

**ANÀLISI DE LA UTILITZACIÓ DE MEDICAMENTS EN POBLACIÓ
PEDIÀTRICA I ADULTA. UTILITZACIÓ DE MEDICAMENTS EN
CONDICIONS NO APROVADES.**

Memòria presentada per Immaculada Danés Carreras, per a l'obtenció del títol de
Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Directors de la tesi: M. Antonieta Agustí Escasany i Antonio Vallano Ferraz

2015



Universitat Autònoma
de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

La Dra. M Antonieta Agustí Escasany, professora associada del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, i el Dr. Antonio Vallano Ferraz, professor associat del Departament de Patologia i Terapèutica Experimental de la Universitat de Barcelona,

CERTIFIQUEN: Que la present tesi doctoral, presentada per Immaculada Danés Carreras, amb títol: “Anàlisi de la utilització de medicaments en població pediàtrica i adulta. Utilització de medicaments en condicions no aprovades” ha estat realitzada sota la seva direcció.

I perquè consti als efectes oportuns, signen el present certificat a Barcelona, 10 de juliol de 2015.

M Antonieta Agustí Escasany

Antonio Vallano Ferraz



Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Memòria presentada per Immaculada Danés Carreras per optar al grau de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona.

El treball "Anàlisi de la utilització de medicaments en població pediàtrica i adulta. Utilització de medicaments en condicions no aprovades" ha estat realitzat al Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Unitat Docent de la Vall d'Hebron, sota la Direcció dels Drs. M Antonieta Agustí Escasany i Antonio Vallano Ferraz.

Barcelona, 10 de juliol de 2015.

Doctoranda

Immaculada Danés Carreras

Als meus pares

AGRAÏMENTS

Un projecte tira més fàcilment endavant quan tot el grup hi ajuda. D'això no en tinc cap dubte, ara que reflexiono sobre el recorregut d'aquest treball.

Vull agrair la dedicació, professionalitat i insistència dels directors, l'Antònia i en Toni, que quan s'impliquen en una tasca s'hi impliquen de debò. Fins al punt de posar el cava a la nevera per quan hagués acabat!

També al Dr. Bosch, en Pep, que m'ha encomanat el seu entusiasme per la medicina i ha fet que cregués en les meves possibilitats, a més d'haver contribuït amb els seus CD de música i poesia a fer la feina a casa una mica més divertida.

A l'Elena, l'Eulàlia, els dos Xavis i tots els autors dels articles. La feina ben feta, el bon humor i l'esperit col·laborador fan que tot sembli més senzill i, no per això, banal.

I, per suposat, també a la meva família, especialment a l'Antonio i la Berta, que sempre m'han animat i m'han deixat una mica d'espai i del seu temps per anar fent, amb tota la seva il·lusió. I als meus pares, per l'estimació i l'educació que m'han donat i els valors que m'han transmès des de petita; són una part de mi i de les meves accions.

ÍNDEX

| | pàgina |
|---|--------|
| INTRODUCCIÓ | 11 |
| La cadena del medicament | 11 |
| Normativa de l'ús de medicaments en condicions no aprovades | 11 |
| Estudis d'utilització de medicaments en condicions no aprovades | 15 |
| Justificació del projecte | 16 |
| OBJECTIUS | 18 |
| MATERIAL I MÈTODE | 19 |
| ESTUDI 1. Utilització hospitalària de medicaments en condicions diferents de les aprovades a la fitxa tècnica | 25 |
| Danés I, Alerany C, Ferrer A, Vallano A. Utilización hospitalaria de medicamentos en condiciones diferentes a las aprobadas en la ficha técnica. <i>Med Clin (Barc)</i> 2014;143:327-9. | |
| ESTUDI 2. Resultats amb l'ús de fàrmacs en condicions no aprovades a diferents hospitals: Estudi multicèntric i prospectiu | 29 |
| Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch J A, Ferrer A, Gratacós L, Pérez A, Olmo M, Cano Marron S M, Valderrama A, Bonafont X, on Behalf of the Study Group on Off-Label Medicines Use. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2014;70:1385-93. | |
| ESTUDI 3. Proves d'eficàcia disponibles i resultats en la pràctica clínica de l'ús de rituximab en condicions no aprovades | 41 |
| Danés I, Agustí A, Vallano A, Martínez J, Alerany C, Ferrer A, López A, Cortés-Hernández J, Bosch JA. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2013;69:1689-99. | |
| DISCUSSIÓ | 55 |
| Nombre i evolució de les sol·licituds | 55 |
| Motius de sol·licitud i percentatge d'aprovació | 56 |
| Característiques de la població en què es sol·licita | 57 |
| Fàrmacs i indicacions | 58 |
| Evidències que recolzen el seu ús | 60 |
| Resultats clínics d'efectivitat | 61 |
| Resultats clínics de tolerabilitat | 67 |
| Anàlisi de costos | 68 |
| Fortaleses i limitacions del projecte | 69 |
| Reflexions finals | 70 |
| CONCLUSIONS | 73 |
| REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES | 75 |
| ANNEX I. Alerany C, Agustí A, Danés I, Martínez J, Fernández J, Bosch JA. Com adaptar-nos a la nova normativa d'utilització de medicaments en situacions especials: un exemple d'iniciativa. <i>e-farma</i> 2010;12 | 83 |
| ANNEX II. Material suplementari de la publicació de l'estudi 2 | 87 |

INTRODUCCIÓ

La cadena del medicament

Des que es registra un medicament fins que el reben els pacients hi ha tot un procés que acabarà influint en els seus efectes, tant sobre els pacients en particular com en la comunitat en general. Aquest procés, conegut com la cadena del medicament, inclou diferents aspectes, com la seva comercialització, distribució, dispensació, prescripció i ús, i els efectes finals no només són de tipus sanitari, sinó també econòmics i culturals.¹ En la cadena del medicament intervenen i interaccionen entre ells diferents col·lectius, com les autoritats sanitàries, indústries farmacèutiques, universitats, societats científiques, col·legis de professionals sanitaris i associacions de pacients i consumidors.

Amb els estudis d'utilització de medicaments s'analitzen les diferents fases d'aquesta cadena. Així, l'OMS defineix els estudis d'utilització de medicaments com aquells amb els que s'estudia la comercialització, distribució, prescripció i ús de medicaments en una societat, i les conseqüències socials, mèdiques i econòmiques que en resulten.² Per tant, permeten analitzar diferents vessants de l'ús de medicaments: la regulació que estableix les condicions d'ús, l'oferta de medicaments, el consum de medicaments i el seu ús a la pràctica clínica. Cal tenir en compte que quan es comercialitza un medicament s'aprova amb unes condicions específiques respecte a les indicacions, la posologia, les poblacions i d'altres aspectes d'ús que s'inclouen a la fitxa tècnica. Però després, a la pràctica clínica, els medicaments a vegades s'utilitzen en condicions diferents a les autoritzades en la fitxa tècnica. L'Agència de medicaments europea (*European Medicines Agency* o EMA) considera ús *off-label* o en condicions no aprovades aquelles situacions en què un medicament s'utilitza de manera intencionada per una situació mèdica d'una forma diferent a la informació autoritzada per aquell producte.³

Normativa de l'ús de medicaments en condicions no aprovades

A Espanya, de manera singular en relació a altres països, l'ús en condicions diferents a les autoritzades es considerava una forma d'ús compassiu. Només durant l'any 2008, es van

arribar a tramitar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris 22.359 autoritzacions d'ús de medicaments en condicions no aprovades, que van representar el 70% de les sol·licituds d'ús compassiu d'aquell any.^{4,5} Aquest fet, a més de suposar una gran càrrega burocràtica, generava certa confusió perquè s'assimilava el mateix procediment per a medicaments en investigació i medicaments ja autoritzats.

L'any 2009 es va publicar el Reial Decret 1015/2009⁶ pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials. Es consideren "situacions especials" l'ús compassiu de medicaments, la utilització en condicions diferents a les autoritzades a la fitxa tècnica i l'ús de medicaments estrangers. Amb aquest Reial Decret es delimiten clarament aquestes tres situacions, tant pel que fa a la seva definició, com pel que fa als tràmits que es requereixen per a cadascuna d'elles.

a) **Ús compassiu de medicaments en investigació.** Fa referència a la utilització d'un medicament abans de la seva autorització a Espanya, per a un pacient concret que pateix una malaltia crònica i/o greu, que no pot ser tractada satisfactòriament amb un medicament autoritzat. El medicament ha d'estar en fase de sol·licitud d'autorització de comercialització o en fase d'assaig clínic i el pacient no s'ha de poder incloure en cap assaig.

b) **Ús de medicaments en situacions diferents de les autoritzades.** Es refereix a l'ús de medicaments en condicions diferents de les incloses a la fitxa tècnica autoritzada.

c) **Accés a medicaments no autoritzats a Espanya (medicació estrangera).** És la utilització de medicaments autoritzats a altres països però no autoritzats a Espanya, quan no compleixin amb la definició d'ús compassiu de medicaments en investigació.

A partir d'aquest Reial Decret, per tant, l'ús compassiu és un terme que es reserva per a medicaments que no han arribat al mercat, sinó que estan en fase d'investigació.

Pel que fa a la utilització de medicaments en condicions diferents de les autoritzades, s'indica que ha de tenir caràcter excepcional i limitar-se a les situacions en què no hi hagi

alternatives terapèutiques autoritzades per a un determinat pacient. També hi consta que cal respectar les restriccions que s'hagin establert lligades a la prescripció i/o dispensació del medicament i el protocol terapèutic assistencial del centre sanitari. El metge responsable del tractament haurà de justificar convenientment a la història clínica la necessitat de l'ús del medicament i informar el pacient dels possibles beneficis i riscos potencials, amb l'obtenció del seu consentiment.

Aquesta previsió ve motivada perquè existeixen determinades circumstàncies en les quals les dades clíniques que poden justificar un determinat ús d'un medicament ja autoritzat, no es troben recollides en la seva fitxa tècnica. Aquest fet pot ser especialment rellevant en àrees terapèutiques en les que hi ha una intensa activitat investigadora i el ritme científic és més ràpid que els tràmits reguladors necessaris per modificar la fitxa tècnica. Però no és l'única circumstància en què es pot plantejar l'ús d'un medicament en una condició no aprovada: hi ha condicions d'ús ben establertes en la pràctica clínica que no s'incorporaran a la fitxa tècnica per manca d'interès comercial i d'altres que no es podrien emmarcar en cap d'aquestes dues.

D'altra banda, tot i que no hi ha un abordatge comú a la Unió Europea, s'ha intentat que la regulació de l'ús de medicaments en condicions no aprovades tingui un reconeixement diferenciat i s'apropi al que es fa en altres països.⁷ Ara no és necessària la sol·licitud d'autorització de l'autoritat reguladora, en aquest cas l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, sinó que es deixa la seva utilització al criteri del metge prescriptor i del pacient, que ha de donar el seu consentiment una vegada hagi estat ben informat. Aquest fet pot comportar un risc d'utilitzar medicaments amb proves menys conclouents sobre la seva eficàcia, major incertesa sobre la seva toxicitat i, en ocasions, amb un cost elevat. Això preocupa les direccions mèdiques dels centres hospitalaris i els gestors sanitaris, que, en ocasions, es qüestionen la necessitat d'assumir els riscos que suposa emprar medicaments en situacions amb poques proves d'eficàcia i finançar-ne la utilització. El fet que contempli que s'hagin de respectar les restriccions lligades a l'ús de medicaments i protocols assistencials del centre deixa una escletxa per a que cada centre ordeni o intervingui en aquest aspecte, tenint en compte diferents perspectives: del metge assistencial, de la direcció mèdica i dels pacients.

En previsió de les repercussions que podia tenir l'ús de fàrmacs en condicions diferents de les autoritzades en centres hospitalaris, pel fet que no calgués l'aprovació de l'agència reguladora, el CatSalut va publicar una instrucció en la qual es considera que les Comissions de Farmàcia i Terapèutica tenen un paper central en la verificació de les condicions i requeriments que estableix el Reial Decret.⁸ En aquesta línia, la Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català de la Salut (ICS) va establir una normativa interna amb uns procediments estandarditzats de treball per a revisar, avaluar i registrar l'ús dels medicaments en les situacions especials que el Reial decret 1015/2009 estableix.⁹

L'ICS gestiona 8 hospitals de referència en la xarxa hospitalària d'utilització pública. En aquesta normativa interna s'hi estableix que la Comissió Farmacoterapèutica de cada hospital avalui tots els casos i la Direcció mèdica/assistencial hagi de donar la conformitat per a l'ús de medicaments en totes les situacions especials, incloent-hi els casos d'ús en condicions no autoritzades. Així, i amb la prioritització dels medicaments nous i/o de cost elevat, s'ha intentat optimitzar l'ús de medicaments en condicions diferents de les autoritzades.

Després que s'establís la normativa interna cada hospital s'ha adaptat per tal de fer aquesta avaluació. A l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, un grup de la Comissió Farmacoterapèutica valora cada sol·licitud (vegeu Annex I). Aquest grup actualment s'anomena CATSEU (Comitè d'Avaluació de Tractaments en Situacions Especials d'Ús), es reuneix setmanalment i fa un informe tècnic de cada cas. Per a cada cas, es revisen les dades d'eficàcia del fàrmac en la situació que es planteja, s'analitza si es disposa (i s'han valorat) altres possibles opcions de tractament, els principals riscos del medicament, i el cost que pot suposar administrar-lo. Posteriorment, la Direcció assistencial, amb l'assessorament tècnic, és qui pren la decisió final d'autoritzar o no cadascun dels tractaments. En els casos que s'autoritzen, es demana habitualment un informe de resultats al cap d'un temps suficient per poder valorar si s'ha obtingut o no el resultat que es buscava. Cal remarcar que en el CATSEU no es revisen tots els casos d'ús de medicaments en condicions no aprovades, sinó que es prioritzen els que són de recent comercialització i/o tenen un cost elevat.

Estudis d'utilització de medicaments en condicions no aprovades

Els estudis realitzats en altres països suggereixen que l'ús de medicaments en situacions especials, i concretament en condicions no autoritzades, és freqüent. En una enquesta realitzada a 251 metges dels Estats Units d'Amèrica, un 88% dels enquestats va manifestar que utilitzaven fàrmacs en indicacions no aprovades i un 25% els utilitzava diàriament.¹⁰ En pediatria hi ha una àmplia experiència d'utilització i avaluació de l'ús de fàrmacs en indicacions o en alguna franja d'edat o via d'administració en què no hi ha una aprovació formal. El fet que molt sovint, quan es dissenyin els assaigs clínics que condueixen a l'aprovació d'un fàrmac, s'exclouin els nens (especialment si s'avaluen indicacions que no són pròpies de la infantesa) ha fet que hi hagi molts fàrmacs que no estiguin aprovats en nens però, malgrat tot, s'acabin emprant amb major o menor mesura. La majoria de treballs publicats analitzen la freqüència amb què es produeix en l'àmbit hospitalari, però també hi ha anàlisis a l'atenció primària.¹¹⁻¹⁴ Els resultats d'una revisió sistemàtica d'estudis fets en diferents àrees pediàtriques (medicina intensiva, urgències, neonatologia) indiquen que entre un 42 i un 100% dels nens hospitalitzats reben almenys un fàrmac en una condició no aprovada, amb els percentatges més alts en els nounats.¹⁴ No és rar si es té en compte que tradicionalment han estat una població poc o gens representada en els assaigs clínics.

L'ús de medicaments en condicions no aprovades en població adulta està menys documentat. Les anàlisis a l'atenció primària són força anecdòtiques.¹⁵⁻¹⁶ De fet, la major part dels estudis publicats fan referència a població hospitalitzada i en molts treballs s'analitza l'ús d'un fàrmac concret i, només en algunes ocasions, s'avaluen les proves d'eficàcia en què es basen i els resultats obtinguts.¹⁷⁻²⁹ Els estudis més amplis s'han centrat en una àrea terapèutica, principalment en la utilització de medicaments en condicions no aprovades a oncologia. En un estudi fet a un hospital d'Austràlia, Mellor et al van revisar els protocols d'oncologia i van descriure que el 42,2% de les recomanacions de tractament farmacològic eren per a usos no aprovats i, d'aquests, pel 90% hi havia guies o publicacions d'articles amb revisió per parells que recolzaven el seu ús.¹⁷ En un altre estudi prospectiu fet en 15 centres oncològics d'Itàlia, es va quantificar que el 18,9%

de les prescripcions de medicaments es feien en condicions diferents de les aprovades i d'aquestes, quasi la meitat (46,2%), eren per tractar neoplàsies per les quals no estaven aprovats però hi havia almenys un assaig clínic de fase 2 publicat en una revista d'oncologia en què es basava la seva prescripció.¹⁸

En el nostre medi hi ha pocs estudis de l'ús de medicaments en condicions no aprovades. Els resultats de tres estudis fets en hospitals terciaris abans de la nova normativa indiquen que la majoria de sol·licituds d'ús compassiu (80-90%) es tramitaven per a l'ús de medicaments en condicions diferents a les autoritzades.³⁰⁻³² En un dels estudis, els immunosupressors i els citostàtics eren els fàrmacs més sol·licitats; en el moment de la sol·licitud, es disposava dels resultats d'assaigs clínics de fase 2 o 3 en menys del 45% dels casos. A més, els usos compassius van suposar un 4% de la despesa total en medicaments de l'hospital l'any 2004.³⁰ Actualment la despesa pot ser superior, atès l'augment dels preus de nous medicaments, com els anticossos monoclonals, els inhibidors del factor de necrosi tumoral alfa, de les interleucines o de la proteïna-cinasa, entre d'altres.

Justificació del projecte

Després de la publicació del Reial Decret no hi ha estudis que hagin avaluat l'ús dels medicaments en condicions no aprovades al nostre medi. D'altra banda, no hi ha publicats estudis multicèntrics en què s'hagi analitzat l'abast, les característiques i les conseqüències de l'ús de fàrmacs nous en condicions no aprovades. Per tant, per aquest motiu es justifica dur a terme un projecte de recerca que tingui per objectiu avaluar tots aquests aspectes.

S'han fet diverses anàlisis de la utilització de fàrmacs en condicions no aprovades als hospitals, després del canvi de la normativa, totes en col·laboració entre l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i l'Hospital Universitari de Bellvitge, i una d'elles amb participació de 5 hospitals de l'ICS. Aquesta última va suposar la inclusió de casos en un estudi finançat amb una beca de la Convocatòria d'investigació independent del Ministeri de Sanitat. El projecte es va titular "Estudio multicéntrico hospitalario del uso de

medicamentos en situaciones especiales. Análisis de las pruebas científicas, de los resultados clínicos y de los costes”.

Aquest treball és una anàlisi de tres avaluacions portades a terme en aquest context, amb l'objectiu d'avaluar la utilització de fàrmacs en condicions no aprovades als hospitals després del canvi de la normativa que regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials. L'anàlisi inclou no només la descripció dels medicaments més sol·licitats, sinó també les característiques clíniques dels pacients per als quals es sol·liciten, les proves d'eficàcia disponibles per al seu ús, i els resultats observats, en termes d'efectivitat, tolerabilitat i cost.

OBJECTIUS

Objectiu general: Analitzar la utilització de fàrmacs en condicions no aprovades als hospitals, després del canvi de la normativa que regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials.

Objectius específics:

- a) Descriure les característiques de les sol·licituds d'ús de medicaments en condicions no aprovades.
- b) Descriure les característiques clíniques dels pacients per als que es sol·liciten medicaments en condicions no aprovades.
- c) Analitzar les proves disponibles per a l'ús dels medicaments sol·licitats.
- d) Analitzar els resultats observats (efectivitat, toxicitat i cost) de l'ús de medicaments en condicions no aprovades.
- e) Avaluar la utilització en condicions no aprovades del fàrmac més sol·licitat.

MATERIAL I MÈTODE

Per a l'anàlisi de la utilització de medicaments en condicions no aprovades a l'hospital, s'han portat a terme tres estudis, dos retrospectius i un de prospectiu. La seva metodologia es detalla en les corresponents publicacions, però tot seguit es resumeix el disseny i mètode de cadascun. Tots s'han fet a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i a l'Hospital Universitari de Bellvitge, i un d'ells, a més, a l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida i a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Estudi 1. Utilització hospitalària de medicaments en condicions diferents de les aprovades a la fitxa tècnica.³³

Anàlisi retrospectiva de les sol·licituds d'ús de medicaments en condicions no aprovades realitzades en dos hospitals (Hospital Universitari Vall d'Hebron i Hospital Universitari de Bellvitge) durant els 3 anys següents a la publicació del Reial Decret (RD) 1015/2009⁶ i la instrucció del CatSalut.⁸ El període de recollida de dades de l'estudi va ser des de gener de 2010 a desembre de 2012. A partir dels registres de les sol·licituds rebudes als serveis de Farmàcia de cada hospital durant aquest període, mitjançant un qüestionari estructurat es va registrar l'any de sol·licitud, els fàrmacs demanats, les indicacions clíniques i les decisions d'autorització dels tractaments de la Direcció Mèdica.

Estudi 2. Resultats amb l'ús de fàrmacs en condicions no aprovades a diferents hospitals: Estudi multicèntric i prospectiu.³⁴

Anàlisi d'una cohort prospectiva i multicèntrica de pacients tractats amb fàrmacs en condicions no aprovades durant un any en 5 hospitals de tercer nivell de l'ICS. Es va registrar informació de les característiques clíniques dels pacients, fàrmacs sol·licitats, proves d'eficàcia disponibles per a la indicació/condició sol·licitada, resultats i costos. El

període d'inclusió de pacients va ser de maig de 2011 a maig de 2012, i el temps de seguiment de cada cas va ser de 6 mesos.

Els casos s'identificaven a través de les sol·licituds de tractament per a condicions no aprovades que es rebien als serveis de Farmàcia de cada hospital. Els casos s'inclouïen en l'estudi si: s'autoritzava el seu ús per part de la Direcció Mèdica, el pacient donava el seu consentiment per al tractament i per l'estudi, i si finalment s'arribava a administrar el fàrmac. Les característiques clíniques, altres tractaments i els resultats clínics relacionats amb l'efectivitat i toxicitat dels tractaments s'obtenien de la revisió de la història clínica dels pacients i de la valoració per part del clínic responsable.

Es va recollir informació sobre les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients per als que se sol·licitaven els medicaments en condicions no aprovades i els tractaments previs que havien rebut per la indicació/condició no aprovada.

Es va registrar el tipus de fàrmac sol·licitat, la dosi, la indicació d'ús i l'especialitat del metge sol·licitant. Es va registrar si la condició d'ús no aprovada era la indicació per la qual es sol·licitava el fàrmac, o un altre aspecte diferent de la indicació (ús en una població o per una via d'administració diferents de les autoritzades). Es van recollir els motius que portaven a aquest tipus de sol·licitud d'ús: manca de resposta a les alternatives disponibles, efectes indesitjats, contraindicacions o altres. També es va registrar informació sobre els tractaments concomitants. D'altra banda, es van avaluar les proves disponibles sobre l'eficàcia dels medicaments en les condicions sol·licitades.

La resposta es va classificar com completa, parcial, estabilització de la malaltia o manca de resposta. Per a la seva valoració es van tenir en compte criteris que s'utilitzen habitualment per valorar la resposta en cadascuna de les malalties. Els criteris sovint van ser clínics, però també en alguns casos analítics i/o anatomopatològics. Els criteris de valoració de la resposta per les patologies més freqüents es detallen a la publicació.

Es va calcular el cost real del tractament durant 6 mesos o durant el temps que durés el tractament si es suspenia abans o era per una patologia aguda. Es va tenir en compte el preu de venda pel laboratori (PVL) amb l'IVA.

Estudi 3. Proves d'eficàcia disponibles i resultats en la pràctica clínica de l'ús de rituximab en condicions no aprovades.³⁵

Anàlisi retrospectiva dels pacients tractats amb rituximab per condicions no aprovades des de gener de 2007 a desembre de 2009 en dos hospitals (Hospital Universitari Vall d'Hebron i Hospital Universitari de Bellvitge). Es va obtenir informació de les característiques dels pacients, patologies i resposta al tractament a partir de la història clínica. Es van revisar les proves disponibles sobre l'eficàcia del rituximab en cada condició no aprovada i es va calcular el cost del tractament.

Els casos es van identificar a través de les sol·licituds de tractament per a condicions no aprovades que s'havien rebut als serveis de Farmàcia. Les característiques clíniques, altres tractaments i els resultats clínics de resposta i de toxicitat s'obtenien de la revisió de la història clínica i de la valoració per part del clínic responsable. D'altra banda es van avaluar les proves disponibles sobre l'eficàcia d'ús dels medicaments en les indicacions sol·licitades.

La resposta es va classificar com completa, parcial o manca de resposta. Per a la seva valoració es van tenir en compte criteris que s'utilitzen habitualment per valorar la resposta en cadascuna de les malalties. Els criteris van ser clínics i/o basats en resultats d'exploracions complementàries com analítiques o proves d'imatge, i els més freqüents es detallen a la publicació.

Per a l'anàlisi del cost del tractament, es va tenir en compte el preu de venda del laboratori (PVL) amb IVA de l'especialitat de rituximab comercialitzada a Espanya (Mabthera®) i es va calcular el cost del tractament de cada pacient durant el període d'estudi.

En els tres estudis, per a la classificació dels fàrmacs s'ha emprat la classificació ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*)³⁶ i, per a la classificació de les patologies, els codis de la classificació ICD (*Internationa Classification of Diseases*), versió 9 o 10, segons l'estudi.³⁷⁻³⁸

En els estudis 2 i 3, es va fer una cerca dels assaigs clínics en curs al registre clinicaltrials.gov per identificar si hi havia registrats estudis en curs en el moment de la sol·licitud.³⁹ D'altra banda, per a l'avaluació de les proves d'eficàcia disponibles amb cada fàrmac en la condició en què es sol·licitava, es va fer una revisió de les publicacions que hi havia a PubMed en el moment de la petició. Per a la classificació de les proves disponibles es van emprar els criteris de l'*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*,⁴⁰ que proposa la següent classificació:

| Nivell d'evidència | | |
|--|--|---|
| 1a Revisió sistemàtica d'assaigs clínics amb homogeneïtat, que inclogui estudis amb resultats comparables i en la mateixa direcció. | 1b Assaig clínic individual (amb IC estrets). | 1c Eficàcia demostrada per la pràctica clínica i no per l'experimentació. |
| 2a Revisió sistemàtica d'estudis de cohorts, amb homogeneïtat, que inclogui estudis amb resultats comparables i en la mateixa direcció, | 2b Estudi de cohorts individual i assaigs clínics aleatoris de baixa qualitat (<80% de seguiment). | 2c Investigació de resultats en salut. |
| 3a Revisió sistemàtica d'estudis de casos i controls, amb homogeneïtat, que inclogui estudis amb resultats comparables i en la mateixa direcció. | 3b Estudi de casos i controls individuals. | |
| 4 Sèries de casos i estudis de cohorts i casos i controls de baixa qualitat. | 5 Opinió d'experts sense avaluació crítica, o basada en fisiologia o bancs de dades. | |

El nivell d'evidència es qualificava com alt quan era 1 o 2, i baix en la resta de casos. Els estudis 2 i 3, es van realitzar d'acord amb les recomanacions internacionals d'ètica i d'acord amb legislació Espanyola dels estudis de postautorització. El protocol dels estudis va ser aprovat pels comitès ètics d'investigació clínica en cada hospital participant. En l'estudi 2 es va sol·licitar el consentiment informat dels pacients.

L'anàlisi estadística descriptiva de les variables categòriques i contínues es va fer mitjançant la distribució de freqüències, proporcions, mitjanes i desviació estàndard (SD) o medianes i rang interquartílic (RIQ). Per l'anàlisi estadística analítica es van utilitzar la prova de χ^2 i la prova t de Student, per a les variables categòriques i contínues, respectivament. El nivell de significació estadística es va fixar en $\leq 0,05$ i era bilateral. Per a l'anàlisi estadística es va emprar el paquet estadístic IBMSPSS (IBM corp., NY, USA) versió 19 o 20, també segons l'estudi.

ESTUDI 1

Utilització hospitalària de medicaments en condicions diferents de les aprovades a la fitxa tècnica.

Danés I, Alerany C, Ferrer A, Vallano A. Utilización hospitalaria de medicamentos en condiciones diferentes a las aprobadas en la ficha técnica. *Med Clin (Barc)* 2014;143:327-9.

ESTUDI 2

Resultats amb l'ús de fàrmacs en condicions no aprovades a diferents hospitals:
Estudi multicèntric i prospectiu.

Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch J A, Ferrer A, Gratacós L, Pérez A, Olmo M, Cano Marron S M, Valderrama A, Bonafont X, on Behalf of the Study Group on Off-Label Medicines Use. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1385-93.

ESTUDI 3

Proves d'eficàcia disponibles i resultats en la pràctica clínica de l'ús de rituximab en condicions no aprovades.

Danés I, Agustí A, Vallano A, Martínez J, Alerany C, Ferrer A, López A, Cortés-Hernández J, Bosch JA. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1689-99.

DISCUSSIÓ

Amb aquest projecte s'ha avaluat per primera vegada la situació de l'ús de medicaments en condicions no aprovades després del canvis de la normativa espanyola i catalana. Ens ha permès conèixer, en primer lloc, quins són els fàrmacs més emprats en aquesta situació. S'ha observat un clar predomini del rituximab que s'ha analitzat amb més profunditat. Altres aspectes rellevants a destacar són la variabilitat entre els centres en el nombre, fàrmacs i indicacions en què es sol·liciten, l'elevada proporció de sol·licituds aprovades, la complexitat dels pacients (relativament joves però amb malalties greus i amb antecedent de fracàs amb diversos tractaments previs), i els resultats clínics, amb efectivitat a curt i mig termini en una proporció força alta dels pacients, però amb una toxicitat i un cost rellevants. Així, l'anàlisi més àmplia que s'ha fet en el segon estudi indica que gairebé el 75% dels pacients tractats amb fàrmacs en condicions no aprovades presenta una certa resposta, ja sigui completa, parcial o estabilització de la malaltia. No obstant, un de cada quatre pacients tractats van presentar efectes indesitjats i la mediana del cost va ser relativament alta. Aquestes dades són noves, perquè tot i que hi ha diversos treballs publicats en què s'analiza la utilització de fàrmacs en condicions no aprovades, les poques vegades en què s'avaluen les característiques dels pacients i els resultats clínics, o bé les proves d'eficàcia en què es basa el seu ús, generalment s'han centrat en un fàrmac en concret, principalment rituximab, fàrmacs antiinterleucina-1 i inhibidors del factor de necrosi tumoral alfa.^{22,23,25,26-29}

Nombre i evolució de les sol·licituds

El nombre anual de sol·licituds avaluades després de la publicació del Reial Decret 1015/2009⁶ ha presentat una evolució diferent en els hospitals en què es disposa de la dada dels tres anys següents. Mentre que a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron ha augmentat lleugerament cada any, a l'Hospital Universitari de Bellvitge ha presentat una disminució en el mateix període (dades no publicades). En el treball més ampli, realitzat a 5 hospitals terciaris de l'ICS, aquests dos van ser els centres amb més peticions de medicaments en condicions d'ús fora de fitxa tècnica. És possible que aquest fet estigui influït pel nombre i la complexitat dels pacients atesos, així com per les característiques

de la dinàmica de treball i les decisions que es prenen en cada centre. Hi ha poca informació publicada de l'abast de les sol·licituds de fàrmacs en condicions no aprovades en altres hospitals. En un estudi realitzat a l'Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, s'indica que durant un any (el 2010) es van rebre 30 peticions en indicacions no aprovades.²⁸ Novament, caldria situar-ho en el context del global de població atesa, la seva complexitat, el consum global de fàrmacs i la dinàmica de treball del centre per aprofundir en si hi ha diferències rellevants i valorar si és una qüestió de diferències en la població atesa o bé es tracta d'una política de medicaments respecte de fins on s'arriba en els pacients en qui ja s'han esgotat les opcions terapèutiques acceptades.

Motius de sol·licitud i percentatge d'aprovació

Tot i que emprar un fàrmac en condicions diferents a les aprovades es pot referir a què el seu ús en la pràctica difereix en qualsevol aspecte del que es recull a la fitxa tècnica (la indicació, la posologia, la població, la via o altres), en el 90,3% dels casos de l'estudi en què s'ha analitzat (estudi 2) la raó ha estat per diferències en la indicació per la qual es proposava el seu ús. No hi ha dades publicades en el nostre àmbit en què s'analitzi aquest mateix aspecte, però la indicació és probablement el fet més rellevant quant a ús en condicions no aprovades perquè hi ha diversos treballs en què, quan s'analitza l'ús en condicions no aprovades, es centren en l'anàlisi de la indicació.²⁸ D'altra banda, el fet que s'hagin prioritzat els medicaments nous i/o de cost elevat ha fet que l'ús en poblacions diferents a les aprovades (sol fer referència a l'ús en nens d'un medicament autoritzat en adults i que s'ha classificat com una "condició d'ús diferent de la fitxa tècnica") hagi estat minoritari.

En gairebé 3 de cada 4 casos (72,1%), el motiu per demanar un fàrmac en una condició no aprovada ha estat la manca de resposta o resposta insuficient a tractaments anteriors, i en un altre 23,9%, o bé no hi havia medicaments aprovats per aquella situació, o no s'havien tolerat. L'anàlisi de les proves d'eficàcia disponibles per aprovar el seu ús és aleshores molt rellevant per decidir si cal abandonar la via dels tractaments farmacològics i plantejar mesures quirúrgiques o de suport (segons la patologia), perquè s'està arribant a un punt en què no hi ha altres opcions farmacològiques. És important tenir en compte

que s'ha observat molta variabilitat en les indicacions per les quals es sol·liciten els diferents fàrmacs, la qual cosa indica que, tret d'alguns casos, es tractava de situacions excepcionals, i l'excepcionalitat és un requeriment que s'indica en el Reial Decret 1015/2009 per a la utilització de fàrmacs en condicions diferents de les aprovades.⁶

En els dos treballs en què es va analitzar, el percentatge de sol·licituds aprovades per la Direcció mèdica va ser d'un 90%. En el treball de Pérez-Moreno et al a l'Hospital Universitario Virgen del Rocío, la decisió va ser favorable en un percentatge més baix (60,8% d'un total de 51 sol·licituds entre setembre de 2009 i abril de 2011).²⁸ El 25,8% es van aprovar després d'esgotar les alternatives possibles, un 48,4% perquè presentaven proves d'eficàcia acceptables i un 25,8% per ambdues raons. Tot i aquest percentatge d'aprovacions més baix, els autors indiquen que en 11 dels 31 casos autoritzats, les proves d'eficàcia eren de baixa qualitat (casos o sèries de casos), però no es disposava pràcticament d'altres alternatives. En els nostres estudis no s'ha analitzat amb profunditat el motiu de les denegacions, malgrat que en la majoria de situacions la raó subjacent era que les proves d'eficàcia eren massa febles pel cost que suposava el tractament sol·licitat.

Característiques de la població en què es sol·licita

La població per la qual s'han sol·licitat medicaments amb condicions no aprovades és una població relativament jove i amb antecedents de fracàs a tractaments anteriors. La mediana d'edat dels pacients inclosos en l'estudi principal (estudi 2) va ser de 46 anys, amb un lleuger predomini de dones (59%) i la mediana de tractaments previs per aquella mateixa patologia ha estat de 3. Aquestes característiques són bastant semblants a les observades en l'estudi centrat en l'avaluació de l'ús de rituximab (estudi 3), en què la mediana d'edat va ser de 53 anys, també amb un lleuger predomini de dones (55,4%) i el promig de tractaments anteriors per aquella patologia va coincidir. En altres estudis observacionals amb fàrmacs d'aquestes característiques en què s'han analitzat els pacients tractats en condicions no aprovades, la mediana d'edat dels pacients tractats amb rituximab ha oscil·lat entre 36,6 i 46 anys i la proporció de dones entre el 58% i el 81%,^{22,29} tenint en compte que aquest darrer percentatge és d'un estudi centrat en

pacients amb lupus eritematós sistèmic, malaltia més freqüent en dones.²⁹ L'abast de la utilització de tractaments previs no s'ha quantificat de la mateixa manera, però un 76% dels pacients havien rebut algun immunosupressor en l'estudi d'utilització de rituximab en diferents indicacions²² i tots havien rebut corticoides en el que es centrava en pacients amb lupus²⁹ i, sovint, algun altre immunosupressor (41,8% micofenolat, 39,2% azatioprina), com a més freqüents. En estudis amb altres fàrmacs, la població tractada també ha estat relativament jove. En una anàlisi feta a França de l'ús de fàrmacs antiinterleucina-1 en indicacions diferents de les aprovades, la mediana d'edat dels adults que van rebre un d'aquests tractaments va ser de 47,4 anys, i la dels nens o adolescents tractats, de 7,2. En un altre estudi en pacients amb glioblastoma recurrent tractats amb bevacizumab la mitjana d'edat va ser de 51,4 anys i tots havien rebut els tractaments aprovats en aquesta indicació amb anterioritat.²⁷

Per altra banda, cal destacar que en l'estudi global s'ha inclòs una petita proporció de pacients pediàtrics (al voltant del 10%), que ha influït lleugerament en la mediana d'edat de la població estudiada, que hauria estat de 50,5 anys si s'haguessin exclòs els menors de 18 anys (dades no publicades). En altres estudis s'ha descrit l'elevat ús de medicaments en condicions diferents a les autoritzades en la població pediàtrica.¹¹⁻¹⁴ En canvi, en l'estudi global el nombre de nens ha estat baix, perquè s'han identificat els casos a partir de les sol·licituds dels medicaments fetes als serveis de farmàcia. A pediatria molt sovint s'utilitzen tractaments per condicions d'ús fora de fitxa tècnica i, en canvi, és molt rar que es formalitzin sol·licituds.

Fàrmacs i indicacions

Pel què fa als fàrmacs que s'han sol·licitat, s'ha observat que predominen els que es classifiquen en el grup d'antineoplàstics i immunosupressors, ja que en l'estudi més global (estudi 2) representen més de la meitat dels fàrmacs sol·licitats. D'aquests, els principals han estat els anticossos monoclonals (rituximab el que més), inhibidors del factor de necrosi tumoral alfa (principalment adalimumab), inhibidors de la interleucina (amb predomini de l'anakinra), immunosupressors selectius i inhibidors de la proteïna-cinasa; aquests subgrups, per si sols, representen el 42,6% dels fàrmacs sol·licitats. També

hi ha hagut una proporció rellevant de peticions d'ús de toxina botulínica (classificada en el grup d'altres relaxants musculars perifèrics) i omalizumab, classificat en els tractaments per via sistèmica per a l'obstrucció del flux aeri. La resta, a excepció de les immunoglobulines inespecífiques (al voltant de 5% dels fàrmacs demanats en condicions no aprovades), són fàrmacs molt diversos però amb poca representació de cadascun.

Quant a les patologies per les quals s'han sol·licitat aquests fàrmacs, crida l'atenció que amb alguns hi ha una àmplia variabilitat d'indicacions i d'altres es concentren en un espectre més reduït de patologies. Així, en l'estudi global (estudi 2) el rituximab es va demanar per a 22 patologies diferents, mentre que els altres dos fàrmacs que el segueixen en nombre de peticions (toxina botulínica i omalizumab) es van demanar en 5 indicacions diferents cadascun. El fet que el rituximab sigui un anticòs monoclonal dirigit al CD-20 que s'expressa en els limfòcits B, productors d'immunoglobulines, fa que es proposi el seu ús en una àmplia llista de patologies autoimmunes i inflamatòries, en què es pretén aturar la gènesi d'autoanticossos. Les indicacions més freqüents en l'estudi global, més recent, van ser el rebuig d'òrgans o teixits trasplantats, el pèmfig vulgar, la miastènia greu i el lupus eritematós sistèmic. En l'estudi centrat en l'avaluació del rituximab, que és temporalment anterior al global, també hi van haver sol·licituds en una àmplia varietat d'indicacions, però les més freqüents no coincideixen, en part perquè algunes eren patologies hematològiques en les que després va ser autoritzat i van deixar de ser condicions no aprovades. Aquesta variabilitat coincideix amb la publicada per altres autors. O'Connor et al van documentar que en 6 mesos de l'any 2012, als hospitals públics d'Austràlia, es van fer 364 tractaments amb rituximab *off-label* per a 63 indicacions diferents.²² Les més freqüents van ser lupus eritematós sistèmic, púrpura trombocitopènica idiopàtica, limfomes (sense més especificacions) i granulomatosi de Wegener.

La toxina botulínica, que bloqueja l'alliberació d'acetilcolina i produeix una paràlisi muscular temporal, i l'omalizumab, que bloqueja l'acció de la IgE i està implicada en diverses afeccions de tipus al·lèrgic, podrien tenir també un potencial d'ús ampli, però no ha estat així. Probablement la diversitat de les publicacions que hi ha sobre la seva possible eficàcia també és menor que amb rituximab, però no es pot descartar que

experiències fallides per part dels professionals en algunes indicacions pugui haver contribuït al fet que el seu ús sigui poc divers.

Evidències que recolzen el seu ús

Un aspecte important a tenir en compte a l'analitzar l'ús de fàrmacs en condicions no aprovades són les proves d'eficàcia en què es basa el seu ús. En l'estudi global (estudi 2) el nivell d'evidència en què es basava va ser alt en pràcticament la meitat dels casos i baix en l'altra meitat. En l'estudi centrat en l'avaluació del rituximab (estudi 3), el percentatge de casos en què les proves d'eficàcia es van considerar d'un nivell alt va ser superior (73,3%), i també més alt que en l'anàlisi d'O'Connor et al sobre ús de rituximab en hospitals australians, en què el nivell d'evidència era elevat per al 60% dels casos en què es va emprar aquest fàrmac en indicacions no aprovades.²² Roila et al també van analitzar les proves d'eficàcia en què es basava l'ús de fàrmacs en condicions no aprovades en 15 centres d'oncologia italians, i van considerar que hi havia proves científiques que recolzessin aquest ús (un o més assaigs amb distribució aleatòria o estudis de fase 2 publicats en revistes rellevants d'oncologia) en el 46,2% dels casos.¹⁸

Algunes de les indicacions que en aquests estudis es va considerar que es basaven en unes proves d'eficàcia amb un nivell d'evidència alt, s'han acabat autoritzant per part de l'agència europea un temps després. Aquest és el cas anteriorment comentat del rituximab en algunes patologies hematològiques (leucèmia limfàtica crònica, limfoma no hodgkinià difús de cèl·lules grans B, limfoma no hodgkinià fol·licular, granulomatosi de Wegener) o de l'omalizumab en el tractament de la urticària crònica. Aquest fet, juntament amb els percentatges d'aprovació en què el nivell d'evidència era alt (lleugerament més alt que en altres estudis publicats) suggereixen que les sol·licituds i/o les decisions estan bastant ben fonamentades.

Resultats clínics d'efectivitat

La resposta observada, en termes globals, es pot considerar alta. Es va valorar que havien presentat bona evolució amb el tractament sol·licitat el 72,6% dels pacients de l'estudi global i el 70,6% dels de l'estudi centrat en l'avaluació del rituximab. En els dos estudis, la proporció de pacients amb resposta completa supera el 30%. Són percentatges de resposta alts si tenim en compte que es tracta d'usos en condicions no aprovades i en pacients que no són de recent diagnòstic, sinó que ja tenen antecedents de fracassos amb tractaments anteriors o, per altres raons, no tenen altres opcions farmacològiques. És rellevant, però, tenir en compte que els resultats són dades a curt termini (excepte en alguns pacients de l'estudi centrat en el rituximab, en què es disposa d'un seguiment més llarg) i que la naturalesa observacional d'aquests treballs i el fet que en ocasions rebessin altres fàrmacs de manera concomitant fa que desconeguem en quina mesura el resultat observat es pot atribuir exclusivament al fàrmac en qüestió.

Rituximab

En l'estudi global, la resposta observada en els pacients als sis mesos de l'inici del tractament amb rituximab va ser parcial en el 40,8% dels casos i completa en el 26,5%. En l'estudi centrat en l'avaluació del rituximab (estudi 3), aquests percentatges van ser del 32,6% i el 38%, respectivament, al cap d'una mediana de 3 mesos de tractament; al voltant dels dos anys, es mantenia resposta en el 62,9% dels casos que n'havien presentat (de vegades amb l'administració de noves dosis de rituximab). De les indicacions amb més casos inclosos, n'hi ha algunes amb bons resultats a curt termini per les que ja es disposava de proves d'eficàcia de bona qualitat i que actualment estan aprovades, com la leucèmia limfàtica crònica, el limfoma no hodgkinià difús de cèl·lules grans B, limfoma no hodgkinià fol·licular i la granulomatosi de Wegener. A llarg termini, però, en la leucèmia i els limfomes (pels quals es disposa de dades de seguiment més llarg) la resposta va disminuir sensiblement. Altres indicacions en què es van observar bones respostes van ser el lupus eritematós sistèmic, la nefritis lúpica, la glomerulonefritis membranosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa/mesangiocapil·lar, el rebuig d'òrgans

trasplantats i el pèmfing vulgar. En canvi, els resultats van ser pitjors en pacients amb púrpura trombocitopènica idiopàtica o neuromielitis òptica.

En el tractament del lupus eritematós sistèmic i de la nefritis lúpica es disposa dels resultats de sèries de casos i cohorts que suggereixen que el rituximab pot ser eficaç,⁴¹⁻⁴⁷ però aquests resultats no han estat confirmats amb dos assaigs clínics controlats amb placebo.^{48,49} Val la pena remarcar que els criteris que es van emprar en els assaigs per avaluar l'eficàcia del rituximab difereixen dels emprats en els nostres estudis. En l'assaig en el lupus eritematós sistèmic, anomenat EXPLORER, s'hi van incloure pacients amb una activitat de la malaltia moderada-greu i no es van observar diferències en comparació amb els tractats amb placebo en la proporció de pacients que en qui s'assolien uns determinats criteris de resposta parcial o completa la setmana 52.⁴⁸ Els pacients refractaris i els que recentment haguessin rebut ciclofosfamida o bé inhibidors de la calcineurina s'excloïen d'aquest assaig; en canvi, es van incloure pacients d'aquestes característiques en els nostres estudis i en altres estudis observacionals publicats. En l'altre assaig, anomenat LUNAR, s'hi van incloure pacients amb nefritis lúpica classe III o IV, tampoc no es van documentar diferències estadísticament significatives entre els tractats amb rituximab o amb placebo.⁴⁹ Tot i que els pacients del nostre estudi amb rituximab presentaven nefritis lúpica classe III o IV i havien rebut tractament amb micofenolat mofetil i corticoides, tenien una malaltia més evolucionada. També és possible que l'elevada taxa de resposta en el grup de placebo observada en l'assaig sigui deguda, en part, a que s'hi van incloure pacients amb malaltia menys greu que els casos dels nostres estudis.

En malalties renals com la glomerulonefritis membranosa o la membranoproliferativa, es va documentar una reducció de la proteïnúria després del tractament amb rituximab a curt termini, si bé alguns pacients van requerir dosis addicionals per tal de mantenir la resposta. En una revisió sistemàtica de casos i de sèries de casos de pacients amb glomerulonefritis membranosa idiopàtica o bé secundària tractats amb rituximab, es va descriure resposta parcial en el 15-20% dels pacients i completa en el 35-40%, respectivament.⁵⁰ En l'actualitat hi ha registrats diversos assaigs clínics a clinicaltrials.gov amb rituximab en el tractament de glomerulonefritis de diversos tipus, si bé destaquen

dos assaigs clínics comparatius i amb distribució aleatòria de tractaments, un en pacients amb glomerulonefritis membranosa que està en fase de reclutament de pacients i un altre en què ja s'ha finalitzat aquesta fase. De manera similar, la utilització de rituximab per al tractament de complicacions de trasplantaments d'òrgans, com el rebuig humoral agut, es basa en la publicació de casos anecdòtics i sèries de casos que indiquen que en alguns pacients s'aconsegueix mantenir la supervivència de l'empelt (juntament amb altres mesures com la plasmafèresi) i per ara no s'han publicat resultats dels assaigs clínics registrats.⁵¹⁻⁵³ En el cas de la utilització de rituximab en el tractament del pèmfig, tot i que no hi ha assaigs clínics publicats, el nombre de pacients que s'han inclòs en les sèries de casos i cohorts (generalment pacients refractaris a altres tractaments com corticoides i altres immunosupressors) és elevat, amb percentatges de remissió completa del 66%-95%.^{54,55}

En el tractament de la púrpura trombocitopènica idiopàtica, el rituximab és un fàrmac molt utilitzat en casos refractaris. En una revisió sistemàtica d'estudis observacionals, la taxa de resposta inicial va ser d'un 62% amb una durada mediana de la resposta de 10,5 mesos.⁵⁶ Amb posterioritat a aquesta revisió, s'han publicat dos assaigs clínics. En un d'ells, en pacients que no havien rebut altres tractaments, es va descriure una taxa de resposta sostinguda (recompte de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ als 6 mesos) més alta amb el tractament amb rituximab i dexametasona que amb dexametasona sola.⁵⁷ Recentment s'han publicat els resultats d'un altre assaig clínic, en aquest cas en segona línia de tractament (els pacients havien rebut corticoides) amb l'objectiu d'avaluar si redueix la necessitat d'esplenectomia.⁵⁸ Els resultats no van indicar diferències estadísticament significatives respecte a placebo, tot i una tendència favorable en els tractats amb rituximab en la variable principal i altres secundàries, de manera que els autors no descarten la possibilitat d'un petit efecte beneficiós. En l'estudi 3, centrat en l'avaluació del rituximab, els 6 pacients eren refractaris a corticoides, 5 també havien rebut immunoglobulines i un plasmafèresi. La proporció de pacients que van respondre a curt termini va ser d'un 50% i va baixar a un 33% a llarg termini. Amb aquests resultats i les dades publicades, sembla raonable continuar reservant la utilització de rituximab per a casos refractaris en qui no es considera adequada l'esplenectomia. De manera similar, els resultats observats en pacients amb neuromielitis òptica han indicat, en el millor dels

casos, resposta parcial. El seu ús en aquesta indicació es basa en sèries de casos, generalment refractaris a tractaments previs, igual que altres tractaments que també s'utilitzen però no estan formalment aprovats en aquesta indicació, com l'azatioprina o el micofenolat mofetil.⁵⁹⁻⁶³ Tot i que s'han observat respostes en alguns pacients (reducció de les recurrències o estabilització de la malaltia), el fet que no es disposi de cap assaig clínic controlat fa difícil la interpretació dels efectes observats. No obstant, recentment s'ha suggerit que en aquests pacients es podrien obtenir millors resultats amb l'administració d'una pauta regular de rituximab.⁶¹

En les indicacions que no eren neoplàsies hematològiques, sinó bàsicament malalties autoimmunes, van predominar dues pautes d'utilització de rituximab: dues dosis d'1 g per via intravenosa separades per dues setmanes o bé una dosi de 375 mg/m² a la setmana durant 4 setmanes. Aquestes són les pautes emprades en la majoria de publicacions en què es basa el seu ús en diferents indicacions. Cal dir, però, que s'estan publicant estudis amb la utilització de dosis més baixes. El fonament en què es basa és que podrien ser suficients per reduir el recompte de limfòcits B a sang perifèrica i associar-se amb uns resultats d'eficàcia similars amb una reducció de la toxicitat i dels costos. En l'artritis reumatoide (indicació en què el rituximab està autoritzat) els resultats d'una revisió sistemàtica d'assaigs clínics controlats i estudis de cohorts en què es comparaven dosis baixes (dues dosis de 500 mg separades dues setmanes) i dosis altes (dues dosis d'1 g en aquest mateix interval) van indicar que no hi havia diferències estadísticament significatives d'eficàcia.⁶⁴ Recentment s'han publicat diverses sèries de casos i cohorts en què s'han emprat dosis baixes en indicacions no aprovades, que suggereixen uns resultats comparables als observats amb dosis més altes, almenys a curt termini. Les pautes més emprades han estat dues dosis de 500 mg separades dues setmanes o bé 100 mg a la setmana durant 4 setmanes, i algunes de les indicacions amb més pacients tractats han estat per ara la púrpura trombocitopènica idiopàtica, l'anèmia hemolítica autoimmune i el pèmfig.^{23,55,65,66} Chay et al van descriure resposta parcial en el 41% dels pacients tractats amb rituximab a dosis baixes en malalties autoimmunes diverses en les que no estava aprovat i resposta completa en el 35%.²³

Toxina botulínica

La toxina botulínica s'ha sol·licitat en 5 indicacions diferents, però el 84% de les sol·licituds han estat per al tractament de la fissura anal o l'acalàsia d'esòfag. La resposta observada ha estat, en aquests casos, d'un 77% i un 100%, respectivament. En la fissura anal, els resultats d'una metanàlisi d'assaigs clínics en què es compara la toxina botulínica amb l'esfinterotomia lateral interna indiquen que aquesta última és més eficaç, tant pel què fa a taxes de curació com quant a recurrències, però el fet que la toxina s'associï a menys incontinència fa que es pugui considerar una opció en alguns pacients.⁶⁷ Amb posterioritat s'han publicat altres assaigs clínics, alguns amb pocs pacients. En un estudi comparatiu amb dinitrat d'isosorbida a l'1% per via tòpica, els percentatges de curació a les 9 setmanes van ser més alts en el grup de toxina botulínica (66,6%) que amb el nitrat (33,3%), però les recurrències a l'any van ser altes en els dos grups (28% i 50%, respectivament; $p=0,286$).⁶⁸ Assim et al, van avaluar si afegida al tractament amb nitrats tòpics aportava alguna millora addicional, però els percentatges de curacions a les 12 setmanes van ser d'un 57% amb toxina botulínica sola i d'un 50% amb la toxina i nitrats.⁶⁹ D'altra banda, en el tractament de l'acalàsia d'esòfag hi ha assaigs que indiquen que pot millorar símptomes com la disfàgia, però és menys eficaç a llarg termini que la cirurgia o la col·locació d'estents autoexpandibles i s'acostuma a recomanar com una alternativa en pacients en els quals aquestes altres tècniques es consideren poc convenients.⁷¹⁻⁷³ Després que en algunes sèries de pacients es descrivís resposta en el 80% dels pacients tractats amb toxina botulínica (2 dosis amb un mes de separació), es va fer un assaig amb 80 pacients en què es va comparar la miotomia per via laparoscòpica amb l'aplicació de toxina botulínica en pacients amb acalàsia d'esòfag.⁷² Als 6 mesos, els resultats en els dos grups van ser comparables, però la millora va ser significativament més intensa en el grup intervingut quirúrgicament. Als dos anys, els símptomes van recórrer en el 65% dels tractats amb toxina botulínica i es va estimar que la probabilitat d'estar asimptomàtic als 2 anys era d'un 87% després de la cirurgia i un 34% amb la toxina ($p<0,05$). Per tant, també en aquesta indicació pot aportar un cert efecte beneficiós, que pot ser especialment rellevant en pacients en els quals tècniques més invasives no es considerin una bona opció.

Omalizumab

L'omalizumab també s'ha sol·licitat en 5 indicacions diferents. El 50% dels casos van ser per a pacients amb urticària crònica (indicació actualment aprovada) i l'altra indicació més freqüent (3 casos; 21,4%) va ser el tractament de l'anafilàxia induïda per aliments. En el tractament de la urticària crònica idiopàtica de moderada a greu es disposa dels resultats de dos assaigs clínics fets amb pacients que seguien amb símptomes malgrat el tractament amb antihistamítics.⁷³⁻⁷⁴ El primer va ser específicament dissenyat per avaluar-ne l'eficàcia (l'altre la tolerabilitat) i es van aleatoritzar a rebre a doble cec, cada 4 setmanes, omalizumab 75 mg, 150 mg, 300 mg o placebo, amb 16 setmanes més de seguiment sense tractament.⁷³ La variable principal d'eficàcia es va avaluar al final del tractament (setmana 12) i va ser el canvi respecte al valor basal en la puntuació d'una escala de gravetat de la picor que anava de 0 a 21 (amb les puntuacions més altes que indiquen més prujja). A les 12 setmanes la mitjana de canvi (\pm DE) respecte al basal va ser de $-5,1\pm 5,6$ amb placebo, $-5,9\pm 6,5$ amb 75 mg d'omalizumab ($p=0,46$), $-8,1\pm 6,4$ amb 150 mg ($p=0,001$), i $-9,8\pm 6,0$ en el grup de 300 mg ($p<0,001$). En una anàlisi post-hoc la setmana 12, la proporció de pacients que no tenien cap lesió (cap fava) va ser d'un 10% amb placebo, 18% amb omalizumab 75 mg, 23% amb 150 mg i 53% amb 300 mg. Després de la setmana 12, les puntuacions van anar augmentant progressivament en els grups que havien rebut omalizumab fins a ser comparables als del grup de placebo. Amb aquestes dades l'omalizumab ha estat aprovat en aquesta indicació, malgrat que queda el dubte de fins a quin punt es podrà retirar el tractament als pacients i, si fos així, en quina mesura. En el nostre estudi, les dades a 6 mesos de seguiment van indicar resposta en 6 dels 7 pacients: completa en 5 (71,4%) i parcial en 1 (14,2%). En tots els casos que havien respost el tractament s'estava mantenint.

D'altra banda, en pacients amb anafilàxia induïda per aliments, hi ha petites sèries i cohorts de pacients publicades que indiquen que durant el tractament amb omalizumab en alguns casos es pot augmentar el llindar de tolerabilitat enfront d'alguns al·lèrgens.⁷⁵⁻⁷⁸ Els estudis en què s'ha avaluat són escassos i amb pocs pacients i, per tant, no està ben establerta la seva eficàcia i tolerabilitat. El seu ús es contempla com una opció per reduir

els riscos (que poden ser greus) de la ingesta inadvertida, almenys mentre estan en tractament. De fet, dels 3 casos inclosos a l'estudi, 2 van arribar a tolerar durant el tractament l'exposició a petites quantitats d'aliments que no toleraven. Encara hi ha, però, molts interrogants sobre el seu paper en aquesta indicació i caldria plantejar el seu ús en el context d'un estudi de recerca.

Resultats clínics de tolerabilitat

La toxicitat és rellevant tenir-la en compte i la realitat és que hi ha una tendència a sobrevalorar les dades d'eficàcia. Un de cada quatre pacients ha presentat algun problema de tolerabilitat durant el seguiment. En els dos estudis amb seguiment de pacients, la proporció dels que han presentat alguna toxicitat possiblement relacionada amb el fàrmac emprat en condicions no aprovades ha estat semblant: 25,7% en l'estudi més global (estudi 2) i 27,7% en el de rituximab. Es van considerar greus el 4,9% del efectes indesitjats de l'estudi global i un 23,4% dels de l'estudi del rituximab. A més dels símptomes gastrointestinals, destaquen les infeccions, les alteracions hematològiques i els efectes indesitjats cutanis (aquests últims en l'estudi global).

Els resultats d'estudis publicats en població pediàtrica suggereixen que la utilització de fàrmacs en condicions diferents de les aprovades es pot associar a més risc de toxicitat.⁷⁹⁻

⁸⁰ En adults, dades del registre espanyol BIOBADASER 2.0 de pacients amb malalties reumatològiques tractats amb fàrmacs biològics van indicar una incidència més alta d'efectes indesitjats quan els antagonistes del factor de necrosi tumoral alfa s'empraven en malalties reumàtiques no aprovades que quan s'usaven en indicacions aprovades.⁸¹

D'altra banda, Díaz-Lagares van descriure una incidència més alta d'infeccions greus en pacients amb malalties sistèmiques autoimmunes greus tractats amb fàrmacs biològics en condicions no aprovades, que la descrita en els assaigs en les indicacions aprovades.⁸²

Una anàlisi que van fer del registre BIOGEAS de pacients amb malalties autoimmunes sistèmiques tractats amb teràpies biològiques va indicar que a juliol de 2010 hi havia 344 pacients registrats tractats en aquestes condicions, principalment amb rituximab (77%), infliximab (11%), etanercept (6%) i adalimumab (5%). En una mediana de seguiment superior a dos anys van quantificar 45 infeccions greus en 37 pacients, 4 de les quals van

ser mortals. La taxa d'infecció greu va ser de 90,9 esdeveniments/1.000 persones-anys, i la més alta va ser amb rituximab (112,5 persones/anys i augmentava en els pacients que rebien tres o més tandes), i més baixa amb etanercept (30,5 persones/anys). L'anàlisi de regressió de Cox va indicar que l'edat era un factor de risc d'infecció greu, i la corba de supervivència indicava una supervivència més curta en els pacients amb infeccions greus. Aquests resultats remarquen la necessitat de valorar amb cura si els efectes que esperem amb el tractament, en condicions d'incertesa, són prou rellevants pels riscos que hi poden haver, especialment en pacients d'edat avançada.

Anàlisi de costos

Una altra part rellevant de l'ús de fàrmacs en condicions no aprovades és la valoració dels costos. En l'estudi global, en què es calculava el cost del tractament agut o de 6 mesos si era crònic, la mediana del cost per pacient va ser de 2.943,07€. En l'estudi del rituximab, de seguiment més llarg, va ser de 5.187,5€. Són costos alts, però no és rar si es té en compte que els estudis s'han focalitzat precisament en l'anàlisi dels medicaments nous i/o de cost elevat. Pérez-Moreno et al van calcular que el 55% de les sol·licituds de fàrmacs per a indicacions no aprovades que havien rebut en el seu centre tenien un cost anual o per tractament complet de més de 10.000€. ²⁸ D'altra banda, en l'estudi global es va observar una certa tendència a que el cost fos més alt en els pacients que no responien i en situacions amb unes proves d'eficàcia més febles. Aquests poden ser punts de partida per millorar l'eficiència de l'ús de medicaments en condicions no aprovades: ser més exigents en la qualitat de les proves d'eficàcia i aturar el tractament tan aviat com es pugui considerar que el pacient no respon.

Hi ha estudis publicats en què s'ha observat que el cost del tractament farmacològic és més alt quan s'utilitzen per a condicions no aprovades que per a l'ús acceptat. ⁸³ Per tant, per als laboratoris que els comercialitzen pot suposar una oportunitat de guanys sense necessitat d'inversió. Als Estats Units es va acabar prohibint la promoció de l'ús de fàrmacs en condicions no aprovades; malgrat la prohibició, s'han detectat casos de promoció fraudulenta que han estat motiu de litigis i costoses multes per a les empreses farmacèutiques. ^{84,85} També s'ha qüestionat aquesta llei perquè en alguns casos pot ser

difícil establir la frontera entre el que és informar i el que és promoure l'ús. En el Reial Decret 1015/2009⁶ es considera que una de les obligacions del titular de l'autorització de la comercialització del medicament és la de no realitzar promoció de l'ús del medicament en condicions diferents de les autoritzades, ni distribuir cap tipus de material que, de manera indirecta, pugui estimular el seu ús.

Fortaleses i limitacions del projecte

Una de les forteses de l'estudi és que ens ha permès disposar de dades locals de diversos hospitals de tercer nivell de l'ICS sobre l'abast de l'ús de fàrmacs de recent comercialització i/o d'alt cost en condicions no aprovades. Són hospitals que cobreixen la majoria de les especialitats mèdiques i quirúrgiques d'alta complexitat. A més, ens ha proporcionat informació de les situacions més freqüents, les proves d'eficàcia en què es basava aquest ús de fàrmacs, l'estat de la investigació en la condició en què es va sol·licitar, la seva efectivitat, tolerabilitat i cost. No coneixem altres treballs en què s'hagin analitzat tots aquests aspectes en hospitals d'àmbit nacional o internacional.

Una de les limitacions és que en l'estudi global (estudi 2), tot i que es van prioritzar els medicaments nous i/o d'alt cost, no hi havia una llista prèvia definida de medicaments o sol·licituds per als quals fos necessari fer el circuit d'inclusió del cas a l'estudi. L'estudi s'ha basat en les sol·licituds de medicaments per a condicions d'ús fora de fitxa tècnica rebudes als serveis de Farmàcia dels hospitals i no en una anàlisi de tots els casos on s'han utilitzat medicaments en condicions no aprovades. Aquest fet pot limitar la validesa dels resultats, tot i ser un reflex de les sol·licituds que arriben als serveis de Farmàcia dels centres participants. D'altra banda, com ja s'ha comentat abans, els estudis són observacionals sense un grup control de pacients i, per tant, l'avaluació de resultats clínics observats, tant en l'estudi global com en el de rituximab, es fa difícil perquè desconeixem en quina mesura es poden atribuir exclusivament als efectes dels fàrmacs avaluats. El fet que la utilització de medicaments hagi estat molt variada, en patologies molt diverses, amb pocs casos per a cada tipus i un seguiment relativament curt, també dificulta la interpretació dels resultats. Finalment, les dades procedeixen d'hospitals terciaris de l'ICS i és difícil saber fins a quin punt els resultats observats són similars als dels altres

hospitals. No obstant, les dades dels estudis inclosos en aquest projecte, malgrat totes les limitacions, són un punt d'inici per conèixer l'estat actual i el desenvolupament de futurs estudis.

Reflexions finals

Així, estem en una situació en què un canvi de la normativa que regula l'ús de medicaments en condicions no aprovades ha fet que s'organitzés el circuit per a la valoració de l'ús de fàrmacs en condicions no aprovades a diferents hospitals de l'ICS.^{6,8} Caldria també intentar ordenar d'alguna manera la política de decisions sobre l'ús d'aquests fàrmacs en condicions d'incertesa quant a eficàcia i toxicitat. Amb aquesta finalitat, i en una temptativa d'apropar les visions i interessos dels metges, pacients i gestors, es podria fer un esforç per estandarditzar les avaluacions i decisions. En aquesta línia, l'any 2006 un grup de treball d'Austràlia va fer unes recomanacions consensuades per avaluar la idoneïtat de l'ús *off-label* en aquell país, amb la diferenciació de tres categories: i) *off-label* justificat amb evidència d'alta qualitat, ii) ús en el context d'un projecte d'investigació formal i iii) ús excepcional.²² Les recomanacions del consens apuntaven 6 criteris més que s'havien de complir per aquesta última categoria: a) malaltia greu; b) algunes proves d'eficàcia per recolzar el seu ús; c) que els beneficis potencials superin els possibles riscos; d) que s'hagi provat el tractament estàndard; e) aprovat per un comitè de fàrmacs i f) amb el consentiment del pacient. Altres autors també han proposat un sistema d'abordatge d'aquest tipus de prescripcions emmarcat en un comitè.⁸⁶

La manera com s'està treballant a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i altres centres amb els quals s'ha col·laborat és molt similar a la que van proposar aquests autors, però probablement seria convenient insistir en alguns aspectes:

- la necessitat d'intercanviar periòdicament impressions amb els clínics que atenen els pacients; valoració dels resultats que es van observant i de noves publicacions, per anar acordant criteris d'ús;

- la cerca de vies perquè l'ús de certs fàrmacs (fàrmacs en indicacions que es repeteixen sovint) es faci, en la mesura del possible, en el context d'estudis de recerca finançats;
- la definició d'una política per millorar la cost-efectivitat, que podria incloure valoracions de quin cost es pot arribar a acceptar per un determinat efecte, quin efecte es considera clínicament rellevant o aturar tractaments als pacients que no presenten resposta al més aviat que sigui raonable;
- considerar per a cada indicació en el cas d'alguns fàrmacs, com per exemple el rituximab, les dades d'eficàcia disponibles amb dosis baixes i prioritzar-les si són com a mínim comparables a les descrites amb dosis convencionals, i
- registrar els casos d'ús de fàrmacs en condicions no aprovades per tal de fer un seguiment de la seva efectivitat i tolerabilitat.

És possible que amb aquesta dinàmica es puguin apropar arguments més clínics amb altres més propis de gestió, o que almenys diferents professionals de la sanitat es vagin conscienciant de la necessitat d'aplicar uns criteris raonats i objectius per a la decisió de casos individuals i sovint difícils.

Finalment també cal valorar les decisions tenint en compte que l'ètica és un vessant malauradament poc present en les publicacions d'utilització de fàrmacs en condicions no aprovades, però no per això menys important. Hauríem de tenir més presents els principis de beneficència, no-maleficència, autonomia i justícia, i valorar si amb les decisions no es posa en perill l'equitat en el sistema.⁸⁷

Com aporta Pilar Martínez Clarés a l'article de Morán-Barrios *Reinventar la formació de médicos especialistas*, "la simple idea de que un profesional competente es aquel que posee los conocimientos y habilidades que le posibilitan desempeñarse con éxito en una profesión específica, ha quedado atrás, siendo sustituida por la comprensión de la competencia profesional como un fenómeno complejo, que expresa las potencialidades de la persona para orientar su actuación en el ejercicio de la profesión con iniciativa, flexibilidad y autonomía, en escenarios heterogéneos y diversos, a partir de la integración

de conocimientos, habilidades, motivos y valores que se expresan en un desempeño profesional eficiente, ético y de compromiso social”.⁸⁸

CONCLUSIONS

1. Després dels canvis de la normativa reguladora, als dos grans hospitals de l'ICS s'han avaluat al voltant de 130 sol·licituds cada any sobre ús de medicaments en condicions no aprovades, i les Direccions Mèdiques n'han autoritzat el 90%.
2. Els medicaments més sol·licitats en aquests centres han estat els antineoplàstics, immunosupressors i relaxants musculars, amb un clar predomini del rituximab. Les indicacions per les quals es van sol·licitar són principalment neoplàsies, malalties del sistema nerviós i d'òrgans dels sentits, i malalties de l'aparell digestiu.
3. En l'estudi global, fet en cinc hospitals terciaris de l'ICS, es va observar que en 9 de cada 10 casos la condició d'ús no aprovada era la indicació o malaltia a tractar, i en 7 de cada 10 el motiu per emprar-lo era la manca de resposta o resposta insuficient amb tractaments anteriors.
4. La població tractada en aquestes condicions, tant en l'estudi global com en l'estudi centrat en l'avaluació de l'ús de rituximab, és relativament jove i amb l'antecedent d'haver rebut un promig de tres medicaments amb anterioritat per aquella malaltia.
5. En l'estudi global s'observa una àmplia variabilitat entre hospitals en els medicaments i en les indicacions en què s'utilitzen.
6. Els fàrmacs més emprats són antineoplàstics i immunosupressors, i predominen el rituximab, la toxina botulínica i l'omalizumab. Les patologies més freqüents són les del sistema nerviós, les neoplàsies, les malalties de l'aparell digestiu, i les malalties de la pell i teixit subcutani.
7. El nivell d'evidència en què s'ha basat l'ús de medicaments en condicions no aprovades ha estat alt en la meitat dels casos de l'anàlisi global i en el 73% dels casos de l'estudi de rituximab. Algunes de les indicacions amb proves d'eficàcia de millor qualitat actualment ja estan aprovades per l'agència reguladora.
8. Durant el seguiment dels pacients, tant en l'estudi global com en el centrat en el rituximab, s'ha observat resposta o bona evolució a curt termini després del tractament en 3 de cada 4 casos, però 1 de cada 4 pacients tractats ha presentat problemes de tolerabilitat.

9. El cost de l'ús dels medicaments analitzats és relativament alt, amb una mediana de 2.943,07€ per pacient tractat durant un període de 6 mesos en l'estudi global, i de 5.187,5€ en l'estudi centrat en l'avaluació del rituximab.
10. Per tal d'optimitzar la utilització de medicaments d'alt cost en condicions no aprovades seria convenient intentar sistematitzar l'avaluació dels casos i la presa de decisions, valorar els coneixements i criteris d'ús amb els clínics, fer un registre dels casos tractats als centres en aquestes condicions per tal de saber què s'està realitzant, poder avaluar els resultats i anar adaptant les noves decisions, i determinar quins dels tractaments s'haurien de fer en el context d'estudis de recerca.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- ¹ Laporte JR, Tognoni G (eds). Principios de epidemiología del medicamento, 2a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.
- ² Comité de Expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos, n.º 615. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1977.
- ³ European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf
- ⁴ Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario. *Med Clin (Barc)* 2009;133:425-6.
- ⁵ Montero D, Vargas E, de la Cruz C, de Andrés-Trelles F. Nuevo real decreto de acceso a medicamentos en situaciones especiales. *Med Clin (Barc)* 2009;133:427-32.
- ⁶ Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. [Accedit el 7 de febrer de 2015] Disponible a:
<http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
- ⁷ Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:537-46.
- ⁸ CatSalut. Instrucció 05/2010. Utilització de medicaments en condicions diferents de les establertes a la fitxa tècnica. [Accedit el 7 de febrer de 2015] Disponible a :
http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/normatives_instruccions/Documents/Arxiu/instruccio_05_2010.pdf
- ⁹ Comissió Farmacoterapèutica. Guia farmacoterapèutica. 3a edició setembre 2012.
http://www.gencat.cat/ics/professionals/pdf/GFT_11-01-18.pdf
- ¹⁰ Serradell J, Galle B. Prescribing for unlabeled indications. *HMO Pract* 1993;7:44-7.
- ¹¹ Danés Carreras I, Vallano Ferraz A, De la Cruz Sugrañes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolós JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr* 2002;57:414-9.
- ¹² Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escorrou B, Oustric S, et al. Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics* 2015;135:49-58.
- ¹³ Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label o fuera de ficha técnica. *Aten Primaria* 2014. pii: S0212-6567(14)00290-X.

- ¹⁴ Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1-13.
- ¹⁵ Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166:1021-6.
- ¹⁶ Alexander CG, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:177-84.
- ¹⁷ Mellor JD, Van Koeverden P, Yip SW, Thakerar A, Kirsa SW, Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-base treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J* 2012;42:1224-9.
- ¹⁸ Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borgonovo K, Martelli O, et al; Italian Medical Oncology Association (AIOM). Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori* 2009;95:647-51.
- ¹⁹ Lerosé R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:505-12.
- ²⁰ Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:719-25.
- ²¹ Ruíz-Antorán B, Piñeiro R, Avendaño C, Román E, Cilleruelo ML, Gutiérrez-Junquera C, et al. Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:173-7.
- ²² O'Connor K, Liddle C. Prospective data collection of off-label use of rituximab in Australian public hospitals. *Intern Med J* 2013;43:863-70.
- ²³ Chay J, Donovan P, Cummins L, Kubler P, Pillans P. Experience with low-dose rituximab in off-label indications at two tertiary hospitals. *Intern Med J* 2013;43:871-82.
- ²⁴ Foster R, Suri A, Filate W, Hallett D, Meyer J, Ruijs T, et al. Use of intravenous immune globulin in the ICU: a retrospective review of prescribing practices and patient outcomes. *Transfus Med* 2010;20:403-8.
- ²⁵ Sand FL, Thomsen SF. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatol Ther* 2015 Mar 3. doi: 10.1111/dth.12222.
- ²⁶ Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, et al; MAIL1 (Maladies Auto-inflammatoires et Anti-IL-1) study Group on the behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation). Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:19. doi:10.1186/s13023-015-0228-7.
- ²⁷ Cecchi M, Vaiani M, Ceroti M, Banfi R. A retrospective observational analysis to evaluate the off-label use of bevacizumab alone or with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Int J Clin Pharm* 2013;35:483-7.

- ²⁸ Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torelló-Iserte J, et al. Autorización de usos de medicamentos fuera de indicación en un hospital de tercer nivel. *Rev Calid Asist* 2013;28:12-8.
- ²⁹ Witt M, Grunke M, Proft F, Baeuerle M, Aringer M, Burmester G, et al; German Registry of Autoimmune Diseases (GRAID) Investigators. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus* 2013;22:1142-9.
- ³⁰ Agustí MA, Danés I, Aguilera C, Arnau JM. Estudio piloto de las características del uso compasivo de medicamentos en un hospital terciario. XIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Santander 28-30 Octubre 2004. Abstract 92; pàg. 48.
- ³¹ Fernández Eroles AL, García Menéndez L, González López-Valcárcel B, Villares García C, Matilla Fernández B, Ciriza de los Ríos C, et al. P. Uso racional de los tratamientos compasivos en el control del gasto farmacéutico hospitalario. *Rev Esp Econ Salud* 2006;5:45-56.
- ³² Riba N, Arnaiz JA, Castellà M, Manríquez M, Ribas J, Carné X. El uso compasivo de medicamentos en un hospital universitario. XIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Santander 28-30 Octubre 2004. Abstract 94, pàg. 49.
- ³³ Danés I, Alerany C, Ferrer A, Vallano A. Utilización hospitalaria de medicamentos en condiciones diferentes a las aprobadas en la ficha técnica. *Med Clin (Barc)* 2014;143:327-9.
- ³⁴ Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch J A, Ferrer A, Gratacós L, Pérez A, Olmo M, Cano Marron S M, Valderrama A, Bonafont X, on Behalf of the Study Group on Off-Label Medicines Use. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1385-93.
- ³⁵ Danés I, Agustí A, Vallano A, Martínez J, Alerany C, Ferrer A, López A, Cortés-Hernández J, Bosch JA. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1689-99.
- ³⁶ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. [Accedit el 7 de febrer de 2015] Disponible a: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- ³⁷ Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social. Classificació Internacional de Malalties, 9ª Revisió. Traducció de *The International Classification of Diseases, 9th revision*. 3ª ed. Barcelona; 1997.
- ³⁸ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. [Accedit el 7 de febrer de 2015] Disponible a: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>
- ³⁹ ClinicalTrials.gov. [Accedit el 7 de febrer de 2015] Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/>

- ⁴⁰ Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). [Accedit el 7 de febrer de 2015] Disponible a: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- ⁴¹ Gillis JZ, Dall'era M, Gross A, Yazdany J, Davis J. Six refractory lupus patients treated with rituximab: a case series. *Arthritis Rheum* 2007;57:538-42.
- ⁴² Melander C, Sallée M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579-87.
- ⁴³ Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, et al; UK-BIOGEAS Registry. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012;11:357-64.
- ⁴⁴ Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al; Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2458-66.
- ⁴⁵ Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E, Printza N, Tzimouli V, Papachristou F. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int* 2013;33:809-13.
- ⁴⁶ Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767-76.
- ⁴⁷ Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, Callejas JL, Martínez-Berriotxo A, Pallarés L, et al; BIOGEAS Study Group. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:468-76.
- ⁴⁸ Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-33.
- ⁴⁹ Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-26.
- ⁵⁰ Bomback AS, Derebail VK, McGregor JC, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:734-44.
- ⁵¹ Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83:1277-80.
- ⁵² Kaposztas Z, Podder H, Mauyyedi S, Illoh O, Kerman R, Reyes M, et al. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant* 2009;23:63-73.
- ⁵³ Morrell MR, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:96-100.

- ⁵⁴ Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev* 2015;14:323-31.
- ⁵⁵ Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: A systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol* 2015. doi: 10.2340/00015555-2116.
- ⁵⁶ Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25-33.
- ⁵⁷ Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:2755-62.
- ⁵⁸ Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al; RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:1653-61.
- ⁵⁹ Fernández-Megía MJ, Casanova-Estruch B, Pérez-Miralles F, Ruiz-Ramos J, Alcalá-Vicente C, Poveda-Andrés JL. Clinical evaluation of rituximab treatment for neuromyelitis optica. *Neurologia* 2014. doi: 10.1016/j.nrl.2014.09.001.
- ⁶⁰ Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol* 2014;71:324-30.
- ⁶¹ Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol* 2011;68:1412-20.
- ⁶² Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2011;17:1225-30.
- ⁶³ Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011;76:1310-5.
- ⁶⁴ Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:228-35.
- ⁶⁵ Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Di Bona E, Fattizzo B, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol* 2013;91:546-51.
- ⁶⁶ Chen H, Zheng W, Su J, Xu D, Wang Q, Leng X, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus--a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1640-4.
- ⁶⁷ Chen HL, Woo XB, Wang HS, Lin YJ, Luo HX, Chen YH, et al. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a meta-analysis of randomized control trials. *Tech Coloproctol* 2014;18:693-8.

- ⁶⁸ Berkel AE, Rosman C, Koop R, van Duijvendijk P, van der Palen J, Klaase JM. Isosorbide dinitrate ointment vs botulinum toxin A (Dysport) as the primary treatment for chronic anal fissure: a randomized multicentre study. *Colorectal Dis* 2014;16:O360-6.
- ⁶⁹ Asim M, Lowrie N, Stewart J, Lolohea S, Van Dalen R. Botulinum toxin versus botulinum toxin with low-dose glyceryltrinitrate for healing of chronic anal fissure: a prospective, randomised trial. *N Z Med J* 2014;127:80-6.
- ⁷⁰ Cai XB, Dai YM, Wan XJ, Zeng Y, Liu F, Wang D, Zhou H. Comparison between botulinum injection and removable covered self-expanding metal stents for the treatment of achalasia. *Dig Dis Sci* 2013;58:1960-6.
- ⁷¹ Mikaeli J, Bishehsari F, Montazeri G, Mahdavinia M, Yaghoobi M, Darvish-Moghadam S, et al. Injection of botulinum toxin before pneumatic dilatation in achalasia treatment: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:983-9.
- ⁷² Zaninotto G, Annese V, Costantini M, Del Genio A, Costantino M, Epifani M, et al. Randomized controlled trial of botulinum toxin versus laparoscopic heller myotomy for esophageal achalasia. *Ann Surg* 2004;239:364-70.
- ⁷³ Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
- ⁷⁴ Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Carvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;13:1225-8.
- ⁷⁵ Rafi A, Do LT, Katz R, Sheinkopf LE, Simons CW, Klaustermeyer W. Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:76-83.
- ⁷⁶ Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, double blind, parallel group, placebo controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1309-10.e1.
- ⁷⁷ Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1368-74.
- ⁷⁸ Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1622-4.
- ⁷⁹ Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med* 2013;11:238.
- ⁸⁰ Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med* 2015;27:45-53.

- ⁸¹ Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ; BIOBADASER 2.0 Study Group. Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:85-92.
- ⁸² Díaz-Lagares C, Pérez-Alvarez R, García-Hernández FJ, Ayala-Gutiérrez MM, Callejas JL, Martínez-Berriotxo A, et al; BIOGEAS Study Group. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R112.
- ⁸³ Ruiz-Antorán B, Agustí Escasany A, Vallano Ferraz A, Danés Carreras I, Riba N, Mateu Escudero S, et al. Use of non-specific intravenous human immunoglobulins in Spanish hospitals; need for a hospital protocol. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:633–41.
- ⁸⁴ Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc* 2012;87:982-90.
- ⁸⁵ Outtersson K. Clinical trial transparency – Antidote to weaker off-label-promotion rules? *N Engl J Med* 2014;1-3.
- ⁸⁶ Le Jeunne C, Billon N, Dandon A; participants of round table N° 3 of Giens XXVIII (th), Berdaï D, Adgibi Y, Bergmann JF, et al. Off-label prescriptions: how to identify them, frame them, announce them and monitor them in practice? *Therapie* 2013;68:225-39.
- ⁸⁷ Couceiro Vidal A. Bioética y medicina actual. [Accedit el 26 de juny de 2015]
http://campusvirtual.ehu.es/open_course_ware/castellano/salud/bioetica/mcomplem/t1_couceiro.pdf
- ⁸⁸ Morán-Barrios J, Ruiz de Gauna Bahillo P. ¿Reinventar la formación de médicos especialistas? Principios y retos. *Nefrología* 2010;30:604-12.

ANNEX I

Alerany C, Agustí A, Danés I, Martínez J, Fernández J, Bosch JA. Com adaptar-nos a la nova normativa d'utilització de medicaments en situacions especials: un exemple d'iniciativa. e-farma 2010;12:2-3. [Accedit el 6 de juliol de 2015] Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/documents/arxius/efarma_12.pdf

Com adaptar-nos a la nova normativa d'utilització de medicaments en situacions especials: un exemple d'iniciativa

La nova normativa que regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials (ús compassiu de medicaments, utilització en condicions diferents a les aprovades a la fitxa tècnica i ús de medicaments estrangers) delimita clarament les condicions i ordena i agilitza els tràmits¹. Amb aquesta normativa i la Instrucció 05/2010 del CatSalut², s'ha volgut equiparar l'ús de medicaments en situacions especials al que es fa en altres països, i això fa innecessària la sol·licitud d'autorització a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris en el cas de la utilització de medicaments en condicions diferents a les aprovades a la fitxa tècnica.

En aquestes situacions, la nova normativa deixa la utilització dels medicaments al criteri individual del metge prescriptor i del pacient, que ha de consentir el tractament una vegada hagi estat ben informat. Aquest fet pot comportar un risc d'utilitzar medicaments amb proves menys concloents sobre la seva eficàcia, major incertesa sobre la seva toxicitat i en ocasions amb un cost elevat. Aquesta possibilitat pot ser especialment freqüent en el cas de la utilització de medicaments en condicions diferents a les establertes en la fitxa tècnica. Tot això preocupa les direccions mèdiques dels centres hospitalaris i els gestors sanitaris, que, en ocasions, es qüestionen la necessitat de pagar l'ús de medicaments en situacions amb proves sovint insuficients o més limitades.

Estudis realitzats en altres països suggereixen que l'ús de medicaments en situacions especials, i concretament en condicions no autoritzades, és freqüent. En una enquesta realitzada a 251 metges dels Estats Units d'Amèrica, un 88% dels enquestats va manifestar que utilitzaven fàrmacs en indicacions no aprovades (*off-label*) i un 25% els utilitzava diàriament³. En una mostra representativa de les dades de prescripció de 160 medicaments d'ús freqüent realitzada per metges d'atenció primària dels Estats Units, obtinguda a partir de dades de l'IMS Health del National Disease and Therapeutic Index l'any 2001, també es va constatar una elevada prescripció de medicaments en condicions no autoritzades⁴. En valor absolut, els psicofàrmacs (antipsicòtics i antidepressius) van ser els més utilitzats en indicacions no aprovades (18 milions de prescripcions *off label*) i en valor relatiu les taxes més altes d'ús en indicacions no aprovades es van registrar amb els anticonvulsants (74%).

En el nostre medi, els resultats de tres estudis realitzats en hospitals terciaris abans de la nova normativa mostren que la majoria de sol·licituds d'ús compassiu (80-90%) es tramitava per a l'ús de medicaments en condicions diferents a les autoritzades⁵⁻⁷. En un dels estudis, els immunosupressors i els citostàtics eren els fàrmacs més sol·licitats; en el moment de la sol·licitud, es disposava dels resultats d'assaigs clínics de fase II o III en menys del 45% dels casos. A més, els usos compassius van suposar un 4% de la despesa total en medicaments de l'hospital l'any 2004⁵. De tota manera, actualment la despesa pot ser superior, atès l'augment dels preus dels nous medicaments.

D'altra banda, la utilització de medicaments en situacions especials pot significar per a les companyies farmacèutiques l'obtenció de beneficis sense la necessitat de realitzar o completar estudis que avalin aquestes utilitzacions^{2,8}. Recentment ha estat notícia la imposició de multes per part de l'agència reguladora americana (FDA) a diferents laboratoris farmacèutics per la promoció de l'ús de medicaments en indicacions no autoritzades⁹⁻¹².

Per tot això, després de l'aplicació del Reial decret 1015/2009 s'han dut a terme iniciatives per part de societats científiques, grups de professionals o institucions sanitàries per tal de revisar l'ús de medicaments en condicions diferents de les aprovades¹³.

Procediments de treball

La Comissió Farmacoterapèutica (CFT) de l'Institut Català de la Salut (ICS), en col·laboració amb les CFT dels seus hospitals, ha establert una normativa interna amb uns procediments estandaritzats de treball per a revisar, avaluar i registrar l'ús dels medicaments en les situacions especials que el Reial decret 1015/2009 estableix. L'ICS gestiona 8 hospitals de referència en la xarxa hospitalària d'utilització pública. En aquesta normativa interna s'hi estableix que la CFT de cada hospital realitzarà una avaluació de tots els casos i la Direcció Mèdica haurà de donar la conformitat per a l'ús de medicaments en totes les situacions especials, incloent-hi els casos d'ús en condicions no autoritzades.

Està prevista la realització d'un seguiment de les sol·licituds rebudes entre tots els centres per poder saber quines són les condicions d'ús més freqüents, les indicacions i els fàrmacs més sol·licitats en situacions especials, així com les proves disponibles en el moment de la sol·licitud.



Aquesta dinàmica ja es va començar a implementar a l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron a principi del 2010. Per a l'avaluació de cada sol·licitud es tenen en compte les dades d'eficàcia del fàrmac en la situació que es planteja, si es disposa (i s'han valorat) d'altres possibles opcions de tractament, els principals riscos del fàrmac, i el cost que pot suposar administrar-lo. En els casos que s'autoritzen, es demana un informe de resultats al cap d'un temps suficient per poder valorar si s'ha obtingut o no el resultat que s'esperava. De moment, disposem d'informació parcial sobre la implementació d'aquest procés en aquest centre. En el període març - octubre de 2010 s'han avaluat un total de 121 sol·licituds d'ús de medicaments per a situacions especials (totes excepte 1 eren per a la utilització de fàrmacs en condicions diferents a les de la fitxa tècnica), i d'aquestes se n'han autoritzat un 80%. A la taula 1 es mostra la distribució dels subgrups terapèutics analitzats i el percentatge d'autorització de cadascun dels subgrups. Tal com es pot observar, els citostàtics i els immunosupressors han estat els més freqüentment sol·licitats, i dels fàrmacs destaquen el rituximab (9,9%), talidomida (5%), tolvaptan (4,1%) i anakinra, cisaprida, lenalidomida i paclitaxel (tots un 4%).

La distribució de les patologies per a les quals han estat proposats aquests fàrmacs s'indica a la taula 2. En 38 casos (31,4% del total) les sol·licituds van ser per al tractament de malalties neoplàsiques, principalment tumors sòlids (33), i concretament la neoplàsia de mama va ser el més freqüent (7 casos). Altres patologies freqüents han estat les que es classifiquen com a malalties endocrinològiques, de la nutrició i metabòliques, i trastorns de la immunitat, principalment amiloidosi i febre mediterrània familiar (6), i malalties sistèmiques osteoarticulars i del teixit connectiu, com ara lupus eritematos sistèmic i esclerodèmia (5).

És possible que amb aquesta dinàmica es puguin apropar arguments més clínics amb altres més propis de gestió, o que almenys diferents professionals de la sanitat ens anem conscienciant de la necessitat d'aplicar uns criteris raonats i objectius per a la decisió de casos individuals i sovint difícils. El seguiment dels resultats clínics dels casos que s'aniran registrant i el càlcul dels costos poden ser d'utilitat per generar informació sobre l'efectivitat i l'eficiència de l'ús d'aquests fàrmacs en la pràctica clínica. Tota aquesta informació pot ser útil per a aprovar o denegar l'ús dels medicaments en altres pacients i valorar si cal recomanar que es protocol·litzi alguna determinada situació o bé es promogui la realització d'assaigs clínics i més investigació.

Carne Alerany¹, Antònia Agusti², Immaculada Danés², Julio Martínez¹, Juan Fernández³, Josep Àngel Bosch⁴

Servei de Farmàcia¹ i de Farmacologia Clínica², Direcció³ i Subdirecció⁴ de Processos Mèdics Hospital Universitari de la Vall d'Hebron

Taula 1. Subgrups terapèutics sol·licitats

| | total | | sí | | no | |
|--|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | n (121) | (%) | n (97) | (%) | n (24) | (%) |
| Citostàtics | 44 | (36,4) | 38 | (66,4) | 6 | (13,6) |
| Immunosupressors | 34 | (28,1) | 30 | (88,2) | 4 | (11,8) |
| Fàrmacs per a alteracions funcionals gastrointestinals | 6 | (4,1) | 6 | (100) | 0 | (0) |
| Diàtics | 5 | (4,1) | 3 | (60) | 2 | (40) |
| Antihemorràgics | 4 | (3,3) | 2 | (50) | 2 | (50) |
| Agents que afecten l'estructura òssia i la mineralització | 4 | (3,3) | 3 | (75) | 1 | (25) |
| Fàrmacs per a malalties obstructives de vies respiratòries | 4 | (3,3) | 3 | (75) | 1 | (25) |
| Immunostimulants | 3 | (2,5) | 1 | (33,3) | 2 | (66,7) |
| Relaxants musculars | 3 | (2,5) | 2 | (66,7) | 1 | (33,3) |
| Antitrombòtics | 2 | (1,7) | 2 | (100) | 0 | (0) |
| Hormones hipotalàmiques i hipofisàries | 2 | (1,7) | 0 | (0) | 2 | (100) |
| Hormones paratiroidees | 2 | (1,7) | 2 | (100) | 0 | (0) |
| Altres productes per al sistema digestiu i metabòlics | 1 | (0,8) | 0 | (0) | 1 | (100) |
| Antànemícs | 1 | (0,8) | 1 | (100) | 0 | (0) |
| Antihipertensius / Antitrombòtics | 1 | (0,8) | 1 | (100) | 0 | (0) |
| Altres productes d'ús urològic incloent antiespasmòdics | 1 | (0,8) | 1 | (100) | 0 | (0) |
| Immunosupressors | 1 | (0,8) | 1 | (100) | 0 | (0) |
| Psicoanalèptics | 1 | (0,8) | 0 | (0) | 1 | (100) |
| Altres fàrmacs per al sistema nerviós | 1 | (0,8) | 0 | (0) | 1 | (100) |
| Total la resta de productes terapèutics | 1 | (0,8) | 1 | (100) | 0 | (0) |
| No classificats | 1 | (0,8) | 1 | (100) | 0 | (0) |

Taula 2. Distribució de les patologies per codi ICD-9

| Descripció | n | (%) |
|---|-----|--------|
| Neoplàsies | 38 | (31,4) |
| Malalties endocrinològiques, de la nutrició i metabòliques, i trastorns de la immunitat | 19 | (15,7) |
| Malalties del sistema osteoarticular i teixit connectiu | 14 | (11,6) |
| Malalties de l'aparell digestiu | 13 | (10,7) |
| Malalties del sistema nerviós i dels òrgans dels sentits | 10 | (8,3) |
| Malalties de la pell i del teixit subcutani | 9 | (7,4) |
| Malalties de la sang i dels òrgans hematopoètics | 7 | (5,8) |
| Malalties del sistema circulatori | 5 | (4,1) |
| Anomalies congènites | 3 | (2,5) |
| Malalties de l'aparell respiratori | 1 | (0,8) |
| Malalties de l'aparell genitourinari | 1 | (0,8) |
| Operacions sobre l'aparell musculoesquelètic | 1 | (0,8) |
| Lesions i envermenaments | 1 | (0,8) |
| Total | 121 | (100) |

Bibliografia

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado. Núm. 174 Lunes 20 de julio de 2009 Sec. I. Pág. 60904.
2. CatSalut. Instrucció 05/2010. Utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica. http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/instruccions/instruccio_05_2010.pdf
3. Serradell J, Galle B. Prescribing for unlabeled indications. HMO Pract 1993;7:44-7.
4. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Ann Intern Med 2006;166:1021-6.
5. Agusti MA, Danés I, Aguilera C, Arnau JM. Estudio piloto de las características del uso compasivo de medicamentos en un hospital terciario. XIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Santander 28-30 Octubre 2004. Abstract 92; pág. 48.
6. Fernández Eroles AL, García Menéndez L, González López-Valcárcel B, Villares García C, Matilla Fernández B, Ciriza de los Ríos C, González Pérez P. Uso racional de los tratamientos compasivos en el control del gasto farmacéutico hospitalario. Rev Esp Econ Salud, 2006;5:45-56.
7. Riba N, Arnaiz JA, Castellà M, Manriquez M, Ribas J, Carné X. El uso compasivo de medicamentos en un hospital universitario. XIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Santander 28-30 Octubre 2004. Abstract 94; pág. 49.
8. Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. Med Clin (Barc) 2009;133:425-6.
9. Fugh-Berman, Melnick D. Off-label promotion, On-target sales. Plos medicine 2008;5:1432-5.
10. Hampton T. Experts weigh in on promotion, prescription of off-label drugs. JAMA 2007;297:683-4.
11. Hopkins Tanne J. Pfizer agrees to pay record fine of \$2.3 billion for promotion of off-label use of four drugs. BMJ 2009;339:b3657.
12. Kmietowicz Z. Eli Lilly pays record fines of \$1.4bn for promoting off-label use of olanzapine for common disorders. BMJ 2009;338:b217.
13. Grupo Génesis SEFH. Utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica. Procedimiento normalizado de trabajo. http://genesis.sefh.es/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borador_07_11_2009.pdf.

ANNEX II

Material suplementari de la publicació: Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch J A, Ferrer A, Gratacós L, Pérez A, Olmo M, Cano Marron S M, Valderrama A, Bonafont X, on Behalf of the Study Group on Off-Label Medicines Use. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1385-93. [Accedit el 6 de juliol de 2015] Disponible a: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-014-1746-2>

Therapeutic subgroups and medicines

| Therapeutic subgroup | N (%) | Medicines | N (%) | Indications N |
|--|-----------|--------------------|-----------|---------------|
| Monoclonal antibodies (L01XC) | 56 (24.1) | rituximab | 49 (21.1) | 21 |
| | | bevacizumab | 4 (1.7) | 4 |
| | | trastuzumab | 2 (0.8) | 2 |
| | | ofatumumab | 1 (0.4) | 1 |
| Other muscle relaxants, peripherally acting agents (M03AX) | 25 (10.8) | botulinum toxin | 25 (10.8) | 5 |
| Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors (L04AB) | 14 (6.0) | adalimumab | 9 (3.9) | 4 |
| | | certolizumab pegol | 2 (0.8) | 1 |
| | | infliximab | 2 (0.8) | 2 |
| | | etanercept | 1 (0.4) | 1 |
| Other systemic drugs for obstructive airway diseases (R03DX) | 14 (6.0) | omalizumab | 14 (6.0) | 5 |
| Immunoglobulins, normal human (J06BA) | 11 (4.7) | immunoglobulins | 11 (4.7) | 7 |
| Interleukin inhibitors (L04AC) | 10 (4.3) | anakinra | 7 (3.0) | 5 |
| | | basiliximab | 1 (0.4) | 1 |
| | | tocilizumab | 1 (0.4) | 1 |
| | | ustekinumab | 1 (0.4) | 1 |
| Selective immunosuppressants (L04AA) | 10 (4.3) | mycophenolic acid | 3 (1.3) | 3 |
| | | sirolimus | 3 (1.3) | 3 |
| | | eculizumab | 2 (0.8) | 1 |
| | | abatacept | 1 (0.4) | 1 |
| | | natalizumab | 1 (0.4) | 1 |
| Protein kinase inhibitors (L01XE) | 9 (3.9) | erlotinib | 3 (1.3) | 1 |
| | | sunitinib | 2 (0.8) | 2 |
| | | imatinib | 1 (0.4) | 1 |
| | | lapatinib | 1 (0.4) | 1 |
| | | pazopanib | 1 (0.4) | 1 |
| | | sorafenib | 1 (0.4) | 1 |
| Other immunosuppressants (L04AX) | 7 (3.0) | thalidomide | 6 (2.6) | 4 |
| | | lenalidomide | 1 (0.4) | 1 |
| Nucleosides and nucleotides excl. reverse transcriptase inhibitors (J05AB) | 6 (2.6) | cidifovir | 3 (1.3) | 1 |
| | | ganciclovir | 1 (0.4) | 1 |
| | | ribavirin | 1 (0.4) | 1 |
| | | valganciclovir | 1 (0.4) | 1 |
| Other antianemic preparations (B03XA) | 6 (2.6) | erythropoietin | 4 (1.7) | 1 |
| | | darbepoetin alfa | 2 (0.8) | 1 |
| Nitrogen mustard analogues (L01AA) | 5 (2.1) | bendamustine | 3 (1.3) | 3 |
| | | cyclophosphamide | 2 (0.8) | 2 |
| Other aminoglycosides (J01GB) | 5 (2.1) | tobramycin | 3 (1.3) | 2 |
| | | amikacin | 2 (0.8) | 2 |
| Drugs used in erectile dysfunction | 4 (1.7) | sildenafil | 4 (1.7) | 2 |

| | | | | |
|--|---------|------------------------|---------|---|
| (G04BE) | | | | |
| Other antihypertensives (C02KX) | 4 (1.7) | bosentan | 4 (1.7) | 3 |
| Other antineoplastic agents (L01XX) | 4 (1.7) | bortezomib | 2 (0.8) | 2 |
| | | irinotecan | 2 (0.8) | 2 |
| Other systemic hemostatics (B02BX) | 4 (1.7) | romiplostim | 4 (1.7) | 1 |
| Other drugs for treatment of tuberculosis (J04AK) | 4 (1.7) | ethambutol | 4 (1.7) | 1 |
| Bisphosphonates (M05BA) | 3 (1.3) | pamidronic acid | 3 (1.3) | 3 |
| Direct thrombin inhibitors (B01AE) | 3 (1.3) | dabigartran etexilate | 3 (1.3) | 2 |
| Electrolyte solutions (B05XA) | 3 (1.3) | potassium phosphate | 3 (1.3) | 1 |
| Pyrimidine analogues (L01BC) | 2 (0.8) | azacitidine | 1 (0.4) | 1 |
| | | capecitabine | 1 (0.4) | 1 |
| Antidotes (V03AB) | 2 (0.4) | thiosulfate | 1 (0.4) | 1 |
| Specific immunoglobulins (J06BB) | 2 (0.8) | palivizumab | 2 (0.8) | 1 |
| Interferons (L03AB) | 2 (0.8) | interferon alpha-2a | 1 (0.4) | 1 |
| | | peginterferon alpha-2a | 1 (0.4) | 1 |
| Other cytotoxic antibiotics (L01DC) | 2 (0.8) | mitomycin | 2 (0.8) | 2 |
| Other nervous system drugs (N07XX) | 2 (0.8) | amifampridine | 1 (0.4) | 1 |
| | | fampridine | 1 (0.4) | 1 |
| Vasopressin antagonists (C03XA) | 1 (0.4) | tolvaptan | 1 (0.4) | 1 |
| Second-generation cephalosporins (J01DC) | 1 (0.4) | cefuroxime | 1 (0.4) | 1 |
| Glucocorticoids (H02AB) | 1 (0.4) | triamcinolone | 1 (0.4) | 1 |
| Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (J05AF) | 1 (0.4) | adefovir dipivoxil | 1 (0.4) | 1 |
| Calcineurin inhibitors (L04AD) | 1 (0.4) | tacrolimus | 1 (0.4) | 1 |
| Other immunostimulants (L03AX) | 1 (0.4) | glatiramer acetate | 1 (0.4) | 1 |
| Other alkylating agents (L01AX) | 1 (0.4) | temozolomide | 1 (0.4) | 1 |
| Other antiepileptics (N03AX) | 1 (0.4) | lacosamide | 1 (0.4) | 1 |
| Other ophthalmologicals (S01XA) | 1 (0.4) | cyclosporine | 1 (0.4) | 1 |
| Polymyxins (J01XB) | 1 (0.4) | colistin | 1 (0.4) | 1 |
| Propulsives (A03FA) | 1 (0.4) | cisapride | 1 (0.4) | 1 |
| Bone morphogenetic proteins (M05BC) | 1 (0.4) | diboterminal alfa | 1 (0.4) | 1 |
| Taxans (L01CD) | 1 (0.4) | paclitaxel albumin | 1 (0.4) | 1 |

Level of evidence-based of used medicines in each indication

| Medicine | Indication | N (%) | Level of evidence | Ongoing clinical trial |
|----------------------------------|---|-----------|-------------------|------------------------|
| Rituximab | Complications of organ or tissue transplant, failure or rejection | 7 (3.0) | 4 | Phase III |
| | Pemphigus | 6 (2.6) | 4 | Phase III |
| | Myasthenia gravis | 4 (1.7) | 4 | Phase II |
| | Systemic lupus erythematosus (SLE) | 4 (1.7) | 2b | - |
| | Cryoglobulinemic purpura | 3 (1.3) | 2b | Phase II |
| | Lupus nephritis | 3 (1.3) | 2b | - |
| | Wegener granulomatosis | 3 (1.3) | 1b | Phase III |
| | Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis | 2 (0.8) | 4 | - |
| | Glomerulonephritis, membranous | 2 (0.8) | 4 | Phase III |
| | Idiopathic thrombocytopenic purpura | 2 (0.8) | 1b | Phase III |
| | Relapsing polychondritis | 2 (0.8) | 4 | - |
| | Glomerulonephritis, minimal change disease | 1 (0.4) | 2b | Phase III |
| | Graft-versus-host disease | 1 (0.4) | 2a | Phase II |
| | Lymphoproliferative disorder | 1 (0.4) | 2b | - |
| | Neuromyelitis optica | 1 (0.4) | 4 | Phase I |
| | Polymyositis | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Sarcoidosis | 1 (0.4) | 4 | Phase II |
| | Sjögren syndrome | 1 (0.4) | 2b | Phase II |
| | Systemic scleroderma | 1 (0.4) | 2b | Phase II |
| | Thrombocytopenia in SLE | 1 (0.4) | 4 | - |
| Waldenström macroglobulinaemia | 1 (0.4) | 2b | Phase II | |
| Subtotal | | 49 (21.1) | | |
| Botulinum toxin | Anal fissure | 13 (5.6) | 1a | Phase IV |
| | Esophageal achalasia | 8 (3.4) | 1a | - |
| | Generalized hyperhidrosis | 2 (0.8) | 1a | Phase IV |
| | Eyelid retraction | 1 (0.4) | 2b | Phase IV |
| | Myofascial pain | 1 (0.4) | 2b | Phase IV |
| | Subtotal | | 25 (10.8) | |
| Omalizumab | Chronic urticaria | 7 (3.0) | 2b | Phase III |
| | Food-induced anaphylaxis | 3 (1.3) | 4 | Phase II |
| | Cold-induced urticaria | 2 (0.8) | 4 | - |
| | Extrinsic allergic asthma | 1 (0.4) | 4 | Phase IV |
| | Nasal polyps | 1 (0.4) | 4 | Phase IV |
| | Subtotal | | 14 (6.0) | |
| Human unspecific immunoglobulins | Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis | 4 (1.7) | 4 | - |
| | Pemphigus | 2 (0.8) | 2b/4 ^a | - |
| | Cerebellar ataxia | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Myasthenia gravis | 1 (0.4) | 1b | - |
| | Opsoclonus-myoclonus syndrome | 1 (0.4) | 4 | - |

| | | | | |
|----------------------|---|----------|-----|-----------|
| | Stevens-Johnson syndrome | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Thrombocytopenia in SLE | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Subtotal | 11 (4.7) | | |
| Adalimumab | Hidradenitis suppurativa | 3 (1.3) | 2 b | Phase III |
| | Ulcerative colitis | 3 (1.3) | 1b | Phase III |
| | Chorioretinitis | 2 (0.8) | 4 | Phase III |
| | Pityriasis rubra pilaris | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Subtotal | 9(3.9) | | |
| Anakinra | Familial mediterranean fever | 3 (1.3) | 4 | - |
| | Erdheim-Chester disease | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Gout | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Juvenile arthritis | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Malignant histiocytosis | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Subtotal | 7(3.0) | | |
| Thalidomide | Discoid lupus erythematosus | 3 (1.3) | 4 | - |
| | Hereditary haemorrhagic telangiectasia | 1 (0.4) | 4 | Phase II |
| | Multiple myeloma | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Neuroblastoma | 1 (0.4) | 5 | - |
| | Subtotal | 6 (2.6) | | |
| Bevacizumab | Astrocytoma | 1 (0.4) | 4 | Phase II |
| | Breast cancer, 2nd line | 1 (0.4) | 1b | Phase III |
| | Glioblastoma | 1 (0.4) | 2b | Phase II |
| | Retinopathy of prematurity | 1 (0.4) | 2b | Phase III |
| | Subtotal | 4 (1.7) | | |
| Bosentan | Raynaud's syndrome | 2 (0.8) | 4 | - |
| | Thromboangiitis obliterans | 1 (0.4) | 4 | Phase II |
| | Upper extremity thrombosis | 1 (0.4) | 5 | - |
| | Subtotal | 4 (1.7) | | |
| Epoetin alpha | Anaemia secondary to hepatitis C treatment | 4 (1.7) | 1b | Phase IV |
| Ethambutol | Pulmonary tuberculosis ^b | 4 (1.7) | 1c | - |
| Romiplostim | Secondary thrombocytopenia | 4 (1.7) | 4 | Phase II |
| Sildenafil | Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases ^c | 3 (1.3) | 1a | Phase III |
| | Upper extremity thrombosis | 1 (0.4) | 4 | Phase III |
| | Subtotal | 4 (1.7) | | |
| Bendamustine | Chronic lymphocytic leukemia, 3rd line | 1 (0.4) | 4 | Phase IV |
| | Hodgkin lymphoma | 1 (0.4) | 4 | Phase II |
| | Multiple myeloma, 2nd line | 1 (0.4) | 2b | - |
| | Subtotal | 3 (1.3) | | |
| Cidofovir | Laryngeal papillomatosis | 3 (1.3) | 4 | Phase III |
| Dabigatran etexilate | Atrial fibrillation ^c | 2 (0.8) | 1b | Phase III |
| | Sneddon syndrome | 1 (0.4) | 5 | - |
| | Subtotal | 3 (1.3) | | |
| Erlotinib | Non-small-cell lung cancer, 1st line ^c | 3 (1.3) | 1a | Phase IV |
| Mycophenolic acid | Crohn disease | 1 (0.4) | 2b | - |
| | Neuromyelitis optica | 1 (0.4) | 4 | - |

| | | | | |
|---------------------|---|---------|----|-----------|
| | Polyarteritis nodosa | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Subtotal | 3 (1.3) | | |
| Pamidronate | Ankylosing spondylitis | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Chronic osteomyelitis | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Calciphylaxis | 1 (0.4) | 4 | . |
| | Subtotal | 3 (1.3) | | |
| Potassium phosphate | Hypophosphatemia ^d | 3 (1.3) | 5 | - |
| Sirolimus | Chordoma | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Lymphangiomyomatosis | 1 (0.4) | 1b | Phase II |
| | Venous/lymphatic malformation | 1 (0.4) | 4 | Phase II |
| | Subtotal | 3 (1.3) | | |
| Tobramycin | Bronchiectasis, <i>P. aeruginosa</i> infection | 2 (0.8) | 2b | - |
| | Pneumonia, <i>P. aeruginosa</i> infection | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Subtotal | 3 (1.3) | | |
| Amikacin | Bronchiectasis, <i>Mycobacterium abscessus</i> infection | 1 (0.4) | 4 | - |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> respiratory infection | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Subtotal | 2 (0.8) | | |
| Bortezomib | Complications of organ or tissue transplant, failure or rejection | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Multiple myeloma, 3rd line ^c | 1 (0.4) | 4 | Phase II |
| | Subtotal | 2 (0.8) | | |
| Certolizumab pegol | Crohn disease | 2 (0.8) | 1b | Phase IV |
| Cyclophosphamide | Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis | 1 (0.4) | 2c | - |
| | Neuromyelitis optica | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Subtotal | 2 (0.8) | | |
| Darbepoetin alpha | Anaemia secondary to hepatitis C treatment | 1 (0.4) | 1b | Phase IV |
| | Microangiopathic haemolytic anaemia | 1 (0.4) | 5 | - |
| | Subtotal | 2 (0.8) | | |
| Eculizumab | Haemolytic uremic syndrome | 2 (0.8) | 4 | Phase II |
| Infliximab | Hidradenitis suppurativa | 1 (0.4) | 2b | - |
| | Vogt-Koyanagi Syndrome | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Subtotal | 2 (0.8) | | |
| Irinotecan | Astrocytoma | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Glioblastoma | 1 (0.4) | 2b | - |
| | Subtotal | 2 (0.8) | | |
| Mytomicyn-C | Conjunctival neoplasia | 1 (0.4) | 4 | - |
| | Subglottic stenosis | 1 (0.4) | 4 | Phase III |
| | Subtotal | 2 (0.8) | | |
| Palivizumab | Respiratory syncycial virus infection | 2 (0.8) | 2a | - |
| Sodium thiosulphate | Calciphylaxis | 2 (0.8) | 4 | - |
| Sunitinib | Hemangiopericytoma | 1 (0.4) | 2b | - |
| | Thyroid cancer, medullary, metastatic, 3rd line | 1 (0.4) | 2b | Phase II |
| | Subtotal | 2 (0.8) | | |
| Trastuzumab | Breast cancer, metastatic ^c | 1 (0.4) | 2a | Phase III |
| | Lung cancer, metastatic | 1 (0.4) | 2b | - |
| | Subtotal | 2 (0.8) | | |

| | | | | |
|------------------------|---|---------|----|-----------|
| Abatacept | Haemolytic uremic syndrome | 1 | 5 | - |
| Adefovir dipivoxil | Hepatitis B virus infection ^b | 1 (0.4) | 1b | Phase III |
| Azacitidine | Myelodysplastic syndrome, low risk | 1 (0.4) | 2b | Phase II |
| Basiliximab | Complications of organ or tissue transplant, failure or rejection | 1 (0.4) | 1b | - |
| Capecitabine | Pancreas carcinoma, metastatic | 1 (0.4) | 4 | Phase II |
| Cefuroxime | Endophthalmitis | 1 (0.4) | 4 | - |
| Cyclosporine | Keratitis punctata | 1 (0.4) | 4 | - |
| Cisapride | Gastroparesis | 1 (0.4) | 2b | - |
| Colistimethate sodium | Bronchiectasis, <i>E.coli</i> infection, multiresistant | 1 (0.4) | 4 | - |
| 3,4-diaminopyridine | Myasthenia gravis | 1 (0.4) | 2b | Phase III |
| Dibotermine alpha | Femoral pseudoarthrosis | 1 (0.4) | 4 | - |
| Etanercept | Orbital pseudotumor | 1 (0.4) | 4 | - |
| Fampridine | Multiple sclerosis | 1 (0.4) | 1b | Phase II |
| Ganciclovir | Congenital cytomegalovirus infection ^b | 1 (0.4) | 4 | Phase III |
| Glatiramer acetate | Multiple sclerosis, advanced | 1 (0.4) | 4 | - |
| Imatinib | Erdheim-Chester disease | 1 (0.4) | 4 | - |
| Interferon alpha-2a | Erdheim-Chester disease | 1 (0.4) | 4 | - |
| Lacosamide | Status epilepticus | 1 (0.4) | 4 | - |
| Lapatinib | Breast cancer, metastatic ^c | 1 (0.4) | 2a | Phase III |
| Lenalidomide | Primary amyloidosis | 1 (0.4) | 4 | Phase III |
| Nab paclitaxel | Breast cancer, 1st line | 1 (0.4) | 2b | - |
| Natalizumab | Multiple sclerosis, advanced | 1 (0.4) | 4 | - |
| Ofatumumab | Autoimmune neuromuscular disorder | 1 (0.4) | 5 | - |
| Pazopanib | Thyroid cancer, follicular, metastatic | 1 (0.4) | 2b | Phase II |
| Peginterferon alpha-2a | Essential thrombocythemia | 1 (0.4) | 2b | Phase II |
| Ribavirin | Hepatitis E virus infection | 1 (0.4) | 4 | Phase II |
| Sorafenib | Thyroid cancer, medullary | 1 (0.4) | 2b | Phase II |
| Tacrolimus | Chronic urticaria | 1 (0.4) | 4 | - |
| Temozolomide | Neuroendocrine pancreatic cancer, metastatic | 1 (0.4) | 4 | Phase II |
| Tocilizumab | Relapsing polychondritis | 1 (0.4) | 4 | - |
| Tolvantan | Hyponatremia in liver disease | 1 (0.4) | 2b | Phase IV |
| Triamcinolone | Lumbosacral radiculopathy | 1 (0.4) | 4 | - |
| Ustekinumab | Crohn disease | 1 (0.4) | 2b | Phase III |
| Valganciclovir | Cytomegalovirus infection, treatment | 1 (0.4) | 5 | - |

^a Level 4 in one case with rituximab.

^b Children aged cases in which the drug was not approved.

^c Before its approval in that indication/condition.

^d Parenteral formulation administered orally.

Outcomes for the used medicines in each indication

| | Complete response N | Partial response N | Stabilization N | No response N | Total N |
|---|------------------------|-----------------------|--------------------|------------------|-----------------------|
| Rituximab | | | | | |
| Complications of organ or tissue transplant, failure or rejection | 3 | 2 | - | 2 | 7 |
| Pemphigus | 1 | 4 | | 1 | 6 |
| Myasthenia gravis | 2 | - | 1 | 1 | 4 |
| Systemic lupus erythematosus (SLE) | - | 2 | - | 2 | 4 |
| Cryoglobulinemic purpura | 2 (75.0) | 1 | - | - | 3 |
| Lupus nephritis | 1 | 1 | - | 1 | 3 |
| Wegener granulomatosis | - | 3 | - | - | 3 |
| Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis | - | 1 | - | 1 | 2 |
| Glomerulonephritis, membranous | - | 1 | - | 1 | 2 |
| Idiopathic thrombocytopenic purpura | | | | 2 | 2 |
| Relapsing polychondritis | - | - | - | 2 | 2 |
| Glomerulonephritis, minimal change disease | 1 | - | - | - | 1 |
| Graft-versus-host disease | - | 1 | - | - | 1 |
| Lymphoproliferative disorder | 1 | - | - | - | 1 |
| Neuromyelitis optica | - | 1 | - | - | 1 |
| Polymyositis | 1 | - | - | - | 1 |
| Polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating | - | 1 | - | - | 1 |
| Sarcoidosis | - | - | - | 1 | 1 |
| Sjögren syndrome | - | 1 | - | - | 1 |
| Systemic sclerodermia | - | - | 1 | - | 1 |
| Thrombocytopenia in SLE | 1 | | | | 1 |
| Waldenström macroglobulinaemia | - | 1 | - | - | 1 |
| Subtotal (%) | 13 (26.5) | 20 (40.8) | 2 (4.1) | 14 (28.6) | 49 (100) |
| Botulinum toxin | | | | | |
| Anal fissure | 6 | 4 | - | 3 | 13 |
| Esophageal achalasia | 6 | 1 | - | - | 7 ^a |
| Generalized hyperhidrosis | - | 1 | - | 1 | 2 |
| Eyelid retraction | 1 | - | - | - | 1 |
| Myofascial pain | - | 1 | - | - | 1 |
| Subtotal | 13 (54.2) | 7 (29.1) | - | 4 (16.7) | 24 (100) ^a |
| Omalizumab | | | | | |
| Chronic urticaria | 5 | 1 | - | 1 | 7 |
| Food-induced anaphylaxia | 2 | - | - | 1 | 3 |
| Cold-induced urticaria | - | 2 | - | - | 2 |
| Extrinsic allergic asthma | - | 1 | - | - | 1 |
| Nasal polyps | 1 | - | - | - | 1 |
| Subtotal (%) | 8 (57.1) | 4 (28.6) | - | 2 (14.3) | 14 (100) |

| | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------------|
| Unspecific human immunoglobulins | | | | | |
| Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis | - | 2 | - | 2 | 4 |
| Pemphigus | - | - | - | 2 | 2 |
| Cerebellar ataxia | - | 1 | - | - | 1 |
| Myasthenia gravis | - | 1 | - | - | 1 |
| Opsoclonus-myoclonus syndrome | - | 1 | - | - | 1 |
| Stevens-Johnson syndrome | - | 1 | - | - | 1 |
| Thrombocytopenia in SLE | - | - | - | 1 | 1 |
| Subtotal (%) | - | 6 (54.5) | - | 5 (45.5) | 11 (100) |
| Adalimumab | | | | | |
| Hidradenitis suppurativa | - | 2 | - | 1 | 3 |
| Ulcerative colitis | - | - | 1 | 2 | 3 |
| Chorioretinitis | - | 2 | - | - | 2 |
| Pityriasis rubra pilaris | - | - | - | 1 | 1 |
| Subtotal (%) | - | 4 (44.4) | 1 (11.2) | 4 (44.4) | 9 (100) |
| Anakinra | | | | | |
| Familial mediterranean fever | 2 | 1 | - | - | 3 |
| Erdheim-Chester disease | - | 1 | - | - | 1 |
| Gout | 1 | - | - | - | 1 |
| Juvenile arthritis | - | - | - | 1 | 1 |
| Malignant histiocytosis | - | 1 | - | - | 1 |
| Subtotal (%) | 3 (42.9) | 3 (42.9) | - | 1 (14.2) | 7 (100) |
| Thalidomide | | | | | |
| Discoid lupus erythematosus | 1 | 1 | - | 1 | 3 |
| Hereditary haemorrhagic telangiectasia | - | 1 | - | - | 1 |
| Multiple myeloma | - | 1 | - | - | 1 |
| Neuroblastoma | - | - | 1 | - | 1 |
| Subtotal (%) | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 6 (100) |
| Bevacizumab | | | | | |
| Astrocytoma | | | | | - ^a |
| Glioblastoma | | | | 1 | 1 |
| Breast cancer, 2nd line | | 1 | | | 1 |
| Retinopathy of prematurity | 1 | | | | 1 |
| Subtotal (%) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | | 1 (33.3) | 3 (100) |
| Bosentan | | | | | |
| Raynaud's syndrome | 1 | | | 1 | 2 |
| Thromboangiitis obliterans | | 1 | | | 1 |
| Upper extremity thrombosis | | | | 1 | 1 |
| Subtotal (%) | 1 (25.0) | 1 (25.0) | | 2 (50.0) | 4 (100) |
| Epoetin alfa | | | | | |
| Anaemia secondary to hepatitis C treatment | | 1 | 3 | | 4 |
| Ethambutol | | | | | |
| Pulmonary tuberculosis ^b | 3 | 1 | | | 4 |
| Romiplostim | | | | | |
| Secondary thrombocytopenia | | 2 | | 2 | 4 |
| Sildenafil | | | | | |

| | | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------------------|
| Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases ^c | | 3 | | | 3 |
| Upper extremity thrombosis | 1 | | | | 1 |
| Subtotal (%) | 1 (25.0) | 3 (75.0) | | | 4 (100) |
| Bendamustine | | | | | |
| Chronic lymphocytic leukemia, 3rd line | | | | 1 | 1 |
| Hodgkin lymphoma | | 1 | | | 1 |
| Multiple myeloma, 2nd line | | 1 | | | 1 |
| Subtotal (%) | | 2 | | 1 | 3 (100) |
| Cidofovir | | | | | |
| Laryngeal papillomatosis | 2 | | | 1 | 3 |
| Dabigatran etexilate | | | | | |
| Atrial fibrillation ^c | | 1 | 1 | | 2 |
| Sneddon syndrome | | 1 | | | 1 |
| Subtotal (%) | | 2 (66.7) | 1 (33.3) | | 3 (100) |
| Erlotinib | | | | | |
| Non-small-cell lung cancer, 1st line | | 2 | | 1 | 3 |
| Mycophenolic acid | | | | | |
| Crohn disease | | | | 1 | 1 |
| Neuromyelitis optica | | 1 | | | 1 |
| Polyarteritis nodosa | 1 | | | | 1 |
| Subtotal (%) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | | 1 (33.3) | 3 (100) |
| Pamidronate | | | | | |
| Ankylosing spondylitis | | 1 | | | 1 |
| Chronic osteomyelitis | | 1 | | | 1 |
| Calciophylaxis | 1 | | | | 1 |
| Subtotal (%) | 1 (33.3) | 2 (66.7) | | | 3 (100) |
| Potassium phosphate | | | | | |
| Hypophosphatemia ^d | 1 | 2 | | | 3 |
| Sirolimus | | | | | |
| Chordoma | | | | | - ^a |
| Lymphangiomyomatosis | 1 | | | | 1 |
| Venous/lymphatic malformation | 1 | | | | 1 |
| Subtotal (%) | 2 (100) | | | | 2 (100) ^a |
| Tobramycin | | | | | |
| Bronchiectasis, <i>P. aeruginosa</i> infection | 1 | 1 | | | 2 |
| Pneumonia, <i>P. aeruginosa</i> infection | 1 | | | | 1 |
| Subtotal (%) | 2 (66.7) | 1 (33.3) | | | 3 (100) |
| Amikacin | | | | | |
| Bronchiectasis, <i>Mycobacterium abscessus</i> infection | | | | 1 | 1 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> respiratory infection | | | | 1 | 1 |
| Subtotal (%) | | | | 2 (100) | 2 (100) |
| Bortezomib | | | | | |
| Complications of organ or tissue transplant, failure or rejection | | | | 1 | 1 |
| Multiple myeloma, 3rd line ^c | | | 1 | | 1 |

| | | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------------------|
| Subtotal (%) | | | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 2 (100) |
| Certolizumab pegol | | | | | |
| Crohn disease | | 1 | | 1 | 2 |
| Cyclophosphamide | | | | | |
| Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis | | | | 1 | 1 |
| Neuromyelitis optica | | | | 1 | 1 |
| Subtotal (%) | | | | 2 (100) | 2 (100) |
| Darbepoetin alpha | | | | | |
| Anaemia secondary to hepatitis C treatment | | | | 1 | 1 |
| Microangiopathic haemolytic anaemia | 1 | | | | 1 |
| Subtotal (%) | 1 (50.0) | | | 1 (50.0) | 2 (100) |
| Eculizumab | | | | | |
| Haemolytic uremic syndrome | 2 | | | | 2 |
| Infliximab | | | | | |
| Hidradenitis suppurativa | | | | 1 | 1 |
| Vogt-Koyanagi Syndrome | | | | 1 | 1 |
| Subtotal (%) | | | | 2 (100) | 2 (100) |
| Irinotecan | | | | | |
| Astrocytoma | | | | | - ^a |
| Glioblastoma | | | | 1 | 1 |
| Subtotal (%) | | | | 1 (100) | 1 (100) ^a |
| Mytomycin C | | | | | |
| Conjunctival neoplasia | 1 | | | | 1 |
| Subglottic stenosis | 1 | | | | 1 |
| Subtotal (%) | 2 (100) | | | | 2 (100) |
| Palivizumab | | | | | |
| Respiratory syncytial virus infection | 2 | | | | 2 |
| Sodium thiosulphate | | | | | |
| Calciophylaxis | 2 | | | | 2 |
| Sunitinib | | | | | |
| Hemangiopericytoma | | | | 1 | 1 |
| Thyroid cancer, medullary, metastatic, 3rd line | | | | 1 | 1 |
| Subtotal (%) | | | | 2 (100) | 2 (100) |
| Trastuzumab | | | | | |
| Breast cancer, metastatic ^c | | 1 | | | 1 |
| Lung cancer, metastatic | | | 1 | | 1 |
| Subtotal (%) | | 1 (50.0) | 1 (50.0) | | 2 (100) |
| Abatacept | | | | | |
| Haemolytic uremic syndrome | | | | 1 | 1 |
| Adefovir dipivoxil | | | | | |
| Hepatitis B virus infection ^b | 1 | | | | 1 |
| Azacitidine | | | | | |
| Myelodysplastic syndrome, low risk | | 1 | | | 1 |
| Basiliximab | | | | | |
| Complications of organ or tissue transplant, failure or rejection | | | | 1 | 1 |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| Capecitabine | | | | | |
| Pancreas carcinoma, metastatic | | | | 1 | 1 |
| Cefuroxime | | | | | |
| Endophthalmitis | 1 | | | | 1 |
| Cyclosporine | | | | | |
| Keratitis punctata | | | | 1 | 1 |
| Cisapride | | | | | |
| Gastroparesis | | 1 | | | 1 |
| Colistimethate sodium | | | | | |
| Bronchiectasis, <i>E. Coli</i> infection, multiresistant | 1 | | | | 1 |
| 3,4-diaminopyridine | | | | | |
| Myasthenia gravis | | 1 | | | 1 |
| Dibotermine alpha | | | | | |
| Femoral pseudoarthrosis | 1 | | | | 1 |
| Etanercept | | | | | |
| Orbital pseudotumor | | | | 1 | 1 |
| Fampridine | | | | | |
| Multiple sclerosis | | 1 | | | 1 |
| Ganciclovir | | | | | |
| Congenital cytomegalovirus infection ^b | | | | 1 | 1 |
| Glatiramer acetate | | | | | |
| Multiple sclerosis, advanced | | 1 | | | 1 |
| Imatinib | | | | | |
| Erdheim-Chester disease | | | | 1 | 1 |
| Interferon alpha-2a | | | | | |
| Erdheim-Chester disease | | 1 | | | 1 |
| Lacosamide | | | | | |
| Status epilepticus | 1 | | | | 1 |
| Lapatinib | | | | | |
| Breast cancer, metastatic ^c | | 1 | | | 1 |
| Lenalidomide | | | | | |
| Primary amyloidosis | | | | 1 | 1 |
| Nab paclitaxel | | | | | |
| Breast cancer, 1st line | | | 1 | | 1 |
| Natalizumab | | | | | |
| Multiple sclerosis, advanced | | 1 | | | 1 |
| Ofatumumab | | | | | |
| Autoimmune neuromuscular disorder | | 1 | | | 1 |
| Pazopanib | | | | | |
| Thyroid cancer, follicular, metastatic | | 1 | | | 1 |
| Peginterferon alpha-2a | | | | | |
| Essential thrombocythemia | 1 | | | | 1 |
| Ribavirin | | | | | |
| Hepatitis E virus infection | 1 | | | | 1 |
| Sorafenib | | | | | |
| Thyroid cancer, medullary | | 1 | | | 1 |

| | | | | | |
|--|---|---|--|---|---|
| Tacrolimus | | | | | |
| Chronic urticaria | 1 | | | | 1 |
| Temozolomide | | | | | |
| Neuroendocrine pancreatic cancer, metastatic | | | | 1 | 1 |
| Tocilizumab | | | | | |
| Relapsing polychondritis | | | | 1 | 1 |
| Tolvaptan | | | | | |
| Hyponatremia in liver disease | 1 | | | | 1 |
| Triamcinolone | | | | | |
| Lumbosacral radiculopathy | | 1 | | | 1 |
| Ustekinumab | | | | | |
| Crohn disease | | 1 | | | 1 |
| Valganciclovir | | | | | |
| Cytomegalovirus infection, treatment | 1 | | | | 1 |

^a One unknown response.

^b Children aged cases in which the drug was not approved.

^c Before its approval in that indication/condition.

^d Parenteral formulation administered orally.