución glucosada al 5% en infusión intravenosa para 30 minutos.
- Duración del tratamiento:
 - ✓ Hasta superar el punto mínimo previsto para el recuento de neutrófilos o regresar a valores normales.
 - ✓ En quimioterapia de tumores sólidos, linfomas malignos y leucemias linfocíticas la duración máxima es 14 días.
 - ✓ Después de inducción y consolidación del tratamiento de leucemia mieloide aguda, hasta 38 días

- Dosis recomendada:
 - ✓ Para movilizar células progenitoras sin tratamiento previo 10 µg/Kg/día en infusión subcutánea continúa de 24 horas o una inyección diaria durante 5 a 7 días consecutivos. Suele bastar con 1 o 2 leucocitaferésis en los días 5 o 6.
 - ✓ Para movilizar células progenitoras hematopoyéticas tras la quimioterapia mielosupresora (quimioterapia citotóxica convencional): 5 µg/Kg/día administrados en forma de inyección subcutánea desde el primer día tras la quimioterapia hasta que se haya superado el momento previsto de máxima neutropenia y el recuento de neutrófilos alcance valores normales (aumento de $<0.5 \times 10^9/L$ hasta $>5.0 \times 10^9/L$) (46).

1.6.4 Recomendaciones Especiales

- Almacenarse en refrigeración entre 2°C y 8°C.
- Solo usarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.
- Evitar agitación vigorosa.
- Solo usar soluciones libres de partículas.
- No diluir con soluciones salinas.
- No diluir a concentraciones menores de 15 µg/mL (46).

1.6.5 Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas

1.6.5.1 Farmacocinética

- **Absorción:** Después de la administración SC, el filgrastim se absorbe rápidamente y se obtienen las concentraciones séricas entre las 2 y 8 horas después de la dosificación. La vida media de eliminación después de la dosificación IV se encuentra usualmente a las 2 a 4 horas y tras administración subcutánea su vida media es entre 7 y 9 horas. La depuración y la vida media dependen de la dosis y de la cuenta de neutrófilos (45).

La absorción y eliminación del Neupogen® sigue un modelo de farmacocinética de primer orden, es decir que la tasa de eliminación depende de la concentración del fármaco en sangre.

Cuando se satura la depuración mediada por neutrófilos por concentraciones altas de filgrastim o cuando disminuye por neutropenia, predomina la vía de depuración lineal y la farmacocinética parece lineal. Se estima que la biodisponibilidad absoluta del filgrastim después de la administración SC es de 62% para una dosis de 375 µg y de 72% para la dosis de 750 µg. Después de discontinuar la dosis, las concentraciones de filgrastim disminuyen hasta concentraciones de neutrófilos endógenas en las siguientes 24 horas.

Se evidencia una disminución en las concentraciones séricas de filgrastim después de múltiples dosificaciones en voluntarios sanos y en pacientes con cáncer antes de la quimioterapia (45). Este incremento en la depuración de filgrastim es dependiente de la dosis y la magnitud del incremento parece estar cercanamente relacionada con el grado de neutrofilia de los receptores, lo que es consistente con el incremento en la depuración mediada por neutrófilos por el conjuntado expandido de neutrófilos.

En pacientes que recibieron filgrastim antes de la quimioterapia, se mantuvieron concentraciones séricas estables hasta alcanzar la recuperación hematopoyética.

- **Distribución:** Existe una correlación lineal positiva entre la dosis de Neupogen® y la concentración sérica de filgrastim, tanto si se administra por vía IV como SC. Las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10 ng/ml durante 8 a 16 horas después de la administración SC o de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en la sangre es aproximadamente de 150 ml/kg.
- **Eliminación:** Tras la infusión continua de Neupogen® durante periodos de hasta 28 días en pacientes previamente sometidos a autotrasplante de médula ósea, no se

observaron datos de acumulación farmacológica y las vidas medias de eliminación se mantuvieron en niveles similares (46).

1.6.5.2 Farmacodinamia

Aunque no se ha establecido concretamente el mecanismo de acción por el cual el filgrastim actúa, se ha demostrado a través de estudios que el G-CSFR por ser un receptor de citoquinas de clase I, activa la vía Janus Kinasa/Transductores de Señales y Activadores de Transcripción (JAK/STAT) (47), que en mamíferos, es el principal mecanismo de señalización para una amplia gama de citoquinas y factores de crecimiento (G-CSF incluido). La activación de JAK estimula la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis de las células (22, 48)

Básicamente, la dinámica de esta vía consiste en la unión de las citoquinas (G-CSF en este caso) a receptores homo u heterodiméricos (G-CSFR) al que se adhieren las JAKs. Casi de manera simultánea las JAKs son activadas por fosforilación (adición de un grupo fosfato o PO₄) y estas a su vez fosforilan al receptor, permitiendo que las STATs también se peguen al receptor (ya fosforilado) y se fosforilen. Por último, las STATs se transportan al núcleo donde se incorporan al DNA y así regulan la expresión de genes (49). En la figura 3 se muestra la vía de señalización JAK/STAT.

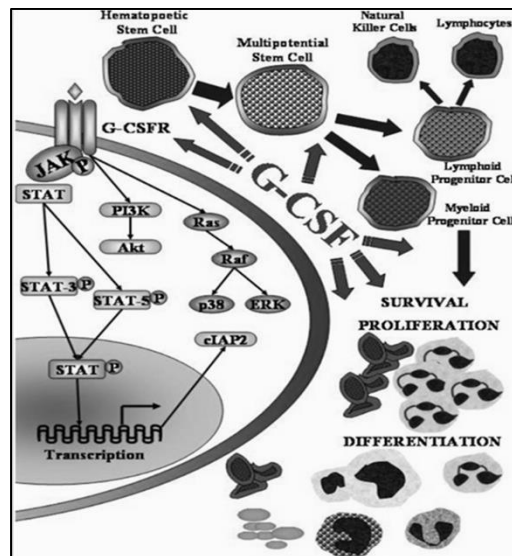


Figura 3. Vía de señalización JAK/STAT

(Figura modificada de Solaroglu, I *et al.* (50))

Neupogen® aumenta considerablemente la cifra de neutrófilos en sangre periférica, en un plazo de 24 horas, con un aumento mínimo del número de monocitos. En algunos pacientes con neutropenia crónica grave, Neupogen® induce asimismo un leve aumento menor del número de eosinófilos y basófilos circulantes, con respecto a los valores basales; algunos de estos pacientes pueden presentar eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento.

El incremento de los neutrófilos depende de la dosis cuando Neupogen® se administra en dosis recomendadas. Los neutrófilos producidos en respuesta a Neupogen® son normofuncionales o hiperfuncionales, de acuerdo con las pruebas de función quimiotáctica y fagocítica. Una vez terminado el tratamiento con Neupogen®, el recuento de los neutrófilos circulantes se reduce a la mitad en los primeros días, y regresa a sus valores normales en un plazo de 1-7 días (46).

1.6.6 Reacciones Secundarias y Adversas

Al igual que otros fármacos, el filgrastim no está completamente libre de producir reacciones adversas. Según reportes de los estudios clínicos realizados pre y post-comercialización de Neupogen®, los eventos adversos más reportados frecuentemente son: Dolor de huesos (51, 52), específicamente en huesos medulares, cefalea, fatiga (53), dolor de espalda y artralgias (54).

De acuerdo a la IPP (Información Para Prescribir), el efecto secundario clínico más frecuente de Neupogen®, cuando se administra en dosis recomendadas, es el dolor osteomuscular, que suele ser leve o moderado (10%), aunque en ocasiones puede ser grave (3%); por lo general, estos dolores osteomusculares responden bien a los analgésicos habituales. Menos frecuentes son las alteraciones urinarias, especialmente disuria leve o moderada. Se han descrito casos aislados de hipotensión que no precisó tratamiento clínico.

Son frecuentes las alteraciones (elevación de LDH, g-GT; fosfatasa alcalina y uricemia), generalmente reversibles, dependientes de la dosis y de intensidad leve o moderada. En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Neupogen® no

ha aumentado la incidencia de efectos secundarios clínicos asociados a la quimioterapia citotóxica.

Los siguientes efectos se detectaron con igual frecuencia en los pacientes tratados con Neupogen® + quimioterapia y en los tratados con placebo + quimioterapia: náuseas y vómito, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, exantema, dolor torácico, debilidad generalizada, dolor faríngeo, estreñimiento y dolor no especificado.

De forma esporádica se han observado también problemas vasculares (por ejemplo, enfermedad veno oclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales) en pacientes sometidos a alotrasplante de médula ósea tras dosis altas de quimioterapia. No se ha podido establecer una relación causal con Neupogen®.

De forma muy infrecuente se han descrito casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen®. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en estos pacientes.

De forma ocasional se ha descrito la aparición de un síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). No obstante, y dado que un porcentaje considerable de estos pacientes padecían leucemia (una enfermedad para la que está bien descrita la asociación con el síndrome de Sweet), no se ha demostrado la relación causal con Neupogen®.

En casos aislados se ha observado una reagudización de la artritis reumatoide (46).

1.6.7 Interacciones Medicamentosas

No se ha podido determinar con seguridad la inocuidad y eficacia de Neupogen® administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de Neupogen® entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloideas en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares obtenidos con un reducido número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen® y 5-

fluorouracilo indican que la neutropenia podría empeorar. Tampoco se han investigado posibles interacciones con otras citocinas y factores hematopoyéticos de crecimiento (46).

1.6.8 Patente de Neupogen®

La patente de Neupogen® expiró en Europa en 2006 y en 2013 en los EU, originando la aparición de los biosimilares de filgrastim, los cuales han estado disponibles en uso clínico generalizado en Europa y otros países desde 2008 (55, 56).

1.7 BIOCMPARABLES

1.7.1 Generalidades

En el periodo 2004-2008, expiraron en Europa las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos. Ello permitió a diferentes fabricantes del laboratorio innovador desarrollar, producir y comercializar estos medicamentos, una vez que fueran autorizados por la EMEA. La denominación oficial establecida para estos medicamentos en la Unión Europea es la de biosimilares, mientras que, en EU, la agencia reguladora, la FDA, adoptó, desde 2004, el nombre de follow-on protein products (57). En México, a estos medicamentos se les denomina como biocomparables desde el año de 2009 (32).

Los biocomparables son fármacos de origen biotecnológico, producidos de acuerdo a exigencias específicas establecidas, referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento innovador de referencia, una vez que su patente ha expirado.

Como se ha mencionado, a diferencia de los fármacos obtenidos por síntesis química, los medicamentos biotecnológicos presentan una elevada complejidad en su estructura química, cuya caracterización completa es, aún hoy, difícil. Además, su proceso de obtención (tecnología recombinante) es tan sensible que pequeñas variaciones en los procesos de fabricación pueden producir cambios en el producto final, incluso entre diferentes lotes del

mismo fabricante, tanto si se trata de un innovador o de un biosimilar. En todo caso, estos posibles cambios no deben tener repercusión en la eficacia y seguridad del tratamiento (36).

Los biocomparables no pueden equipararse a los Equivalentes Farmacéuticos Genéricos (EFG). Para la autorización de un genérico por las agencias reguladoras nacionales, el fabricante sólo debe demostrar que se trata del mismo principio activo que el innovador (calidad farmacéutica), que se presenta en la misma dosis, la forma de dosificación y que es bioequivalente con el producto de referencia. En el caso de los biosimilares es distinto ya que deben realizar ensayos clínicos destinados a establecer la eficacia y la seguridad en una indicación establecida por el regulador y demostrar que los resultados son comparables a los obtenidos con el medicamento de referencia. Para los biosimilares, cumplir la condición de bioequivalencia no es suficiente para conseguir la autorización.

En relación con la seguridad, el efecto adverso más destacado es la capacidad inmunogénica que pueden presentar las proteínas recombinantes. Las causas responsables de la inmunogenicidad pueden estar relacionadas con pequeños cambios en la estructura de las moléculas, por ejemplo, perfil de glicosilación, impurezas, dosis, duración del tratamiento, características del paciente, vía de administración utilizada. Prever las consecuencias de la posible inmunogenicidad es una de las principales preocupaciones en el desarrollo de biosimilares. Debido a que los estudios clínicos realizados con biosimilares son, en general, más limitados que con los innovadores, el seguimiento del tratamiento es imprescindible. Por lo anterior, la OMS estableció para este tipo de medicamentos el desarrollo de un programa de gestión de riesgos que permita definir el perfil de seguridad a largo plazo. Por las características de las moléculas y por un desarrollo clínico, la gestión de riesgos se limita en ocasiones a un programa habitual de farmacovigilancia (término que se explicará a detalle más adelante) (57-59).

Por otro lado, una ventaja de los medicamentos biotecnológicos biocomparables, es que su costo se reduce sensiblemente, esto debido a que al expirar la patente de un medicamento innovador, cualquiera puede producir libremente el producto farmacéutico. Al no incurrir en los altos costos de investigación y desarrollo, ni en el cobro de regalías por los

derechos de patente, los fabricantes de los medicamentos de entrada subsecuente pueden ofrecer un producto a un menor precio (32).

1.7.2 Evolución de la regulación en México sobre los medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables.

El marco regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos ha recorrido un largo camino en nuestro país. A finales de la década de 1990, en México, se introdujeron algunas reformas legales con el fin de regular los medicamentos biotecnológicos innovadores, que para entonces ya tenían varios años en el mercado farmacéutico global (32).

En 1997, la Ley General de Salud (LGS) fue reformada para contemplar los productos biotecnológicos en general (artículos 282 bis, 282 bis 1 y 282 bis 2). Sin embargo, dicha reforma fue muy precaria y no estaba dirigida solamente a medicamentos, sino a todo tipo de productos, incluyendo alimentos, insumos para la salud y plaguicidas (60).

Con todo, en su aplicación farmacéutica, lo anterior motivó que en 1998 se reformara el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), por medio de la cual fueron introducidos los artículos 81, 177 y 178. En dichas disposiciones se definió biofármaco y biomedicamento, así como los requisitos para su evaluación y aprobación, y la liberación de lotes. La reforma previó la presentación de los «estudios in vitro o clínicos que señale la Secretaría», con lo cual introdujo un sistema general de caso por caso. Cabe añadir que dicho principio regulatorio es un común denominador en diversas áreas asociadas a la regulación de tecnologías avanzadas, incluyendo la biotecnología agrícola (61).

Para entonces, muchas patentes sobre medicamentos biotecnológicos seguían en vigor y todavía no se lograba plantear seriamente a nivel mundial el surgimiento de un mercado de medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente. Pero la tecnología y el mercado avanzaron rápidamente y en 2004, tanto en EU como en la Unión Europea, comenzó a discutirse formalmente el eventual escenario. A la postre, sería la Unión Europea quien lograría un año más tarde adoptar diversas directrices específicas que la colocarían en el

liderazgo absoluto de la materia (62). A partir de ahí se generaría un claro interés en otros países por ordenar un mercado nacional de biotecnológicos propio.

En ese contexto internacional, en México se iniciaron formalmente en 2007 diversos foros de discusión en el seno del Congreso (63, 64), los cuales informaron un proceso legislativo que culminaría en 2009 en una reforma de la Ley General de Salud. Con dicha reforma se adicionó el artículo 222 bis, en el cual se establecieron las bases o principios generales del mercado de medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente en nuestro país (30).

Con dicha modificación legislativa de 2009, México se convirtió en un líder regulatorio en la materia, pues en ese entonces solamente la Unión Europea había expedido legislación especial para biotecnológicos de entrada subsecuente.

Sin embargo, toda ley expedida por el Congreso requiere de un reglamento que desarrolle con mayor detalle los requisitos y procedimientos para realizar lo que la ley ha establecido en términos muy generales. Recordemos que, a diferencia de las leyes que son emitidas por el Congreso, los reglamentos son emitidos por el poder ejecutivo, formalmente por el Presidente, pero apoyado por sus diversas unidades administrativas, incluyendo las Secretarías de Estado y los órganos desconcentrados de estas. En este caso, el proceso regulatorio lo impulsó la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud que administra en México el sistema de aprobación de medicamentos (32).

Finalmente, después de un largo proceso, en la residencia oficial de Los Pinos, el 18 de octubre de 2011, el Presidente firmó el Decreto de Reformas al RIS, el cual fue publicado en el Diario Oficial de la Federación un día después, el 19 de octubre de 2011 (65).

1.7.3 Características generales del sistema de aprobación de biocomparables

El marco jurídico sobre biocomparables adoptado en octubre de 2011 incluye principalmente y de forma muy general las siguientes características:

- Los medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente se denominan biocomparables.
- Para la aprobación de un biocomparable, es necesario presentar estudios preclínicos y clínicos, para demostrar un perfil comparable de calidad, seguridad y eficacia respecto al medicamento innovador.
- Una vez transcurridos 12 años de la fecha de presentación de la patente del innovador, se podrá presentar una solicitud de medicamento biocomparable y se otorgará la autorización una vez concluida la vigencia de la patente.
- En la etiqueta, los biocomparables serán identificados con las siglas MBB (Medicamentos Biotecnológicos Biocomparables) y los innovadores con las siglas MB (Medicamentos Biotecnológicos), y en ambos casos se incluirá la denominación común internacional.
- En la receta deben anotarse la denominación común internacional y, de manera opcional, la denominación distintiva.
- La venta y el suministro de los medicamentos deberán apearse a la receta, lo que implica que de colocarse la denominación distintiva, no podrá sustituirse en la farmacia.
- Deberá implementarse la farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos que permita su identificación específica y constante durante todas las etapas del tratamiento. Además, para su aprobación deberá presentarse un programa de farmacovigilancia intensiva.
- Se realizarán en México los estudios clínicos para biocomparables cuando así lo indique la autoridad.
- Para el registro de ambos tipos de medicamentos biotecnológicos, se requiere presentar estudios de inmunogenicidad y reportes de efectos adversos, pero para los

biocomparables solamente en la medida en que sean necesarios para demostrar la comparabilidad de perfiles.

- Mientras mejor caracterizada esté una sustancia activa y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menos evidencia clínica se requerirá para la aprobación de un medicamento biocomparable.

1.7.4 Biocomparables de Filgrastim en México

A continuación se describen las principales formulaciones farmacéuticas (medicamentos) de filgrastim disponibles en el mercado Mexicano, indicándose el nombre con el que se comercializan, el laboratorio que los distribuye y tiene el registro sanitario, así como la disponibilidad en la farmacia del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), instituto en donde se realizó la presente investigación.

Tabla 2. Medicamentos de filgrastim disponibles en el mercado Mexicano

| Nombre comercial | Laboratorio | Disponibles en Farmacia del INCan |
|-------------------------|--------------------|--|
| Biocilin | Rimsa | Si |
| Biofilgran | Landsteiner | No |
| Dextrifyl | Pisa | Si |
| Filatil | Probiomed | No |
| Inmunef | Lemery | Si |
| Ior-LC | Alvartis | No |
| Neukine | Accord | No |
| Neupogen | Roche | Si |

Al igual que el Neupogen®, los medicamentos biocomparables del filgrastim no están exentos de presentar reacciones adversas. Sin embargo, poco se conoce de estas; características, frecuencia y severidad.

Aunque este término se ha mencionado anteriormente, a continuación se presenta una explicación más amplia de las reacciones adversas a los medicamentos.

1.8 REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (RAM)

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se definen como cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica. Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción, por lo que resulta importante diferenciarla de un evento adverso, que se define como cualquier ocurrencia médica indeseable que pueda presentarse con el uso de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo (66).

Se estima que cerca del 75% de los sobrevivientes de cáncer sufren una RAM relacionada con su terapia (67), lo que conlleva a la remisión de los pacientes a las unidades hospitalarias. Del 1 al 18% de admisiones a los hospitales lo hacen como resultado de una reacción adversa (68). Además, se ha observado que la manifestación de una reacción adversa es la causa de una de cada 40 consultas en la práctica general. Entre el 35 y 70% de las RAM son prevenibles; sin embargo, figuran entre las diez causas principales de defunción en todo el mundo (69).

Además de influir negativamente en la evolución de los pacientes, las RAM generan un aumento significativo en los costos de los servicios de salud, como la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de análisis clínicos y de medicamentos para su tratamiento (70). Se ha estimado que las RAM cuestan en promedio \$3500 dólares por paciente en Estados Unidos y Canadá (71). Por lo tanto, la prevención de las RAM representa un ahorro significativo para los sistemas de salud, beneficiando principalmente a los países donde los recursos destinados a este sector son limitados.

1.8.1 Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de acuerdo a la NOM-220 (66)

- Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos de acuerdo a su SEVERIDAD (INTENSIDAD)

- ✓ **Leves:** Signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requieren de la suspensión del medicamento.
 - ✓ **Moderadas:** Interfiere con actividades habituales, sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.
 - ✓ **Severas:** Interfiere con las actividades habituales. Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.
- Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos de acuerdo a la GRAVEDAD de la manifestación
 - ✓ **Graves:** Causan la muerte del paciente. Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo en el que se presentan. Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria. Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa. Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
 - ✓ **No graves:** Los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan con los criterios de gravedad especificados anteriormente.
 - Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos de acuerdo a la CALIDAD DE INFORMACIÓN
 - ✓ **Grado 0:** Cuando la notificación sólo incluye un paciente identificable, una sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa a un medicamento sospechoso y los datos del notificador.
 - ✓ **Grado 1:** Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año)

- ✓ **Grado 2:** Cuando además del grado 1, se incluye denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.
 - ✓ **Grado 3:** Cuando además de los datos del Grado 2, se incluyen la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento (re-administración positiva).
- Clasificación de las reacciones adversas de los medicamentos de acuerdo a la VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD

Existen diversos algoritmos para determinar la relación causa-efecto entre el medicamento y la reacción adversa. El algoritmo utilizado con mayor frecuencia es el de Naranjo, el cual consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de concluir la administración del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración del medicamento sospechoso o la reexposición, y la posible existencia de causas alternativas. También puede incluir información adicional basada en exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. Tiene las ventajas de contar con aceptación internacional y ser fácil de aplicar. De acuerdo a este algoritmo, las RAM se clasifican según su causalidad en definida, probable, posible y dudosa (72).

1.9 FARMACOVIGILANCIA

La Farmacovigilancia se define como la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas (66).

La Farmacovigilancia y lo relacionado a la seguridad de los fármacos es relevante para quien está en contacto con la salud; por lo que es necesario examinar críticamente fortalezas y debilidades del sistema actualmente implementado en México para incrementar su impacto.

Los primeros sistemas de notificación de las “Reacciones Adversas” de los medicamentos empiezan a surgir entre los años 1962 y 1965 por parte de países como Australia, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos y la república Federal Alemana; es así, como nace la Farmacovigilancia, cuyo objetivo principal es observar, detectar, informar y prevenir las reacciones que sobre la salud pueden producir los medicamentos. En 1998, Lazarou, *et al*, publican los resultados de un meta-análisis, donde se estima que los eventos adversos serios ocurridos en Estados Unidos en 1994, son entre la 4ª y la 6ª causa de muerte en esa nación, respectivamente. En Europa suponen que hasta el 15% de los ingresos hospitalarios son debidos a éstos; las causas más frecuentes son: prescripción incorrecta, dosificación inadecuada o mala calidad del fármaco (73). Actualmente se realizan actividades con el objetivo de mejorar la calidad de los productos y la seguridad para el consumidor, el objetivo de sus estrategias es aprovechar al máximo los medicamentos para mejorar la calidad de vida y la salud de la población. Estas actividades son:

- Promover el uso racional de los medicamentos (más adelante se define ampliamente este término)
- Aumentar la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos.
- Mejorar el acceso a los medicamentos.
- Apoyar la formulación y aplicación de políticas farmacéuticas nacionales.

El monitoreo de la seguridad farmacológica es un elemento esencial para el uso efectivo y seguro de los medicamentos, además de asegurar la calidad de las mismas contribuye a elevar los estándares de la práctica médica.

1.9.1 Métodos de Farmacovigilancia

Los diversos métodos para llevar a cabo la Farmacovigilancia son:

- **Notificaciones espontáneas.** Se basa en la identificación y detección de las reacciones adversas sospechosas por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria, y el envío voluntario de esta información a un organismo que la centraliza (69). Éste método de farmacovigilancia resulta sencillo y económico, ya que no se requiere de personal específico para llevarlo a cabo. Sin embargo, el hecho de que las notificaciones sean voluntarias implica una desventaja, debido a que los profesionales de la salud no reportan las RAM a pesar de que en la NOM 220 se establece que las notificaciones son de observancia obligatoria para las instituciones y personal de salud (74).
- **Farmacovigilancia intensiva.** Se encarga de la recolección sistemática y detallada de las RAM, enfocada en medicamentos específicos o en determinados grupos de población. Incluye la captura de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes hospitalizados, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados (69). Por medio de la farmacovigilancia intensiva se puede determinar la incidencia de las RAM y los factores de riesgo que predisponen a los pacientes a presentarlas (75). En los hospitales, el número de reportes de RAM puede elevarse hasta 30% con este método de farmacovigilancia (75, 76).

La aplicación de estos métodos de farmacovigilancia tiene como objetivo primario la notificación, evaluación y registro de las RAM, logrando con ello promover el uso racional y seguro de los medicamentos.

1.9.2 Farmacovigilancia en México

Actualmente, la notificación espontánea es la principal fuente de información en farmacovigilancia. Sin embargo, existe poca participación en el reporte de las RAM por parte del personal de salud. En el 2010, las notificaciones de RAM emitidas en nuestro país alcanzaron una cifra de 20,129, de las cuales el 58% correspondieron a la Industria Química

Farmacéutica y únicamente el 0.5% de los reportes de RAM fueron realizados por profesionales de la salud (68). Por lo tanto, resulta necesario implementar otros métodos de farmacovigilancia para mejorar la calidad y cantidad de notificaciones de RAM haciendo énfasis en sectores especiales de la población, como son los pacientes que usan medicamentos biotecnológicos.

1.10 USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS

1.10.1 Definición del uso racional de medicamentos

Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, 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” (OMS, 1985).

1.10.2 El problema del uso irracional

El uso irracional o no racional es la utilización de medicamentos de un modo no acorde con la definición anterior de uso racional. En todo el mundo, más del 50% de todos los medicamentos se recetan, se dispensan o se venden de forma inadecuada. Al mismo tiempo, alrededor de un tercio de la población mundial carece de acceso a medicamentos esenciales, y el 50% de los pacientes los toman de forma incorrecta. Los siguientes son algunos tipos frecuentes de uso irracional de medicamentos:

- Uso de demasiadas medicinas por paciente (polifarmacia)
- Uso inadecuado de medicamentos antimicrobianos, a menudo en dosis incorrectas, para infecciones no bacterianas
- Uso excesivo de inyecciones en casos en los que serían más adecuadas formulaciones orales
- Recetado no acorde con las directrices clínicas (la prescripción no se encuentra estrictamente respaldada y justificada como se indica en la IPP del medicamento)

- Automedicación inadecuada, a menudo con medicinas que requieren receta médica.

La falta de acceso a medicamentos y las dosis inadecuadas tienen como consecuencia un alto índice de mortandad, sobre todo a raíz de infecciones infantiles y enfermedades crónicas, tales como la hipertensión, la diabetes, la epilepsia o enfermedades mentales. El uso inadecuado y excesivo de medicamentos supone un desperdicio de recursos, a menudo pagados por los pacientes, y traen como consecuencia un considerable perjuicio al paciente en cuanto a la falta de resultados positivos y a la incidencia de reacciones adversas a medicamentos. Además, el uso excesivo de medicamentos antimicrobianos está teniendo como resultado una mayor resistencia antimicrobiana, y las inyecciones no esterilizadas contribuyen a la transmisión de la hepatitis, el VIH/SIDA y otras enfermedades transmitidas por la sangre. Finalmente, el uso excesivo irracional de medicamentos puede estimular una demanda desproporcionada por parte de los pacientes, y reducir el acceso y los índices de consultas debido a la escasez de medicamentos y a la pérdida de confianza del paciente en el sistema sanitario (77).

1.10.3 Uso de medicamentos fuera de la indicación autorizada

El uso de medicamentos fuera de la indicación autorizada significa recetar un medicamento para un padecimiento por el cual no ha recibido aprobación. También este término se refiere a medicamentos que se ordenan para un grupo de población diferente, tales como niños en lugar de adultos o a una dosis diferente o duración que la IPP determina para tener un índice favorable de riesgo y beneficio.

Después de que un medicamento ha estado en el mercado durante un tiempo y se han identificado nuevos usos, la compañía productora del medicamento puede llevar a cabo investigación científica para confirmar la seguridad y efectividad del nuevo uso del medicamento y aplicar una aprobación complementaria. Pero con frecuencia pasa mucho tiempo antes de que esto ocurra, los doctores comienzan a experimentar con el uso de medicamentos para otros propósitos que parecen lógicos, con frecuencia con base en analogías con medicamentos similares. El efecto neto es que el paciente se pone en riesgo de padecer efectos secundarios sin tener la probabilidad de beneficio (78).

Por todo lo anterior y como se puede observar, es de suma importancia incorporar e implementar estrategias del Uso Racional de Medicamentos en todos los niveles donde se realicen actividades relacionadas con el uso de medicamentos, obteniendo un uso adecuado, propicio y eficiente de los medicamentos disponibles, optimizando los resultados sanitarios y manejando eficientemente los recursos que se disponen. Por ello, es importante establecer estudios observacionales que nos permitan conocer a fondo el uso de medicamentos en nuestros sistemas de salud, con el fin también de poder evaluar si los medicamentos en uso son seguros, es decir, si sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aportan.

En el caso específico de los medicamentos biotecnológicos (como filgrastim), resulta importante realizar estudios que nos permitan conocer su uso, su eficacia y su seguridad durante su etapa de postcomercialización, ya que su complejidad estructural, funcional y de obtención se encuentran sujetos a diversos factores que pueden impactar directamente y de forma significativa en el buen uso clínico del medicamento. Para ello, resulta de gran utilidad e importancia hacer uso de la Farmacovigilancia.

1.11 FACTORES DE RIESGO: ODDS RATIO (OR) O RAZÓN DE MOMIOS

La razón de momios (“odds ratio”, OR por sus siglas en inglés) es una medida de asociación que evalúa la fuerza con la que una variable o característica se asocia con otra. Este valor se obtiene mediante el uso de una tabla de contingencia o de “2x2”, como se muestra a continuación:

| Variable Independiente | Variable Dependiente | |
|------------------------|----------------------|-------------|
| | Presenta | No presenta |
| | Presenta | a |
| No presenta | c | d |

La fórmula para el OR es $(a)(d)/(b)(c)$, en donde a, b, c y d corresponden al número de pacientes que presentan o no cada una de las variables. Si el valor obtenido es inferior a 1 se considera de protección, si el valor está por arriba de uno es de riesgo, y si el valor es igual a 1 significa que no hay asociación o diferencia. Estos valores son reales siempre y cuando el intervalo de confianza (IC) de 95% no cruce la unidad, es decir, si el intervalo en sus límites (inferior y superior) está por debajo de la unidad se considera estadísticamente significativo, pero si el valor superior rebasa la unidad entonces no es estadísticamente significativo (79).

1.12 JUSTIFICACIÓN

El filgrastim es un fármaco esencial para el tratamiento de los pacientes de cáncer que sufren de neutropenia. Sin embargo, la presencia de reacciones adversas atribuibles a este fármaco puede condicionar su uso en la práctica clínica. En México no existen cifras de incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas al filgrastim, debido a la falta de estudios de farmacovigilancia y a la escasa participación en los programas de notificación espontánea. El presente estudio da a conocer datos acerca de la incidencia y la severidad de las reacciones adversas al filgrastim, con el objetivo de sentar las bases que servirán para la toma de decisiones por parte del personal médico.

1.13 OBJETIVOS

- **GENERAL**

- ✓ Establecer un método de farmacovigilancia intensiva de los diferentes medicamentos que contienen filgrastim como principio activo y que sean prescritos en el Centro Nacional de Cancerología de México.

- **PARTICULARES**

- ✓ Establecer un método que permita la detección de los problemas asociados con el uso de estos medicamentos, mediante el llenado de un diario farmacoterapéutico entregado a cada uno de los pacientes que reciben filgrastim.
- ✓ Determinar los eventos adversos y/o las reacciones adversas, así como la incidencia con la que se presentan en la población.
- ✓ Clasificar los eventos adversos y/o las reacciones adversas, de acuerdo a la severidad, gravedad, causalidad y por el grado de información; tal como se encuentra establecido en la NOM-220.
- ✓ Llevar a cabo la notificación de los eventos adversos a la Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios de los pacientes que recibieron filgrastim.

CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA

2.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, abierto (open-label), monocéntrico, de cohorte poblacional y no intervencionista, entre los meses de abril y julio de 2013 en el Instituto Nacional de Cancerología. El estudio fue aprobado con el número “CNFV/FI/0042/2013” por el Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Comisión Federal para la Protección de Registros Sanitarios.

2.2 Población del estudio y recolección de datos

Se consideraron aquellos pacientes que recibieron terapia con filgrastim durante los meses de abril a julio de 2013. Se revisaron las recetas que se dispensaron en la farmacia del instituto en ese periodo con la finalidad de identificar todas aquellas que tuvieran prescrito filgrastim. A todos los pacientes a los que se les dispensó el filgrastim de cualquier marca disponible en el INCan (Biocilin®, Dextrifyl®, Immunef® o Neupogen®,) se les invitó a participar en el estudio observacional. A los pacientes que voluntariamente aceptaron participar se les tomó sus datos personales: nombre completo y número de expediente clínico, datos del medicamento entregado (unidades dispensadas, nombre comercial, laboratorio, lote y fecha de caducidad), dosis, frecuencia de la dosificación, la vía de administración indicada en la receta médica y la forma de entrega del medicamento (red fría); todo esto fue registrado en el formato “Entrega de medicamento” (llenado exclusivamente por el investigador) y se les solicitó llenar un diario (Ver Anexo 1).

Los datos recolectados en el diario fueron sobre cualquier malestar presentado posterior a su terapia con filgrastim; la finalidad del registro fue que el paciente citara y respondiera una serie de preguntas que permitieran evaluar si la causalidad de los malestares eran debidos al medicamento en estudio. El paciente anotó el número de aplicación de filgrastim, la fecha de cada una de las aplicaciones (dosis entregadas en la farmacia), el lugar (casa, hospital, etc.) de aplicación y la presencia de malestares después de cada

administración. Todo esto indicado en la primera página del diario. Si el paciente refirió que tuvo malestar con alguna de sus administraciones, procedió a llenar la página número dos del diario, en la cual se obtuvo información precisa sobre el seguimiento de los malestares presentados. En esta página anotó el nombre del malestar, qué tanto modificó sus actividades por dichos malestares, fecha de inicio y término del malestar, si se recuperó de dicha molestia transitoriamente y si volvió a aparecer antes de la siguiente administración, si se dejó de administrar el filgrastim y si al dejar de administrarse se recuperó de la molestia.

Por último, fue importante explicarle al paciente que anotara los medicamentos que también se administró o le administraron el mismo día que filgrastim y que proporcionara los datos de dichos medicamentos, como: dosis, vía de administración, fecha de inicio y término de la administración, motivo por el cual usó ese (esos) medicamento(s) y los posibles malestares con estos. Todo esto registrado en la página número tres del diario.

Una vez entregado el diario (en la portada se anotaron los datos del paciente: nombre y número de INCaNet, además del número de folio correspondiente consecutivo), se realizó el llenado del formato “Entrega de diario” en donde se registraron el folio del diario entregado, el número de expediente INCaNet y el día de la próxima visita del paciente al hospital (el cual fue corroborado posteriormente en el expediente electrónico). Este formato también fue llenado exclusivamente por el investigador. Este formato tuvo la finalidad de tener un control sobre el número de diarios entregados y regresados.

Al término de la explicación del llenado del diario se les indicó a los pacientes que deberían regresar el diario una vez terminado su tratamiento con filgrastim en su próxima consulta o visita al hospital. La forma de realizarlo fue por dos vías. Una, los pacientes entregaron el diario en manos del investigador durante su estadía en el área de farmacia. Dos, fueron depositados en los diferentes buzones que fueron colocados en diversos puntos estratégicos del hospital (entrada general de pacientes, sala de espera a diversos servicios ‘tumores mamarios, hematología, urología y ginecología’, quimioterapia y atención inmediata). Diariamente, al término de la revisión de recetas se revisaron los buzones y los

diarios colocados ahí fueron llevados a la unidad de farmacovigilancia para su resguardo y análisis.

Por otro lado, si el paciente continuaba el tratamiento con filgrastim, se le colectaba el diario que llenó y se le otorgaba uno nuevo, para que de igual forma lo llenara y lo entregara en su siguiente consulta. El procedimiento se realizó como se indica en los párrafos anteriores.

2.3 Construcción de la base de datos

De todos aquellos pacientes que regresaron el diario lleno de una forma completa y adecuada, se realizó una búsqueda en el expediente clínico electrónico de cada uno de ellos. Los datos que se colectaron y que se registraron fueron los siguientes: género, estatura (cm), peso (kg) y diagnóstico. La información del tipo de quimioterapia, así como las fechas en las cuales se administró fue colectada del expediente clínico físico.

Por otro lado, las variables que se registraron en la base de datos con la información otorgada en el diario fue la siguiente: número de aplicaciones del medicamento, lugar (hospital, casa, consultorio externo al instituto) de aplicación del medicamento, fechas entre las que se administró el medicamento, frecuencia del tratamiento, la presencia o no de malestares presentados al administrarse filgrastim, malestares presentados, mejoría o no al dejar de administrarse filgrastim, reaparición del malestar o los malestares al volver a administrar el medicamento, repercusión en las actividades habituales del paciente por causa de los malestares, la administración de medicamento(s) para contrarrestar los malestares y el requerimiento de hospitalización por causa de los malestares.

A partir del registro de los datos del paciente, los datos de la formulación dispensada (recordar que esta se obtuvo a partir del formato “Entrega de Medicamento”) y la información proporcionada en el diario, se construyó la base de datos con la cual se pudo determinar la frecuencia y la causalidad de las reacciones adversas.

2.4 Evaluación de las reacciones adversas

Las reacciones adversas registradas en la base de datos, fueron evaluadas y clasificadas en base a su severidad (leves, moderadas o severas), gravedad (grave o no grave) y por el grado de información (grado 0, grado 1, grado 2 o grado 3) con apego a la NOM-220-SSA1-2012. La causalidad se realizó mediante el uso del Algoritmo de Naranjo (definida, probable, posible o dudosa) (72).

2.5 Notificación a la autoridad regulatoria (COFEPRIS)

Dando cumplimiento a la normatividad vigente de nuestro país y al protocolo (Aprobado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Ver Anexo 2), todas las reacciones adversas fueron notificadas a través del formato electrónico vigente “Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos” de la COFEPRIS (Ver Anexo 3). Así mismo, todos los formatos enviados al Centro Nacional de Farmacovigilancia, contenían información Grado dos (66).

Por otro lado, se realizó una búsqueda de información adicional y un análisis para conocer la forma del uso del filgrastim en el INCAN, para ello se hizo lo siguiente:

2.6 Subnotificación de las reacciones adversas en el expediente clínico

Con la intención de saber si existía una subnotificación de las reacciones adversas a filgrastim en las notas médicas, se hizo una búsqueda de los malestares referidos en los diarios farmacoterapéuticos en el expediente clínico, en las fechas referidas por parte del paciente. La búsqueda fue tanto para pacientes ambulatorios como hospitalizados.

2.7 Dosis, intervalo de dosificación y vía de administración indicada en la receta médica

Con el registro de la dosis, el intervalo de dosificación y la vía de administración indicadas en la receta médica, se contabilizaron las diferentes formas de prescribir el filgrastim en el INCan.

2.8 Entrega del medicamento en red fría

La temperatura de almacenaje (incluyendo traslado) de los medicamentos biotecnológicos como el filgrastim debe mantenerse dentro de los intervalos de 2°C y 8°C, evitando la agitación vigorosa, según se describe en la información para prescribir. De tal forma se registraron y contabilizaron todas aquellas dispensaciones del medicamento que se realizaron bajo este criterio.

2.9 Análisis Estadístico

Se determinó la incidencia de las RAM mediante la relación del número de pacientes que desarrollan cada una de las RAM entre los 216 pacientes que integraron la cohorte. Para las características clínicas cuantitativas (edad, talla y peso), se realizó la estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (máximos y mínimos), mientras que para la expresión de las variables cualitativas (género, tipo de tumor y presencia o ausencia de la RAM) se utilizaron frecuencias y porcentajes.

Para la evaluación de factores de riesgo que predisponen la presencia de las RAM se contrastaron los datos clínicos de los grupos que presentaron o no cada una de las RAM. Para el cálculo del riesgo de presentar cada una de las reacciones adversas, se estimó el OR con intervalos de confianza del 95% para cada una de las variables independientes; género, edad (intervalos: 16-25, 26-35, 36-45, 46-55, 56-65, 66-75 y 76-85 años) exposición del paciente al fármaco más de una vez, quimioterapia altamente neutropénica, switch de marcas y marca comercial administrada. Las reacciones adversas que se presentaron representan las variables dependientes en el análisis. En el análisis se consideró como estadísticamente significativo cuando los intervalos de confianza no cruzaron la unidad, además de presentar una $p < 0.05$.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

3.1 Características generales del estudio

Se revisaron 673 recetas que tenían indicado al filgrastim durante el periodo de estudio, de éstas, se registraron los datos de 625 recetas (93%) y sólo en un 7% de los casos los pacientes negaron otorgar la información. Para las 625 recetas con datos registrados, se entregaron 600 diarios a 373 pacientes que recibieron filgrastim de cualquier marca y que aceptaron participar en el estudio. En general, cada paciente pudo haber recibido más de un diario a lo largo del estudio. En 25 de los casos, los pacientes no aceptaron el diario. En la etapa de recolección se recibieron 368 diarios llenados y regresados voluntariamente provenientes de 221 pacientes, lo que significa que se tuvo un recobro del 61% de los diarios entregados. De los diarios regresados se encontró que 123 (33%) tenían registrada al menos una sospecha de reacción adversa (SRAM), mientras que 245 (67%) diarios fueron regresados sin registro de SRAM. De los que tenían registrada al menos una SRAM, 105 (85%) contaban con información suficiente para evaluar las SRAM, mientras que 18 (15%) tenían datos insuficientes, por lo que estos fueron descartados del análisis y tampoco se realizó la notificación.

En lo sucesivo, los resultados de la información antes mencionada se presentan en función del número total de pacientes incluidos en el análisis. El total de pacientes analizados fue 216 (142 mujeres y 74 hombres). En la Tabla 3 se muestran las características generales de estos pacientes. Del número total de pacientes, 118 (54.6%) no presentaron SRAM con filgrastim, mientras que 98 (45.4%) presentaron por lo menos una SRAM (Figura 4). De los pacientes que presentaron por lo menos una SRAM, la distribución por géneros fue: 71 (72.4%) fueron mujeres y 27 hombres (27.6%).

Tabla 3. Características generales de los pacientes.

| Características de los pacientes | | Femenino | Masculino | Total |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| n (%) | | 142 (65.7%) | 74 (34.3%) | 216 (100%) |
| Edad, media (rango) | | 51.4 (16-83) | 38.1 (17-78) | 46.9 (16-83) |
| Talla, media (rango) | | 154.1 (141-170) | 167.0 (145-190) | 158.5 (141-190) |
| Peso, media (rango) | | 63.4 (42-100) | 71.2 (42-105) | 66.0 (42-105) |
| Tipo de Neoplasia | Neoplasias de mama | 62 (28.7%) | 0 (0.0%) | 62 (28.7%) |
| | Neoplasias ginecológicas | 40 (18.5%) | 0 (0.0%) | 40 (18.5%) |
| | Neoplasias linfoproliferativas | 10 (4.6%) | 18 (8.3%) | 28 (13.0%) |
| | Neoplasias urológicas | 0 (0.0%) | 26 (12.0%) | 26 (12.0%) |
| | Neoplasias mieloproliferativas | 9 (4.2%) | 7 (3.2%) | 16 (7.4%) |
| | Neoplasias de pulmón | 5 (2.3%) | 9 (4.2%) | 14 (6.5%) |
| | Neoplasias gastrointestinales | 5 (2.3%) | 6 (2.8%) | 11 (5.1%) |
| | Neoplasias de piel y partes blandas | 6 (2.8%) | 3 (1.4%) | 9 (4.2%) |
| | Otros tipos de neoplasias | 2 (0.9%) | 4 (1.9%) | 6 (2.8%) |
| | Neoplasias de cabeza y cuello | 3 (1.4%) | 0 (0.0%) | 3 (1.4%) |
| | Neoplasias del SNC | 0 (0.0%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| Total de neoplasias por su origen | Hematológicas, n (%) | 19 (8.8%) | 25 (11.6%) | 44 (20.4%) |
| | Tumores sólidos, n (%) | 123 (56.9%) | 49 (22.7%) | 172 (79.6%) |

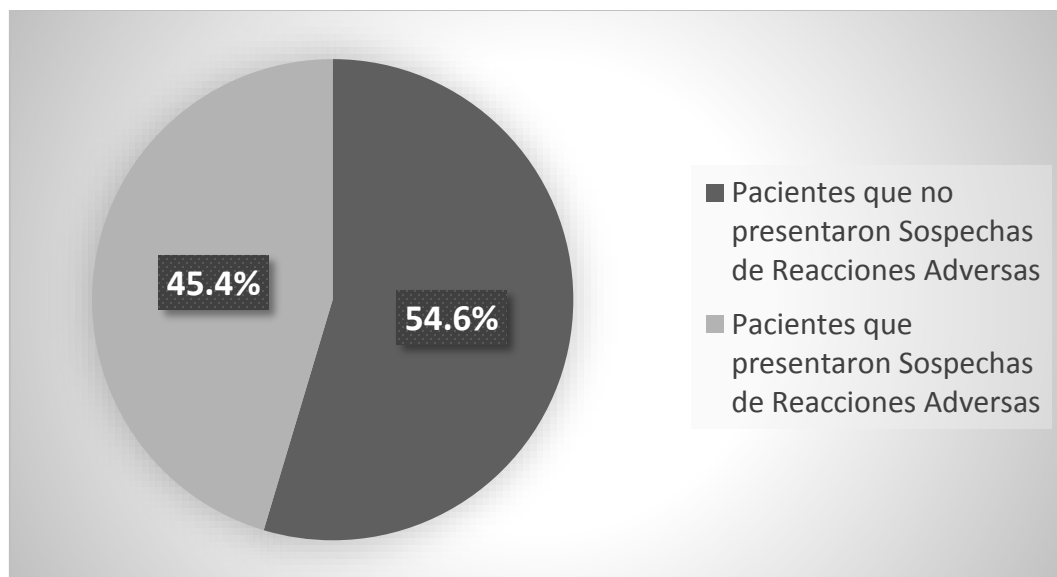


Figura 4. Porcentaje de pacientes que presentaron o no SRAM.

3.2 Resultados de la evaluación de las Reacciones Adversas

Un total de 47 SRAM fueron registradas en la base de datos, las cuales fueron clasificadas según los criterios de Término Preferido de MedDRA. En la Tabla 4 se muestra que dentro del grupo de las reacciones muy comunes se encuentra el dolor del músculo esquelético en un 28.2% de los pacientes, seguido de la cefalea con un 11.1%. También se presentaron 10 reacciones con una frecuencia común y 12 como poco común. De las reacciones imputables al filgrastim la mayoría fueron probables según el Algoritmo de Naranjo.

Tabla 4. Reacciones Adversas de filgrastim

| Frecuencia (Convención de MedDRA) | Frecuencia encontrada (%) | Reacciones adversas (Término preferido MedDRA) | Número de Pacientes | Causalidad ^a |
|-----------------------------------|---------------------------|--|---------------------|-------------------------|
| Muy común (>10%) | 28.2 | Dolor del músculo esquelético | 61 | Probable |
| | 11.1 | Cefalea | 24 | Probable |
| Común (1-10%) | 6.5 | Dolor en el brazo | 14 | Probable |
| | 6.0 | Astenia | 13 | Probable |
| | 3.7 | Dolor de cuerpo | 8 | Probable |
| | 3.7 | Náusea | 8 | Posible |
| | 3.2 | Dolor en el lugar de aplicación | 7 | Probable |
| | 3.2 | Vómito | 7 | Posible |
| | 1.4 | Parestesia | 3 | Posible |
| | 1.4 | Molestias digestivas | 3 | posible |
| | 1.4 | Anorexia | 3 | Posible |
| | 1.4 | Diarrea | 3 | Posible |
| Poco común (< 1%) | 1.0 | Edema en piernas | 2 | Probable |
| | 0.5 | Palpitaciones en el coxis | 1 | Posible |
| | 0.5 | Mastalgia | 1 | Probable |
| | 0.5 | Somnolencia | 1 | Probable |
| | 0.5 | Debilidad generalizada | 1 | Probable |
| | 0.5 | Dificultad para caminar | 1 | Probable |
| | 0.5 | Vértigo | 1 | Posible |
| | 0.5 | Malestar generalizado | 1 | Posible |
| | 0.5 | Taquicardia | 1 | Probable |
| | 0.5 | Hiperemia | 1 | Probable |
| | 0.5 | Fatiga | 1 | Probable |
| | 0.5 | Adormecimiento de la mano | 1 | Probable |

^a De acuerdo al Algoritmo de Naranjo

El análisis comparativo de la frecuencia con la que las reacciones adversas están reportadas en la información para prescribir (IPP) del medicamento Neupogen® (25) con respecto a la frecuencia encontrada en los pacientes del estudio, mostró que solamente 5 de las reacciones (astenia, parestesia, molestias digestivas, anorexia y diarrea) se presentaron en la proporción reportada en la IPP del medicamento innovador, mientras que 14 reacciones (dolor del músculo esquelético, cefalea, dolor en el brazo, dolor de cuerpo, náusea, dolor en el lugar de aplicación, vómito, mastalgia, debilidad generalizada, dificultad para caminar, malestar general, fatiga, reacción alérgica y adormecimiento de mano) se presentaron en una frecuencia diferente a lo reportado.

Además, los pacientes registraron 17 reacciones, las cuales no se encuentran descritas en la IPP del Neupogen®. En este sentido, al realizar el análisis de causalidad de las mismas, buscando explicarlas, se encontró que sólo seis de ellas se pudieron clasificar como probables o posibles de acuerdo al Algoritmo de Naranjo, estas reacciones fueron: edema en piernas, palpitations en el coxis, somnolencia, vértigo, taquicardia e hiperemia. Las restantes 11 no pudieron ser clasificadas por el algoritmo de Naranjo debido a la información inconsistente.

De acuerdo al conjunto de clasificaciones a las que se sometió cada una de la SRAMs, se encontró que el 54.7% de las reacciones tuvieron un grado de severidad leve y grado moderado del 45.3% (Figura 5); ninguno de los casos fue grave (Figura 6). En función de la cantidad y calidad de la información, el 65.3% de los casos tuvieron un grado de información 2 y el 34.7% grado de información 3 (Figura 7). En cuanto al análisis de causalidad de las SRAMs, según el Algoritmo de Naranjo, se encontró que 74% fueron probables, 20% posibles y 6% dudosas (Figura 8).

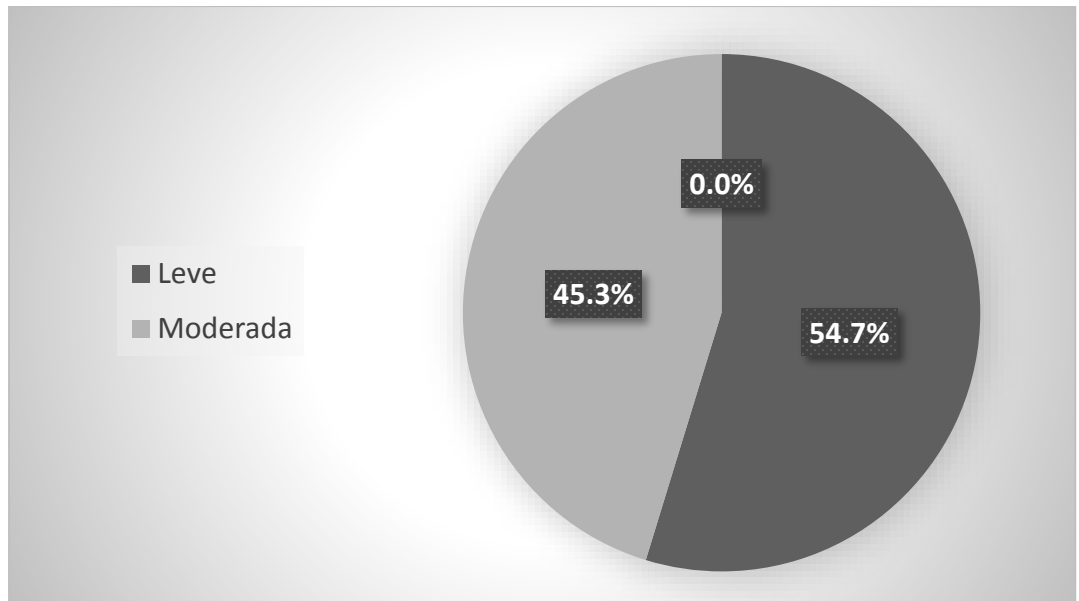


Figura 5. Clasificación de las reacciones adversas en base a su severidad

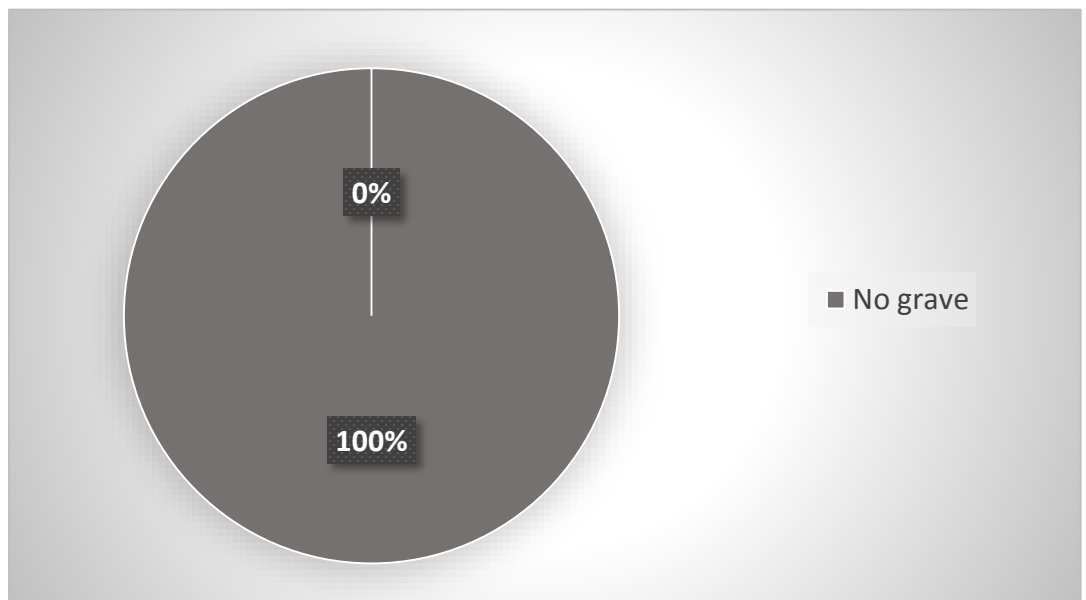


Figura 6. Clasificación de las reacciones adversas en base a su gravedad

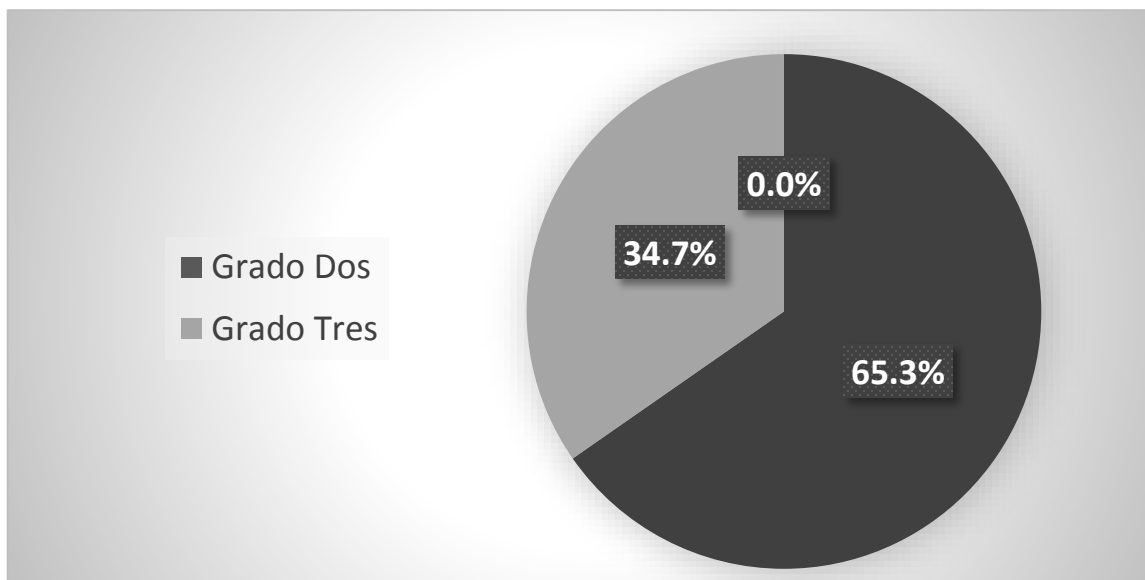


Figura 7. Clasificación de las reacciones adversas en base a su grado de información

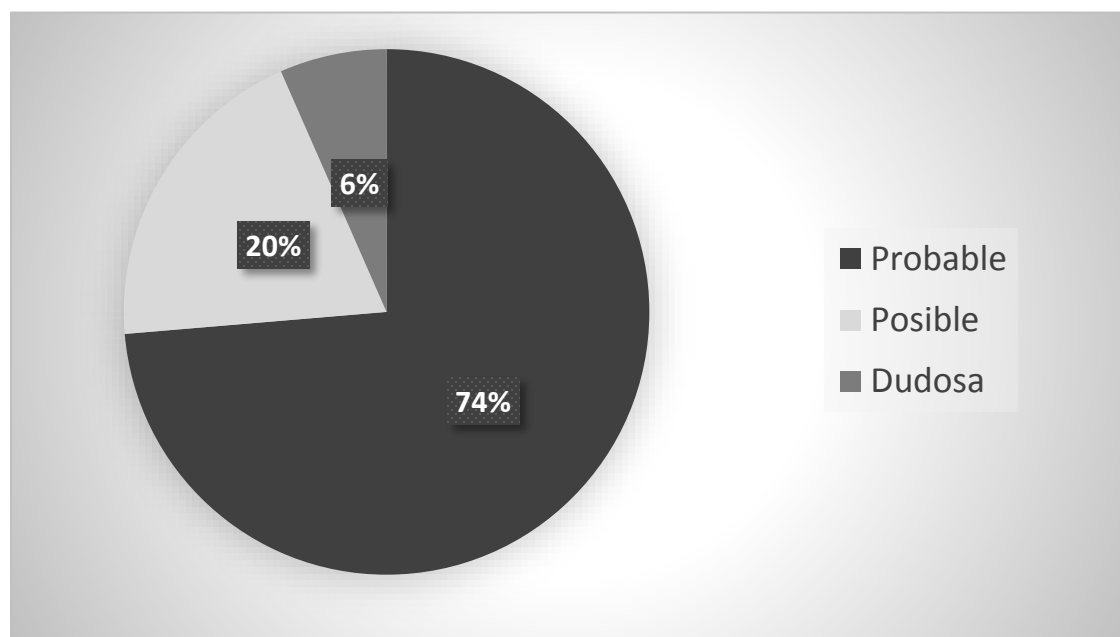


Figura 8. Clasificación de las reacciones adversas en base a su causalidad

3.3 Notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia

Como resultado de los datos colectados se notificó al Centro Nacional de Farmacovigilancia, por medio del formato “Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos” 124 notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas del filgrastim.

3.4 Comparación de Resultados

Se realizó una búsqueda de reportes de reacciones adversas al filgrastim en pacientes con quimioterapia que posteriormente fueron tratados con este medicamento. En estos estudios el tiempo de seguimiento a los pacientes oscilaron entre un año y medio a nueve años, los estudios fueron multicéntricos y evaluaron la eficacia del medicamento comparando pacientes tratados con filgrastim y un grupo placebo. En estos se encontró al dolor óseo como la reacción adversa mas frecuente. Sin embargo, ninguno de estos reportes presenta la clasificación como el término preferido de MedDRA (51, 54), mientras que en la IPP del Neupogen® se muestra bajo esta clasificación, es decir, se indica como dolor del músculo esquelético, de igual forma como se reportó en este trabajo. Bajo estas circunstancias, se realizó una comparación del porcentaje de pacientes que presentaron dolor óseo en nuestra población en comparación con dichas poblaciones que han descrito al dolor óseo como la reacción adversa más común. En los japoneses se presenta el dolor óseo sólo en un 9.6% (54), en un 20% en italianos como en estadounidenses (51, 52) y en un 22% en mexicanos. En la figura 9 se presentan estos resultados.

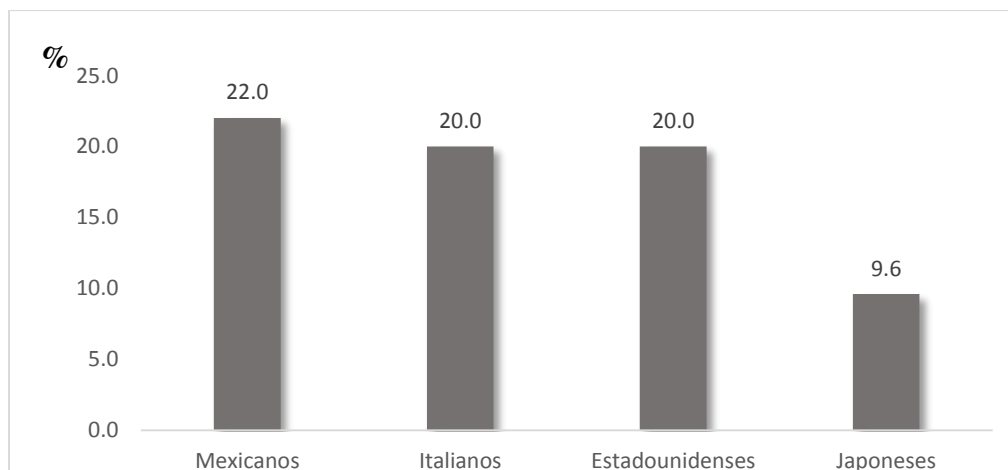


Figura 9. Comparación del porcentaje de la aparición de dolor óseo con otras poblaciones.

Por otro lado, en la Tabla 5 se muestran los porcentajes de las reacciones adversas reportadas por marca y el porcentaje con respecto al número de pacientes que reportaron al menos una reacción adversa y que sólo recibieron una marca en particular (n=188) y no una combinación de estas (n=28). Como se observa, la distribución de las diferentes marcas de filgrastim dispensadas en el INCAN es muy variable, esto puede apreciarse fácilmente al ver la cantidad de pacientes que recibieron Biocilin® (138 pacientes) en comparación con los que recibieron Neupogen® (7 pacientes). Sin embargo, como se aprecia, los porcentajes tanto de reacciones adversas reportadas y el porcentaje de pacientes que reportaron el menos una reacción, es muy similar en la mayoría de las marcas, excepto para Neupogen®, el cual presentó el menor número de pacientes con reacciones adversas.

Tabla 5. Porcentaje de RAMs de pacientes que recibieron solo una marca de filgrastim, por registro y por paciente.

| Medicamento | % de RAMS reportadas | Total de registros recolectados por marca | % de pacientes que reportaron al menos una RAM | Total de pacientes por marca |
|--|-----------------------------|--|---|-------------------------------------|
| Biocilin® | 35.3 | 252 | 37 | 138 |
| Dextrifyl® | 17.2 | 29 | 18.8 | 16 |
| Inmunef® | 51 | 51 | 59.3 | 27 |
| Neupogen® | 25 | 28 | 42.9 | 7 |
| Total de pacientes que recibieron sólo una marca de filgrastim | | | | 188 |
| Total de pacientes que recibieron más de una marca de filgrastim | | | | 28 |

3.5 Subnotificación de las Reacciones Adversas en el expediente clínico

Se encontró que solamente un 17% de los casos que refirieron al menos una SRAM en el diario fueron documentados como tal en el expediente clínico. Lo anterior permite decir que existe un sub-registro de las RAMs que el paciente presenta dentro del Instituto.

3.6 Dosis, frecuencia de la dosificación y vía de administración indicada en la receta médica

En todas las recetas que se revisaron se encontró que se indica 300 mcg de filgrastim por día. En base a la distribución por peso de los pacientes incluidos en el estudio, el 63% se encuentra subdosificado, ya que en la IPP se indica que debe administrarse a una dosis de 5 mcg/kg/día.

En la siguiente tabla, se muestran las diferentes formas de prescribir al filgrastim en base al Intervalo de dosificación (dosis única, cada 12, 24, 48, 72 y 168 horas). Es importante resaltar que no todas las recetas especificaban el intervalo.

Tabla 6. Intervalos de dosificación del filgrastim prescritos en el INCan

| Intervalo de dosificación (h) | No. de Prescripciones |
|--------------------------------------|------------------------------|
| DU* | 55 |
| 12 | 8 |
| 24 | 265 |
| 48 | 5 |
| 72 | 3 |
| 168 | 16 |

*DU: Dosis única

En la figura 10, expresado en porcentaje, se muestra que 125 de las recetas no indicaban la vía de administración, por la cual el filgrastim debía ser aplicado, 491 indicaban vía subcutánea y 9 registraban una vía intravenosa.

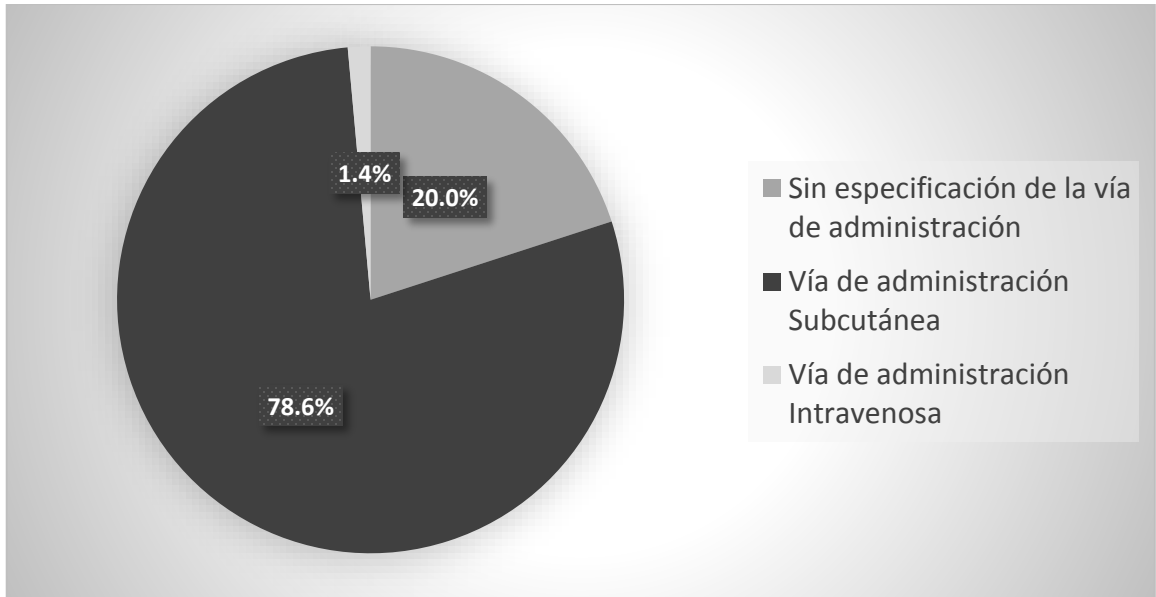


Figura 10. Vía de administración indicada en la receta médica

3.7 Entrega del medicamento en red fría

Como se muestra en la siguiente figura (en porcentaje) 29 dispensaciones se efectuaron sin la entrega de refrigerante, mientras que 596 se realizaron de una forma correcta.

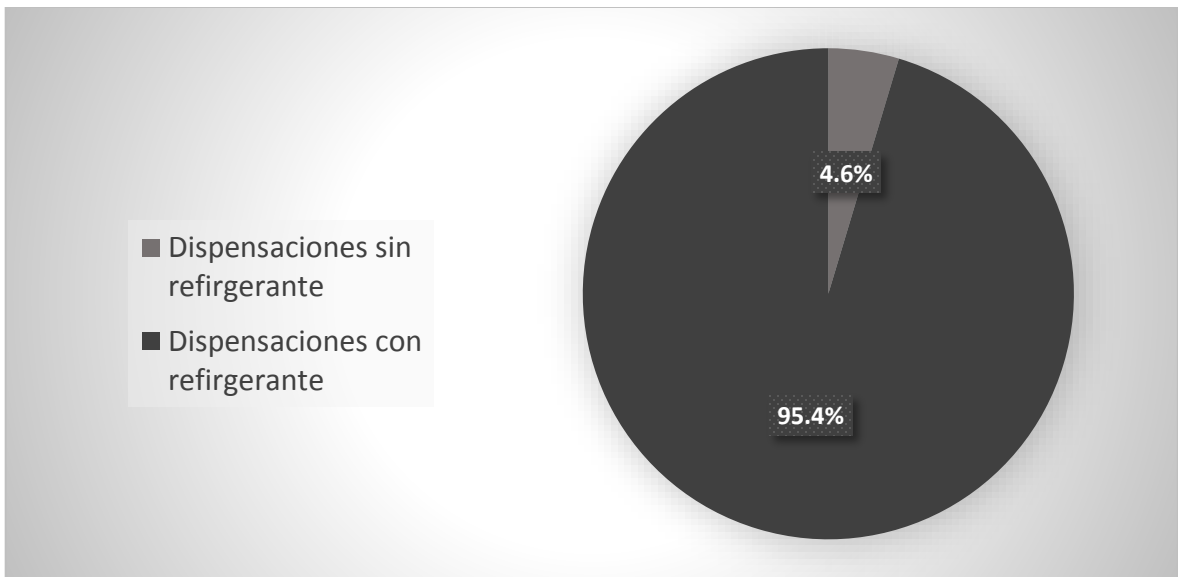


Figura 11. Dispensaciones en red fría

3.8 Análisis de los factores de riesgo

Por último, para analizar los factores de riesgo asociados a la presencia de reacciones adversas, las variables que se evaluaron fueron género, edad (intervalos: 16-25, 26-35, 36-45, 46-55, 56-65, 66-75 y 76-85 años), quimioterapia altamente neutropénica, la exposición del paciente al fármaco más de una vez, el cambio de marca comercial de filgrastim administrado a los pacientes y el uso de cada una de las diferentes marcas de filgrastim. Para ello se hizo uso del cálculo de OR. Estos resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Factores de riesgo para presentar Reacciones Adversas.

| Factores de Riesgo | | Reacción Adversa n(%) | Sin Reacción Adversa n(%) | OR, [IC 95%], p |
|---|------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Género | Femenino | n=98 71(72.4%) | n=118 71(60.2%) | 0.57, (0.32-1.02), 0.06 |
| | Masculino | 27(27.6%) | 47(39.8%) | 1.74, (0.98-3.10), 0.06 |
| Edad (años) | 16-25 | n=82 9(11%) | n=134 21(15.7%) | 0.66, (0.29-1.53), 0.34 |
| | 26-35 | 14(17.1%) | 10(7.5%) | 2.55, (1.08-6.06), 0.03 |
| | 36-45 | 11(13.4%) | 25(18.7%) | 0.68, (0.31-1.46), 0.32 |
| | 46-55 | 27(32.9%) | 32(23.9%) | 1.56, (0.85-2.87), 0.15 |
| | 56-65 | 13(15.9%) | 27(20.1%) | 0.75, (0.36-1.55), 0.43 |
| | 66-75 | 5(6.1%) | 14(10.4%) | 0.56, (0.19-1.61), 0.28 |
| | 76-85 | 3(3.7%) | 5(3.7%) | 0.98, (0.23-4.21), 0.98 |
| Quimioterapia altamente neutropénica | | n=82 64(77.1%) | n=134 108(80.6%) | 0.86, (0.44-1.68), 0.65 |
| Más de una exposición | | n=76 23(30.3%) | n=129* 44(34.1%) | 0.84, (0.46-1.54), 0.57 |
| Cambio de marcas | | n= 81 8(9.9%) | n=133** 18(13.5%) | 0.70, (0.29-1.69), 0.42 |
| Biocilin | | n=70 51 (72.9%) | n=111*** 87 (78.4%) | 0.78, (0.17-3.63), 0.75 |
| Dextrifyl | | 3 (4.3%) | 13 (11.7%) | 0.31, (0.04-2.17), 0.24 |
| Inmunef | | 16 (22.9%) | 11 (9.9%) | 1.94, (0.36-10.43), 0.44 |

*205 pacientes son considerados dentro de esta variable ya que 6 pacientes presentaron reacción adversa en la primera exposición y en un segunda no presentaron reacción y con los cinco pacientes restantes ocurrió lo contrario (en la primera exposición no presentaron reacción y en la segunda exposición la presentaron). ** 214 son considerados ya que dos de ellos tuvieron una reacción adversa con la primera marca administrada, no presentándose con la segunda marca. ***181 pacientes son considerados ya que 7 pacientes recibieron Neupogen® y es con lo que se realiza la comparación y 28 pacientes tuvieron mezcla de marcas.

El único factor que resultó ser independiente para la aparición de Reacciones Adversas fue, tener un edad entre 26 y 35 años de edad.

No se pudo determinar el OR para el factor de riesgo “medicamento entregado sin refrigerante” ya que la mayoría de los datos de esos pacientes no regresaron el diario con la información suficiente. Sin embargo, se consideró importante dar a conocer el porcentaje de las dispensaciones que no se efectuaron de la forma correcta.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

DISCUSIÓN

Los medicamentos han constituido continuamente un componente importante de la vida del hombre y de las organizaciones sociales. Esto debido a que su papel es esencial para prevenir enfermedades y sobre todo proteger y preservar la salud. El hecho de que se haya registrado un nuevo medicamento no significa que se conozca todo sobre él, por lo que debe vigilarse durante toda su etapa de post comercialización.

En México, las actividades de Farmacovigilancia son de observancia obligatoria de acuerdo a lo estipulado en la NOM 220 (66). Sin embargo, existe poca participación para reportar RAM a través de la notificación espontánea. De acuerdo con informes del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, para el 2006 Estados Unidos había reportado un acumulado de 1, 231,917 notificaciones de RAM. En contraste, México reportó un total de 2,258 RAM; cifra por demás inferior a lo reportado por Estados Unidos (80).

A través de los estudios de farmacovigilancia se puede estudiar el perfil de seguridad en poblaciones específicas, identificar eventos adversos que solo se presentan durante el uso en la práctica clínica cotidiana y a largo plazo (37, 56). Hay pruebas de que la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas pueden variar en diferentes poblaciones y grupos étnicos. Los estudios de farmacovigilancia son relevantes porque recaban información de poblaciones en particular, para los biotecnológicos esto permite identificar variaciones interétnicas e incluso patrones de uso entre el producto innovador y los productos biosimilares (30, 59, 81).

En nuestro estudio, la utilización de un diario para el registro de las RAMs de filgrastim mostró ser un método eficaz para reportar una información suficiente para realizar la clasificación de causalidad, severidad y gravedad, esto contribuye al fomento del reporte, ya que en nuestro país sigue siendo una actividad poco realizada. Lo anterior concuerda con la bibliografía (82), que ha demostrado la importancia de este tipo de documentos para

estudiar eficientemente la frecuencia y la causalidad de las RAMs para poblaciones específicas. Este último se explica por el hecho de que es muy difícil obtener en estudios retrospectivos los datos precisos del fármaco dispensado y administrado al paciente (82-84). Por estas razones, en nuestro entorno, los estudios de farmacovigilancia observacionales, pueden proporcionar información muy valiosa sobre la seguridad de los medicamentos.

Nuestro resultado de la obtención de menos del 50% de RAMs post-administración de filgrastim concuerda con la tolerabilidad del medicamento que ha sido reportada en la IPP, en donde se indican los resultados de los ensayos clínicos realizados por el laboratorio productor (46). Estos resultados se obtuvieron a partir de estudios aleatorizados en pacientes sometidos a quimioterapia y tratados posteriormente con filgrastim o bien con placebo. Todas las RAMs en nuestro estudio fueron de severidad leve (es decir, signos y síntomas fácilmente tolerados, que no necesitaron tratamiento, no prolongaron la hospitalización y no requirieron la suspensión del filgrastim) o moderada (es decir, modificaron las actividades de los pacientes sin amenazar directamente la vida y/o requirieron tratamiento farmacológico). Sin embargo, en los 11 casos en que no se logró establecer la imputabilidad fue debido a la falta de información, haciendo evidente la importancia de la recolección exhaustiva de información.

Se encontró que el sistema de clasificación de RAMs puede limitar la comparación de resultados. Se utilizó el Término Preferido según MedDRA, que es referido en la IPP del filgrastim innovador. De acuerdo a esto, se observó un porcentaje mayor del dolor músculo esquelético en comparación con la IPP. Sin embargo, al momento de compararlo con otras poblaciones, fue necesario separar el dolor óseo y el dolor muscular de nuestros datos; para el dolor óseo los datos son comparables con italianos y estadounidenses (51, 52). No así con los japoneses, que presentan un porcentaje mucho menor (54). Estas poblaciones no reportan dolor muscular, mientras que en nuestra población fue de un 4.31%. Se logró realizar esta comparación con estos trabajos ya que en todos los casos evaluaron las reacciones adversas después de que los pacientes fueron sometidos a quimioterapia y tratados con filgrastim. Las diferencias radican en primer lugar, en el tiempo de seguimiento a los pacientes, ya que estos oscilaron entre un año y medio a nueve años; segundo, los estudios fueron multicéntricos; y

por último evaluaron la eficacia del medicamento comparando pacientes tratados con filgrastim y un grupo placebo (51, 52, 54).

Una diferencia con los datos reportados en la IPP es que ésta incluye datos de estudios clínicos y una experiencia post-comercialización a corto plazo. En el caso de los estudios de farmacovigilancia (a largo plazo), éstos van dirigidos a buscar un alto índice de reporte en un número limitado de pacientes (los que son incluidos en el estudio), por lo que el valor porcentual de frecuencia estimado puede ser mayor.

La intercambiabilidad de los medicamentos biotecnológicos es un término que indica que los productos se pueden utilizar unos en lugar de los otros sin provocar ningún problema (27), pero hay diferentes opiniones: la EMEA no está dispuesta a asumir una postura con respecto a la intercambiabilidad (85), mientras que la FDA, recientemente estableció que los biosimilares y los innovadores podían ser intercambiables (86). La posición de la OMS frente a los biocomparables es que tras su autorización deben contar con un estricto proceso de farmacovigilancia, con evaluación de seguridad clínica para todas sus indicaciones y una continua valoración de riesgo/beneficio post comercialización. Sin embargo, este proceso se hace más difícil debido al vacío científico de información y a la limitada capacidad de predecir las consecuencias clínicas de los cambios en el proceso de fabricación que existen en el mercado de los biocomparables. Por esta razón, es importante asegurar que los pacientes que reciban tratamiento con un medicamento biotecnológico, sean tratados con el mismo medicamento (innovador o biocomparable) y no recomienda que sean intercambiados, pues podría generarse inmunogenicidad con la producción de anticuerpos neutralizantes y la consecuente pérdida de la eficacia.

En este estudio se encontró a 28 pacientes con un cambio de marca comercial de filgrastim, estos pacientes no presentaron mayor número de reacciones adversas que el resto de los pacientes que recibieron sólo una marca (188 pacientes); por ser solamente un 13% de la población estudiada y tener diferentes patrones de switch, aún no se puede decir que existen datos científicos que indiquen que el intercambio provocará problemas de seguridad para el paciente. Por el patrón de switch encontrado se puede deducir que en la práctica clínica no

se han establecido estándares a seguir en cuanto el intercambio de medicamentos biotecnológicos en un mismo paciente.

Por otro lado, la frecuencia de una RAM se puede sobreestimar porque a menudo un mismo paciente reporta una misma RAM en diferentes ocasiones, por lo que la frecuencia se debe expresar según el número de pacientes y el número de veces de aparición (87). Se encontró que excepto para Neupogen®, no existe diferencia entre reportar de una u otra forma, ya que la proporción de uno y otro porcentaje fue similar en todas las marcas; para Neupogen®, el aparente incremento de frecuencia puede ser explicado por la cantidad tan pequeña de pacientes que recibieron esta marca.

Los perfiles de seguridad pueden ser mejor diferenciados una vez que se dispone de los suficientes datos de RAMs específicos para cada marca del medicamento, a fin de que se amplíe la muestra y permita demostrar la proporcionalidad real de seguridad.

Además de una recolección exhaustiva de información, para poder llevar a cabo una comparación entre las diferentes marcas dispensadas en el INCAN, sería necesario que la cantidad de dispensación para cada marca fuera comparable entre ellas, lo cual no se logró en este estudio observacional debido a la gran diferencia de dispensación por marca, ya que el 70% fueron cubiertas con filgrastim marca Biocilin®, con lo que podemos decir que el uso del medicamento innovador es bajo, esto puede deberse a que la adquisición de los medicamentos en la mayoría de los casos se realiza en ciclos anuales y bajo el criterio del menor costo, de tal forma que el uso de una u otra marca puede variar considerablemente. Así que, la diferencia entre marcas en este estudio no pudo ser analizada estadísticamente porque el número de pacientes por marca fue muy diferente.

A partir del desarrollo de la investigación, aún y cuando no estaban dentro de los objetivos primarios del protocolo, se presentaron algunos hallazgos sobre la forma del uso del filgrastim dentro del Instituto. Estos se presentan a continuación en forma de análisis. Cabe mencionar que toda esta información fue presentada a la Sudirección de medicina

Interna del hospital en forma de reporte con la finalidad de otorgar una oportunidad de mejora.

Se propuso que estos puntos fueran presentados ante el comité de medicamentos del INACan, integrando la participación de un médico hematólogo, del Director Médico y del Director General del Instituto para que participaran en la discusión y toma de decisiones (Ver Anexo 4)

En primer lugar, se encontró que el porcentaje de registro de reacciones adversas en las notas médicas es de solamente el 17%, lo que sugiere la necesidad de fomentar la identificación y reporte de reacciones adversas a los medicamentos, aunque es una tarea compleja aún. La notificación permite a las instituciones contar con información relevante del comportamiento de los medicamentos en las condiciones específicas de uso para la población de cada institución. Con lo cual los tomadores de decisiones pueden realizar un mejor análisis con respecto a los medicamentos que se utilizan. Para fortalecer las actividades de fomento al reporte de reacciones adversas se sugiere utilizar los modelos de charlas, conferencias, talleres y reforzamiento por trípticos, dirigido a todo el personal médico de base, eventuales, residentes, así como para el grupo de enfermería de base, eventual y pasante.

Los datos de dosificación de filgrastim encontrados en el estudio y relacionado con los datos del peso de los pacientes permiten inferir que la dosificación no está apegada a lo recomendado en la IPP ni en la bibliografía para filgrastim (46). Se encontraron 6 patrones de dosificación diferentes. Lo anterior significa que más de la mitad de los pacientes evaluados en el estudio tuvieron una sub-dosificación. La evaluación de la respuesta de un medicamento depende en gran medida de la dosificación del mismo. Para evaluar la eficacia de un medicamento es necesario contar con un esquema de dosificación estandarizado en cuanto a intervalos de administración y dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en el caso del filgrastim).

Los esquemas terapéuticos diferentes a los publicados pueden generar nueva información que puede ser de utilidad para establecer patrones de respuestas farmacológicas

(efectos terapéuticos y adversos) que pueden ser diferentes en poblaciones de pacientes específicos (patologías o grados de patología diferentes a los ya conocidos, grupos etarios o genéticos específicos, etc.). Conocer la respuesta farmacológica en condiciones de uso de cada institución permite optimizar recursos y mejorar la calidad de la atención médica. Por ello, se sugirió revisar los esquemas de administración utilizados en el instituto y establecer un esquema de administración estandarizado. En caso de establecer dicho esquema de administración no descrito en la bibliografía, se deberán realizar un protocolo de seguimiento para evaluar la eficacia y seguridad del medicamento en el nuevo esquema posterior de la administración de filgrastim.

El 20% de las recetas registradas se presentaron sin especificación de la vía de administración. Contar con recetas requisitadas al 100%, permite disminuir el riesgo de errores de medicación asociados a la falta de información. Por ello, recomendamos desarrollar una campaña de capacitación en la relevancia del correcto llenado de recetas. Se sugiere utilizar el modelo de taller y reforzamiento por trípticos, dirigido a: Personal médico de base y residentes, grupo de enfermería y personal de farmacia. Posterior a ello, dar un seguimiento de 6 meses después de concluida la campaña para evaluar el impacto.

En el llenado de la receta es muy importante contar con la información completa, tanto para dar cumplimiento a la normatividad vigente en materia de prescripción de medicamentos, como también para disminuir el riesgo de errores o accidentes al momento de la administración de los mismos (65, 88). Debe retomarse la vía de la educación médica para mejorar y complementar los conocimientos necesarios para una prescripción adecuada. Es muy importante que cada prescripción cuente con el respaldo suficiente de estudios que garanticen la indicación segura y eficaz (89).

Como mencionamos, la temperatura de almacenaje (incluyendo traslado) del medicamento es un factor que debe mantenerse dentro de los intervalos establecidos en la información para prescribir. Sin embargo, 29 de las dispensaciones se entregó sin un refrigerante, lo cual implica que el medicamento pudo haber sido expuesto a temperaturas superiores a lo recomendado y con ello haber perdido su estabilidad y/o seguridad. Sin

embargo, es importante contar con un sistema de dispensación que permita mantener en condiciones de temperatura controlada a los medicamentos biotecnológicos como el filgrastim, para garantizar la estabilidad y por lo tanto, la eficacia y la seguridad del medicamento. Sugerimos realizar una reunión con el personal responsable de dispensación de medicamentos para sensibilizarlos al respecto, buscar una estrategia viable e implementarla para garantizar que todos los medicamentos que requieren control de temperatura puedan ser dispensados de forma adecuada. Sugerimos efectuar un sistema de entrega de cajas térmicas que el paciente reciba gratuitamente en la primer dispensación y que pueda reciclar, y en caso de no reciclarlo que tenga un costo (el más bajo que se pueda encontrar) para el paciente a partir de la 2ª dispensación.

Los datos anteriores son de enorme importancia si se considera que el filgrastim es un fármaco biotecnológico cuyo costo en el mercado oscila entre \$480.00 (biosimilares) y \$4,400.00 (innovador) pesos por ampolla, las cuales se administran después de cada ciclo de quimioterapia, una vez al día en un periodo entre 5 y 10 días (según la IPP). Esto quiere decir que el costo total de la administración del filgrastim puede ir desde \$2,400 hasta \$44,000 pesos por paciente, únicamente durante un ciclo de quimioterapia. Por lo tanto, la optimización del uso de este fármaco biotecnológico representaría un ahorro importante para el sistema de salud de nuestro país.

Lo anterior debe considerarse ampliamente ya que “el medicamento” desde hace mucho tiempo y sobre todo en la actualidad, no sólo es ese componente esencial en la atención de la salud, o un símbolo del tratamiento, sino que además, es considerado como una mercancía, un objeto de comercio y de venta.

Así que siendo el medicamento un producto de la industria moderna, éste debe ser sometido a diferentes estudios económicos. La Farmacoeconomía se utiliza con frecuencia como sinónimo de evaluación económica de medicamentos y se extrapola también a las actividades relacionadas con la atención farmacéutica o servicios farmacéuticos (90).

La Farmacoeconomía es en nuestro país un término relativamente nuevo, además solo la industria farmacéutica es la que ha adoptado este concepto en su totalidad, así que difícilmente podrá llegar a ser lo que idealmente se esperaría de esta disciplina en nuestro territorio ya que al analizar la situación real de México se puede dar cuenta que, en nuestro país se tiene una escasa conciencia en la aplicación e incluso conocimiento de las leyes (que ya se tienen) para mantener el beneficio de la terapia contra una enfermedad y el bienestar del paciente sea cual sea su nivel socioeconómico, por tanto, el poder centrar en las bases de la Farmacoeconomía será un tarea de largo alcance.

Por otro lado, además los recursos no están distribuidos equitativamente en los diferentes estratos sociales y las necesidades son mucho más con respecto a los recursos. Esto último, posiblemente porque la sociedad moderna está propensa a sufrir nuevas y complejas enfermedades que antes no se presentaban, de ahí la necesidad de desarrollar nuevos medicamentos que cumplan con las expectativas del paciente. Debido a esto se debe hacer un uso más eficiente los escasos recursos, racionalizando su consumo y priorizando la asignación de estos a las opciones que presenten mayores ventajas económicas.

Entonces, con ayuda de la Farmacoeconomía se puede conocer cuál es la eficiencia de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en el mercado para tratar las distintas enfermedades, y, por lo tanto, ayudar a determinar qué opciones terapéuticas deberían emplearse de forma rutinaria, lo que se traducirá en un mayor beneficio terapéutico con un menor costo asociado. Es imprescindible seleccionar y utilizar bien a los medicamentos. Para seleccionar adecuadamente es necesario considerar todas las consecuencias de cada elección, incluyendo costos, eficacia, seguridad y además realizar una monitorización y otorgar la información necesaria al usuario (90).

En México, a lo largo de algunos años, los profesionales que se han inmiscuido en esta disciplina se han centrado y han hecho principalmente lo básico en definir términos, desarrollar principios, teorías, y en perfeccionar metodologías. Sin embargo, no se ha prestado mucha atención a la forma en que se pueden aplicar estos conceptos en la práctica farmacéutica y clínica en situaciones reales. Es por ello que se considera importante que se

promueva este tipo de estudios y que los profesionales sanitarios se vayan habituando a realizar e interpretarlos, para contribuir a la mejor utilización de los recursos disponibles y a perfeccionar la metodología para el desarrollo de éstos.

Los farmacéuticos, médicos y todos los profesionistas involucrados en el área de salud juegan un papel importante en el uso de estos escasos recursos. Por lo tanto, se tiene una tarea delicada y difícil, ya que se debe procurar asegurar un buen cuidado de los pacientes y a su vez la responsabilidad social del correcto uso de los recursos sanitarios. No se trata de gastar lo menos posible sino de hacer el mejor uso de los recursos económicos que se disponen, maximizar los beneficios del uso de los escasos recursos y tener en cuenta que el bienestar social, es la suma del bienestar de cada uno de los individuos de la sociedad.

La farmacovigilancia, por su parte, también es una responsabilidad que comparten los médicos, la industria farmacéutica, las autoridades sanitarias y los pacientes, los cuales deben apoyarse mutuamente para llevar a cabo un buen desarrollo de la investigación en medicamentos ya que esto favorece el uso racional y seguro en beneficio de la salud.

Con todo lo anterior y de acuerdo a los resultados de este estudio, el número de marcas que en un mismo hospital pueden ser dispensadas, por la forma de prescribir y usar el medicamento y por el switch encontrado, se hace prioritario contar con información científica sólida acerca de la eficacia y la seguridad de los medicamentos biotecnológicos. Por esto, se sugiere realizar estudios completos de biocomparabilidad de los medicamentos de filgrastim y una vigilancia continua de los mismos a largo plazo para detectar posibles cambios en los perfiles de seguridad y eficacia de los medicamentos ya utilizados. Lo anterior permitiría tener la información suficiente para ser difundida a los profesionales de la salud y pacientes que hace uso de estos medicamentos.

No basta solo el compromiso de hacer nuevos medicamentos para las enfermedades que aquejan a la sociedad hoy en día, si no que se debe tener también el compromiso de mantener y vigilar la seguridad del medicamento desarrollado, para que de esta forma se siga conservando el derecho del paciente a su salud e integridad física.

CONCLUSIONES

- ✓ Se estableció un método de farmacovigilancia intensiva de los diferentes medicamentos que contienen filgrastim como principio activo prescritos en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

- ✓ Se determinaron los eventos adversos y/o las reacciones adversas del filgrastim, así como la frecuencia con la que se presentan en la población.

- ✓ Se encontraron, se analizaron y se reportaron los problemas relacionados en el uso de estos medicamentos dentro del INCan.

- ✓ Se clasificaron las reacciones adversas, de acuerdo a la severidad, gravedad, causalidad y por el grado de información; tal como se encuentra establecido en la NOM-220.
 - Leves 54.7%; moderadas 45.3%
 - No graves 100%; graves 0%
 - Probables 74%; Posibles 20%; Dudosas 6%
 - Grado de información. Grado 2, 65.3%; Grado 3, 34.7%

- ✓ Se llevaron a cabo 124 notificaciones de los eventos adversos a la Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios de los pacientes que recibieron filgrastim

ANEXOS

ANEXO 1. Diario

Portada del diario



PARA CUALQUIER DUDA CONTACTAR EN:

UNIDAD DE FARMACO VIGILANCIA
A UN COSTADO DE
SERVICIOS GENERALES

ASISTENTES:

ASIST. JULISSA GARCÍA GONZÁLEZ
LIC. EN ENF. ROSARIO CABALLERO TINOCO
M. EN C. OLIVID MARISOL HUERTA SÁNCHEZ
DRA. MIREYA LÓPEZ GAMBOA

DE LUNES A VIERNES DE
07:00 A 16:00 HRS.
TEL. 55 73 47 72



Instituto Nacional de Cancerología

DIARIO DEL PACIENTE

NOMBRE DEL PACIENTE:

NO. DE EXPEDIENTE INCAN

NO. DE DIARIO:

Hoja 1. Fechas de aplicación del filgrastim

INSTRUCTIVO PARA LLENAR ESTE CARNET

- 1) Cada vez que se aplique el FILGASTRIM llenar el renglón correspondiente en la hoja 1 fechas de aplicación.
- 2) En caso de presentar alguna molestia llenar la 2a. hoja llamada molestias.
- 3) En caso de estar tomando otros medicamentos el mismo día que tuvo la molestia debe llenar la hoja 3 "otros medicamentos".
- 4) Traer con usted su carnet para la siguiente cita o visita al hospital.
- 5) Si Ud. ó su paciente tienen alguna duda favor de comunicarse al teléfono que aparece en este carnet con el personal autorizado.

REGISTRO DE APLICACIONES DE FILGASTIM

| ¿Que número de Aplicación es esta? | Fecha de Administración de FILGASTIM | Lugar Donde Se Aplico Casa, Hospital, etc. | ¿Después de esta Dosis Presento Ud. Alguna Molestia? | |
|------------------------------------|--------------------------------------|--|--|----|
| | | | SI | NO |
| 1) | | | | |
| 2) | | | | |
| 3) | | | | |
| 4) | | | | |
| 5) | | | | |
| 6) | | | | |
| 7) | | | | |
| 8) | | | | |
| 9) | | | | |
| 10) | | | | |
| 11) | | | | |
| 12) | | | | |
| 13) | | | | |
| 14) | | | | |
| 15) | | | | |
| 16) | | | | |
| 17) | | | | |
| 18) | | | | |
| 19) | | | | |
| 20) | | | | |
| 21) | | | | |
| 22) | | | | |
| 23) | | | | |
| 24) | | | | |

ANEXO 2. Protocolo aprobado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| "2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano" | | |
| OFICIO NO. CEMAR/CNFV/8/133300EL710001/2013 | | |
| México, D.F. a 4 de abril de 2013 | | |
| DRA MIREYA LOPEZ GAMBOA REPRESENTANTE DEL ESTUDIO INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA AV. SAN FERNANDO # 22 | | |
| TLALPAN, PRESENTE | | |
| Por este conducto comunico a usted que el protocolo del estudio de Farmacovigilancia post comercialización titulado: | | |
| ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE FILGASTRIM 300 µg EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. | | |
| que se realizará a partir del mes en curso, ha sido revisado, aprobado y registrado en el Centro Nacional de Farmacovigilancia con fecha 04/04/2013 con número de aprobación: | | |
| CNFV/FI/0042/2013 | | |
| Así mismo le informo que la forma de identificación de las notificaciones resultantes de dicho estudio deberán estar codificadas de la siguiente manera; CNFV/FI/0042/2013/#. | | |
| Donde: el signo # se refiere al número consecutivo de notificación. | | |
| Por otro lado, exhorto a que los resultados de dicho estudio sean notificados a este Centro conforme a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2002 y a los acuerdos realizados. Le recuerdo informar cualquier cambio al estudio (enmiendas o modificaciones) y enviar el reporte de seguimiento a los tres meses del estudio. | | |
| Sin otro particular, le envío un cordial saludo. | | |
| SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN. DIRECTORA EJECUTIVA DE FARMACOPEA Y FARMACOVIGILANCIA | | |
| Q. MA. DEL CARMEN BECERRIL MARTÍNEZ | | |
| 133300EL710001 CBM/CAPZ* | Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles, Del. Benito Juárez, México D.F., C.P. 03810 Tel. 5980-5200 Ext. (1404) y 01 800 033 50 50 www.cofepris.gob.mx | |

Continuación del anexo 3

| | | |
|---|--|---|
| 6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: | | |
| Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio | | |
| 7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN: | | |
| NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL): Dr. Mireya López Garrido. Av. San Fernando no. 22 Col. Sección XVI CP. 14050 Del. Tlalpan | | TELÉFONO 55734772 |
| Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día _____ Mes _____ Año _____ | ¿Informado en el periodo estipulado? (a) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO | ¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |
| ORIGEN Y TIPO DEL INFORME | | |
| LABORATORIO PRODUCTOR TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/> PACIENTE <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/> | PROFESIONAL TIPO DE INFORME: <input checked="" type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO ORIGEN: HOSPITAL <input checked="" type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> | |
| NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA. | | |
| (a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA AL LABORATORIO PRODUCTOR. | | |
| (b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL. | | |
| LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS? SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> | | |
| PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-386-24-86 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224. | | |

ANEXO 4. Evidencia de la entrega del Informe final del “Estudio de Farmacovigilancia Intensiva de Filgrastim en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de México”

México, D.F., a 20 de marzo de 2014.
CNFV/012/2014.


Dr. José Luis Aguilar Ponce
Subdirector de Medicina Interna
Presente


Por medio del presente hago entrega del informe final del "ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA DE FILGRASTRIM EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA".

Debido a los resultados encontrados y a que este estudio es el primero en realizarse en su clase en el INCAN, sugiero se presente los resultados ante el Comité de Medicamentos y como de invitados especiales la presencia del Hematólogo (se sugiere a la Dra. Cesarman), así como la del Dr. Abelardo Meneses García y Dr. Ángel Herrera Gómez, para evaluar los mismo en una forma multidisciplinaria y hacerlos partícipes del proyecto que hemos desarrollado bajo su supervisión.

Sin más agradezco su atención.

Atentamente



Dra. Mireya López Gamboa
Responsable del Centro Institucional
De Farmacovigilancia



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI
C.P. 14060 México, D.F. Tlalpa

20 MAR. 2014
14:23 hrs.
RECIBIDO
DIRECCION GENERAL

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
Av. San Fernando No. 22 Tlalpa México, D.F.

R 20 MAR. 2014 O
RECIBIDO
DIRECCION MEDICA
FIRMA: 

ccc DR. ABELARDO MENESES GARCÍA, Director General
DR. ÁNGEL HERRERA GÓMEZ, Director General Adjunto Médico

*Todos los documentos entregados el 20 de Marzo 2014.
P. M. López Verificó entrega. 20/Mar/14.*

REFERENCIAS

1. Geografía. INdEy. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero). Datos Nacionales. Enero 2014.
2. Secretaría de Salud [SSA] SdPyPdISS. 2013.
3. Cáncer: Investigaciones en la UNAM. Boletín Informativo de la Coordinación de la Investigación Científica. Ciudad Universitaria. El faro. Julio- Agosto 2011(124-125):1-24.
4. Gilman A. The initial clinical trial of nitrogen mustard. American Journal of Surgery. 1963;105:574-8.
5. Aur R SJ, Hustu O, et al. Multiple combination therapy for childhood acute lymphocytic leukemia. Blood. 1978;52:238-344.
6. Chabner B, Amrein, P., et al. Cap. 51. Fármacos antineoplásicos; En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. (Brunton, L., Lazo, K., Parker, K., eds). 11 2006.
7. Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. Blood. 1994;83(10):2780-6.
8. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. Journal of clinical oncology. 2002;20(3):727-31.
9. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. Journal of clinical oncology. 2006;24(19):3187-205.
10. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990). 2006;42(15):2433-53.
11. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Annals of Internal Medicine. 1966;64(2):328-40.

12. Link BK, Budd GT, Scott S, Dickman E, Paul D, Lawless G, et al. Delivering adjuvant chemotherapy to women with early-stage breast carcinoma: current patterns of care. *Cancer*. 2001;92(6):1354-67.
13. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66.
14. Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2005;3(4):557-71.
15. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(21):3158-67.
16. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-63.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Myeloid Growth Factors. 2012;V1.
18. Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood*. 1991;78(11):2791-808.
19. Metcalf D. The granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Science (New York, NY)*. 1985;229(4708):16-22.
20. Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, Kaziro Y, Yamazaki T, Yamamoto O, et al. Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor. *Nature*. 1986;319(6052):415-8.
21. Marino V, Julieta RLP. El factor estimulante de colonias de granulocitos. Una proteína que nos ayuda a combatir las infecciones. . *Revista Ciencia Hoy*. Agosto-Septiembre 2006;16(94):56-64.
22. Gascon P. Presently available biosimilars in hematology-oncology: G-CSF. *Targeted Oncology*. 2012;7(1):S29-34.
23. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine*. 2002;112(5):406-11.
24. Majidi J, Barar J, Baradaran B, Abdolalizadeh J, Omid Y. Target therapy of cancer: implementation of monoclonal antibodies and nanobodies. *Human Antibodies*. 2009;18(3):81-100.

25. Kramer I ST. The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. *Br J D Vasc Dis*. 2010;10:163-8.
26. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(6):976-86.
27. Dorantes Calderon B, Montes Escalante IM. [Biosimilar medicines. Scientific and legal disputes]. *Farmacia Hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. 2010;34(1):29-44.
28. Johnson PE. Implications of biosimilars for the future. *American journal of health-system pharmacy : AJHP*. American Society of Health-System Pharmacists. 2008;65(14 Suppl 6):S16-22.
29. Committee for Medical Products for Human Use. Questions and answers on biosimilar medicines. (similar biological medicinal products) EMEA/74562/2006 Rev 1. Londres, Octubre 2008.
30. DECRETO por el que se adiciona un artículo 222 bis a la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 11 de junio de 2009. [Internet]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5094117&fecha=11/06/2009 (Acceso 06 marzo de 2014).
31. Vendrely C, Scheibel T. Biotechnological production of spider-silk proteins enables new applications. *Macromolecular Bioscience*. 2007;7(4):401-9.
32. Silva CL. México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables. *Gaceta Médica de México*. 2012;148:83-90.
33. Abulafia D CG. Medicamentos biotecnológicos y biocomparables, una alternativa farmacológica innovadora y eficaz en la que debemos tener efectivas normas de seguridad. *Iniciativa Biotecnología Segura, Fundación Panamericana para la Salud y la Educación* [Internet] Disponible en: www.biotecnologiaseguracom.com. 2011.
34. Abulafia D AS. Eficacia y seguridad de los medicamentos biotecnológicos y biocomparables en endocrinología clínica. *Iniciativa Biotecnología Segura, Fundación Panamericana para la Salud y la Educación* [Internet] Disponible en: www.biotecnologiaseguracom.com. 2011.
35. Honorato J. Diferencias entre medicamentos de síntesis química y de origen biotecnológico. *Economía de la Salud*. 2004;61(6):334-8.
36. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. *Nephrology, dialysis, transplantation*. European Renal Association. 2006;21 Suppl 5:v4-8.

37. Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrology, dialysis, transplantation. European Renal Association.* 2006;21 Suppl 5:v13-6.
38. Welte K, Platzer E, Lu L, Gabrilove JL, Levi E, Mertelsmann R, et al. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1985;82(5):1526-30.
39. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science (New York, NY).* 1986;232(4746):61-5.
40. Nicola NA, Metcalf D, Matsumoto M, Johnson GR. Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells. Identification as granulocyte colony-stimulating factor. *The Journal of Biological Chemistry.* 1983;258(14):9017-23.
41. Bronchud MH, Scarffe JH, Thatcher N, Crowther D, Souza LM, Alton NK, et al. Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *British Journal of Cancer.* 1987;56(6):809-13.
42. Gabrilove JL, Jakubowski A, Fain K, Grous J, Scher H, Sternberg C, et al. Phase I study of granulocyte colony-stimulating factor in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium. *The Journal of Clinical Investigation.* 1988;82(4):1454-61.
43. Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's not all! *Growth factors (Chur, Switzerland).* 2005;23(1):33-41.
44. Skrlin A, Radic I, Vuletic M, Schwinke D, Runac D, Kusalic T, et al. Comparison of the physicochemical properties of a biosimilar filgrastim with those of reference filgrastim. *Biologicals : Journal of the International Association of Biological Standardization.* 2010;38(5):557-66.
45. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood.* 1996;88(6):1907-29.
46. Información para prescribir amplia. Neupogen®Solución. Roche. Febrero 23, 2011. .
47. Marino VJ, Roguin LP. The granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) activates Jak/STAT and MAPK pathways in a trophoblastic cell line. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2008;103(5):1512-23.
48. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *Journal of Cell Science.* 2004;117(Pt 8):1281-3.

49. O'Shea JJ, Gadina M, Schreiber RD. Cytokine signaling in 2002: new surprises in the Jak/Stat pathway. *Cell*. 2002;109 Suppl:S121-31.
50. Solaroglu I, Jadhav V, Zhang JH. Neuroprotective effect of granulocyte-colony stimulating factor. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2007;12:712-24.
51. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1991;325(3):164-70.
52. Lambertini M, Del Mastro L, Bellodi A, Pronzato P. The five "Ws" for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs). *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014;89(1):112-28.
53. Gordon SV, Nivison-Smith I, Szer J, Chapman JR. Volunteer unrelated donor experience after administration of filgrastim and apheresis for the collection of haemopoietic stem cells: the Australian perspective. *Internal Medicine journal*. 2013;43(11):1183-90.
54. Sagara Y, Sato K, Fukuma E, Higaki K, Mizutani M, Osaki A, et al. The efficacy and safety of FSK0808, filgrastim biosimilar: a multicenter, non-randomized study in Japanese patients with breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2013;43(9):865-73.
55. Abraham I, Tharmarajah S, MacDonald K. Clinical safety of biosimilar recombinant human granulocyte colony-stimulating factors. *Expert Opinion on Drug safety*. 2013;12(2):235-46.
56. Gascon P, Tesch H, Verpoort K, Rosati MS, Salesi N, Agrawal S, et al. Clinical experience with Zarzio(R) in Europe: what have we learned? *Supportive Care in Cancer*. Care in Cancer. 2013;21(10):2925-32.
57. Dominguez-Gil Hurlle A. [Biosimilars: assessment of efficacy, safety and cost]. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. 2010;34 Suppl 1:25-8.
58. PARF-OPS. Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS). Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF)/Organización Panamericana para la Salud (OPS), Documento Técnico n.o 7. Versión en español del documento adoptado por el Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en octubre de 2009. [Internet] Consultado el 3 de marzo de 2014. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=13592&Itemid=

59. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar bioterapeutic products (SBPs). Geneva: October 19-23, 2009. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22A_PRIL2010.pdf (accessed March 12, 2014).
60. DECRETO por el que se reforma la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de mayo de 1997. Disponible en: http://www.diputadosgob.mx/LeyesBiblio/ref/lgs/LGS_ref04_07may97.pdf. (Acceso 04 marzo de 2014).
61. DECRETO de Reforma al Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 1998. [Internet]. Disponible en: <http://www.farmacopea.org.mx/legisla/RIS-05-VIII-08.pdf> (Acceso 04 de marzo de 2014).
62. EMEA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, CHMP/437/04, 30 de octubre de 2005. [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf. (Acceso 05 marzo de 2014).
63. E S. Mexico at the vanguard: A new era in medicines of biotechnological origin. Journal of Generic Medicines. 2010;7:4-7.
64. Foro de Medicamentos Biotecnológicos, Comisión de Salud, Cámara de Diputados, México, D.F., México, 2007.
65. DECRETO por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial October 19, 2011. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5214882&fecha=19/10/2011 (accessed March 12, 2014)
66. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial January 7, 2013.
67. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, van der Pal HJ, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2007;297(24):2705-15.

68. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Cofepris de la A a la Z. Farmacovigilancia: Comunicados. <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Comunicados.aspx>.
69. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa. Medicamentos: seguridad y reacciones adversas. [Internet]. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html (Acceso 01 abril de 2013).
70. Tribino G, Maldonado C, Segura O, Diaz J. [Direct costs and clinical aspects of adverse drug reactions in patients admitted to a level 3 hospital internal medicine ward]. Biomedica. 2006;26(1):31-41.
71. Schlienger RG, Oh PI, Knowles SR, Shear NH. Quantifying the costs of serious adverse drug reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1998;39 Suppl 7:S27-32.
72. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981;30(2):239-45.
73. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA. Journal of the American Medical Association*. 1998;279(15):1200-5.
74. Castro PL. Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica. Universidad de las Américas Puebla 2010.
75. Bermúdez IB. Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos. *Cubana Farm*. 1999;33(2):111-5.
76. World Health Organization. International Drug Monitoring. The Role of the Hospital. 1969.
77. Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Septiembre de 2002. (Internet). Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>. (Acceso 04 de marzo de 2014).
78. Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014;10:537-46.
79. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. [Clinical research VI. Clinical relevance]. *Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2011;49(6):631-5.
80. Jasso L. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. *Medigraphic Artermisa en línea*. 1999;66,:213-28.

81. Zuniga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2010;19(7):661-9.
82. Waclawski ER, Beach J. Using a symptom diary to investigate work-related urticaria. *Occupational Medicine (Oxford, England)*. 2013;63(2):160-1.
83. Colebatch Bpharm McLin Pharm KA, Marley Md Mbchb J, Doecke C, Miles Bsc H, Gilbert Bpharm Phd A. Evaluation of a patient event report monitoring system. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2000;9(6):491-9.
84. Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R. Safety and Efficacy Profile of Echinacea purpurea to Prevent Common Cold Episodes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2012;2012:841315.
85. Dorantes Calderón B. [Controversy on biosimilar drugs and their therapeutic exchange]. *Farmacia Hospitalaria*. 2009;33(4):181-2.
86. FDA Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. 2012
87. Rockville M. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry development and use of risk minimization action plans. . March, 2005.
88. DECRETO por el que se adicionan diversas disposiciones al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica , publicado en el Diario Oficial de la Federación el 24 de marzo de 2014. [Internet]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5337964&fecha=24/03/2014 (Acceso 06 abril de 2014).
89. Nakamura Y. Pharmacogenomics and drug toxicity. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):856-8.
90. Camps Herrero C, Caballero Díaz C, Blasco Cordellat A. Farmacoeconomía y los costes de los medicamentos contra el cáncer. *Titlerevista*. 2010;34(Supl.1):12-5.