

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA



ESTUDIO MULTICÉNTRICO SOBRE LA
EVALUACIÓN DE LOS USOS FUERA DE FICHA
TÉCNICA Y USOS COMPASIVOS DE
MEDICAMENTOS



TESIS DOCTORAL
AZUCENA MUÑOZ GARCIA

Málaga, 2016

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Azucena Muñoz García

 <http://orcid.org/0000-0001-5215-2821>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





D^a ENCARNACION BLANCO REINA, Doctora en Medicina y Cirugía,
adscrita al Area de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de
Medicina de la Universidad de Málaga

CERTIFICA

Que D. AZUCENA MUÑOZ GARCIA ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “**Estudio multicéntrico sobre la evaluación de los usos fuera de ficha técnica y usos compasivos de medicamentos**”, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a diez de noviembre dos mil quince.

Encarnación Blanco Reina



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A David, por todo y por tanto.

Darío y Gael, el centro de mi mundo.

A mis padres, los artífices de la persona que soy.

A mis hermanos, piezas fundamentales de mi vida.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría expresar mi agradecimiento a la Dra. Encarnación Blanco Reina, por la confianza depositada en mí desde el primer momento, habiendo hecho posible la realización de esta tesis doctoral, por su apoyo profesional y personal, por ser un ejemplo de superación constante, y por el cariño, la preocupación y la responsabilidad que me ha demostrado en todo momento.

Quiero agradecer sobre todo a mi familia el esfuerzo que supone comprender mis ausencias y falta de atención durante el desarrollo de este proyecto, por el apoyo y paciencia que me habéis brindado. Siento profundamente el tiempo que os he robado y he dejado de disfrutaros, ha sido, sin duda, la parte más difícil de este trabajo.

Tengo que mostrar mi agradecimiento a los colaboradores de este proyecto en cada centro, por permitirme la recogida de datos y dedicarme su tiempo para responder a mis preguntas:

Hospital Universitario Reina Sofía: Manuel Cárdenas

Hospital Universitario Puerta del Mar: Mónica Saldaña y M^ª Eugenia Rodríguez

Complejo Hospitalario Torrecárdenas: Inmaculada Alférez

Hospital Universitario Virgen de Valme: Ramón Morillo

Hospital Universitario Virgen de la Victoria: Begoña Muros e Isabel Moya

Hospital Costa del Sol: Jose Luis Moreno

Hospital Universitario Virgen de las Nieves: Meritxell Salazar



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

“Nada que se consiga sin pena y sin trabajo es verdaderamente valioso”.

Joseph Addison



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE GENERAL

	<u>página</u>
ÍNDICE DETALLADO	II
ÍNDICE DE TABLAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
I. INTRODUCCIÓN	1
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	61
III. METODOLOGÍA	63
IV. RESULTADOS	73
V. DISCUSIÓN	193
VI. CONCLUSIONES.	217
VII. BIBLIOGRAFÍA	219
ANEXOS	241

ÍNDICE DETALLADO

I. INTRODUCCIÓN

I.1. LA FICHA TÉCNICA

- I.1.1 Normativa que regula la Ficha Técnica
- I.1.2 Contenido de la Ficha Técnica
- I.1.3. Acceso a la Ficha Técnica
- I.1.4 Diccionario MedDRA

I.2. MEDICAMENTOS: DESARROLLO Y AUTORIZACIÓN

- I.2.1 Desarrollo científico de los medicamentos
- I.2.2 Autorización y registro de los medicamento
- I.2.3 Los Medicamentos Huérfanos

I.3. USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS

- I.3.1 Uso Compasivo y Agencia Europea del Medicamento
- I.3.2 Uso Compasivo en Estados Unidos
- I.3.3 Uso Compasivo vs Ensayo Clínico vs Uso Off-label

I.4. LOS USOS OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS

- I.4.1 Prevalencia de los usos off-label
- I.4.2 Áreas clínicas de mayor relevancia en usos off-label
 - I.4.2.1 Usos off-label en pediatría
 - I.4.2.2 Usos off-label en oncología
 - I.4.2.3 Usos off-label en enfermedades de base inmunológica
- I.4.3 Aspectos de seguridad de los usos off-label
- I.4.4 Medicina basada en la evidencia y usos off-label
- I.4.5 Aspectos éticos y legales de los usos off-label

I.5. EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

- I.5.1 Situación previa al Real Decreto 1015/2009
- I.5.2 Legislación actual: cambios en la gestión promovidos por el Real Decreto 1015/2009

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

II.2. HIPÓTESIS

II.3. OBJETIVOS

- II.3.1. Objetivo principal
- II.3.2. Objetivos secundarios

III. METODOLOGÍA

III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MARCO TEMPORAL

III.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

III.3. RECOGIDA DE DATOS

III.3.1 Prescripciones off-label

III.3.2 Usos compasivos

III.4. OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES

III.4.1 Datos sobre las solicitudes

III.4.2 Datos sobre los medicamentos

III.4.3 Nivel de Evidencia de las solicitudes off-label

III.4.4 Ensayos Clínicos en marcha

III.4.5 Variaciones en Ficha Técnica

III.4.6 Valoraciones específicas en los Usos Compasivos

III.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

III.5.1. Estadística Descriptiva

III.6. ASPECTOS LEGALES

III.7. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

IV. RESULTADOS

IV.1.- DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA)

IV.2.- EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA)

IV.3.- DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

IV.4.- EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

IV.5.- USOS FFT Y COMPASIVOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

IV.6.- DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO TORRECÁRDENAS (ALMERÍA)

IV.7.- EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL COMPLEJO HOSPITALARIO TORRECÁRDENAS (ALMERÍA)

IV.8.- DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA (MÁLAGA)

IV.9.- EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA (MÁLAGA)

IV.10.- DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE VALME (SEVILLA)

IV.11.- EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE VALME (SEVILLA)

IV.12.- DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR (CÁDIZ)

IV.13.- EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR (CÁDIZ)

IV.14.- EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL COSTA DEL SOL (MARBELLA)

IV.15.- RESULTADOS GLOBALES: USOS OFF-LABEL

IV.16.- RESULTADOS GLOBALES: USOS COMPASIVOS

V. DISCUSIÓN

V.1.- LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

V.2.- SOBRE LOS RESULTADOS DERIVADOS DE LA EVALUACIÓN DE LOS USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA

V.2.1.- Usos fuera de ficha técnica. Características generales

V.2.2.- Niveles de evidencia, Cambios en la evidencia y Ensayos Clínicos

V.2.3.- Sobre las Variaciones en Ficha Técnica

V.3.- SOBRE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LOS USOS COMPASIVOS

V.4.- VALORACIÓN Y AUTORIZACIÓN DE LAS SOLICITUDES: papel de las Administraciones y aspectos ético-legales de estos usos

VI. CONCLUSIONES

VII. BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

IV

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I: Resumen de los criterios empleados por el NICE.

Tabla II: Criterios seguidos por el CEBM para clasificar niveles de evidencia.

Tabla III: Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (HUVN Granada).

Tabla IV: Distribución de los usos FFT según grupos ATC (HUVN Granada).

Tabla V: Medicamentos con más de una indicación FFT (HUVN Granada).

Tabla VI: Indicaciones con más de un uso FFT (HUVN Granada).

Tabla VII: Nivel de evidencia de las solicitudes de usos FFT (HUVN Granada).

Tabla VIII: Resumen de solicitudes de usos off-label (HUVN Granada).

Tabla IX: Resumen de solicitudes de usos compasivos (HUVN Granada).

Tabla X. Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (HURS Córdoba).

Tabla XI. Distribución de los usos FFT según grupos ATC (HURS Córdoba).

Tabla XII. Medicamentos con más de una indicación FFT (HURS Córdoba).

Tabla XIII. Indicaciones con más de un uso FFT (HURS Córdoba).

Tabla XIV. Nivel de evidencia de las solicitudes de usos FFT (HURS Córdoba).

Tabla XV. Resumen de solicitudes de usos off-label (HURS Córdoba).

Tabla XVI. Resumen de solicitudes de usos compasivos (HURS Córdoba).

Tabla XVII. Resumen de las Características de los usos FFT en pacientes Pediátricos (HURS Córdoba).

Tabla XVIII. Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (CHT Almería).

- Tabla XIX.** Distribución de los usos FFT según grupos ATC (CHT Almería).
- Tabla XX.** Medicamentos con más de una indicación FFT (CHT Almería).
- Tabla XXI.** Indicaciones con más de un uso FFT (CHT Almería).
- Tabla XXII.** Nivel de evidencia de las solicitudes de usos FFT (CHT Almería).
- Tabla XXIII.** Resumen de solicitudes de usos off-label (CHT Almería).
- Tabla XXIV.** Resumen de solicitudes de usos compasivos (CHT Almería).
- Tabla XXV.** Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (HUVV Málaga).
- Tabla XXVI.** Distribución de los usos FFT según grupos ATC (HUVV Málaga).
- Tabla XXVII.** Medicamentos con más de una indicación FFT (HUVV Málaga).
- Tabla XXVIII.** Indicaciones con más de un uso FFT (HUVV Málaga).
- Tabla XXIX.** Nivel de evidencia de las solicitudes de usos FFT (HUVV Málaga).
- Tabla XXX.** Resumen de solicitudes de usos off-label (HUVV Málaga).
- Tabla XXXI.** Resumen de solicitudes de usos compasivos (HUVV Málaga).
- Tabla XXXII.** Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (HUVV Sevilla).
- Tabla XXXIII.** Distribución de los usos FFT según grupos ATC (HUVV Sevilla).
- Tabla XXXIV.** Medicamentos con más de una indicación FFT (HUVV Sevilla).
- Tabla XXXV.** Indicaciones con más de un uso FFT (HUVV Sevilla).
- Tabla XXXVI.** Nivel de evidencia de las solicitudes de usos FFT (HUVV Sevilla).
- Tabla XXXVII.** Resumen de solicitudes de usos off-label (HUVV Sevilla).
- Tabla XXXVIII.** Resumen de solicitudes de usos compasivos (HUVV Sevilla).

Tabla XXXIX. Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (HUPM Cádiz).

Tabla XL. Distribución de los usos FFT según grupos ATC (HUPM Cádiz).

Tabla XLI. Medicamentos con más de una indicación FFT (HUPM Cádiz).

Tabla XLII. Indicaciones con más de un uso FFT (HUPM Cádiz).

Tabla XLIII. Nivel de evidencia de las solicitudes de usos FFT (HUPM Cádiz).

Tabla XLIV. Resumen de solicitudes de usos off-label (HUPM Cádiz).

Tabla XLV. Resumen de solicitudes de usos compasivos (HUPM Cádiz).

Tabla XLVI. Resumen de solicitudes de usos compasivos (HCS Marbella).

Tabla XLVII. Distribución del nº de solicitudes, fármacos e indicaciones en los seis centros estudiados.

Tabla XLVIII. Nº de indicaciones por Servicio Clínico de cada Hospital.

Tabla XLIX. Distribución de los fármacos (N=101) entre las distintas categorías de la ATC.

Tabla L. Fármacos más prevalentes y nº de solicitudes para cada uno de ellos en cada Hospital.

Tabla LI. Fármacos con mayor nº de solicitudes, en orden decreciente, para cada centro participante.

Tabla LII. Medicamentos con más de una indicación off-label (n=44 fármacos).

Tabla LIII. Nivel de evidencia de los usos FFT de los fármacos más relevantes.

Tabla LIV. Listado de las nuevas indicaciones incluidas en ficha técnica.

Tabla LV. Medicamentos con más de una indicación off-label en pacientes pediátricos (n=10 fármacos).

Tabla LVI. Indicaciones pediátricas para las que se solicita más de un medicamento off-label.

Tabla LVII. Medicamentos solicitados como uso compasivo (n=30).

Tabla LVIII. Distribución de los distintos motivos de prescripciones Off-label en pacientes pediátricos.

Tabla LIX. Protocolos establecidos de usos Off-label en los distintos centros participantes.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases del desarrollo de medicamentos.

Figura 2. Porcentaje de utilización de los diversos modelos animales.

Figura 3. Esquema del desarrollo de los medicamentos.

Figura 4. Diferentes fases de los ensayos clínicos con medicamentos.

Figura 5. Número de medicamentos destinados a enfermedades raras en Europa con designación huérfana europea y autorización de comercialización europea.

Figura 6. Número de medicamentos destinados a enfermedades raras en Europa con autorización europea de comercialización, sin designación huérfana en Europa.

Figura 7. Nº global de solicitudes entre los distintos Servicios Clínicos (sin misoprostol).

Figura 8. Nº global de solicitudes entre los distintos Servicios Clínicos (con misoprostol).

Figura 9. Distribución del nº de solicitudes en función de los grupos ATC sin misoprostol.

Figura 10. Distribución del nº de solicitudes en función de los grupos ATC con misoprostol.

Figura 11. Nº de ensayos activos registrados en ClinicalTrials.gov para las indicaciones solicitadas.

Figura 12. Distribución de los fármacos (n=31) por categorías de la ATC.

Figura 13. Distribución del nº de solicitudes (n=74) entre los distintos grupos ATC

Figura 14. Tipos de Estudios que sustentan los usos off-label pediátricos.

Figura 15. Nº global de solicitudes de Uso Compasivo entre los distintos Servicios Clínicos.

Figura 16. Nº global de Indicaciones para Uso Compasivo entre los distintos Servicios Clínicos.

Figura 17. Distribución del nivel de evidencia en el total de solicitudes fuera de ficha técnica.

I. INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

I. INTRODUCCIÓN

La terapéutica farmacológica requiere un esfuerzo continuo para actualizar los conocimientos sobre los fármacos que se prescriben. Debido a que la mayoría de las consultas acaban con la indicación de algún medicamento, los clínicos necesitan disponer de fuentes oficiales de información, permanentemente actualizadas y accesibles, sobre las características de los medicamentos autorizados en su país.

Por otro lado, es necesario tener presente que ningún medicamento elaborado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin contar con la previa y preceptiva *autorización* de la Administración Sanitaria, ya provenga de la Comisión Europea, tras el pertinente dictamen científico de la *Agencia Europea de Medicamentos* (EMA) y atendiendo a los procedimientos comunitarios de autorización (en especial, a través del llamado procedimiento centralizado), o bien de las autoridades nacionales de los respectivos Estados miembros, como puede ser la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), en el marco de los conocidos como procedimientos descentralizados (procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimientos nacionales). Hoy, todos los Estados miembros de la Unión Europea disponen de una autoridad nacional del medicamento, con funciones similares en materia de evaluación, autorización y registro de medicamentos, siendo coordinadas todas ellas por la EMA, en el marco de un sistema administrativo integral¹.

Estas Agencias se ocupan de evaluar y controlar cada uno de los medicamentos que son puestos en el mercado. *Calidad, seguridad y eficacia* son los objetivos que guían el procedimiento de autorización, controlando, entre otros aspectos, que los medicamentos alcancen los requisitos de calidad establecidos; que los mismos resultan seguros, no produciendo, en condiciones normales de uso, efectos tóxicos o indeseables, desproporcionados al beneficio que procuran; que son eficaces en las indicaciones terapéuticas aprobadas; y, por último, aunque no

menos importante, que están correctamente identificados y acompañados de la información precisa para su utilización¹.

Precisamente, la solicitud de autorización de registro de una especialidad farmacéutica incluye una serie de documentos, entre los que se incluye la ficha técnica, que resume la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a la que se refiere².

I.1. LA FICHA TÉCNICA

La ficha técnica, también denominada resumen de las características del producto (Summary of Product Characteristics, SmPC), es el documento oficial de un medicamento destinado al profesional sanitario, aprobado y revisado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o la Agencia Europea de Medicamentos, que resume las características del producto y refleja las condiciones de uso autorizadas, sintetizando la información científica esencial para los profesionales sanitarios, de acuerdo con los estudios que avalan su autorización³.

La información de la ficha técnica debe ser congruente con los resultados de los estudios farmacológicos, clínicos y galénicos presentados en los documentos de registro y con el estado presente de los conocimientos científicos. Los textos contenidos en las fichas técnicas deben ser propuestos, y estar incluidos en el dossier que acompaña la solicitud de autorización por el titular de la autorización responsable de la puesta en el mercado del medicamento³.

Por tanto, un medicamento sólo debería utilizarse en las indicaciones terapéuticas recogidas en su ficha técnica. Esto hace necesaria su actualización con la información aportada por los estudios realizados tras su autorización, lo que puede suceder a través de modificaciones de la ficha técnica varias veces al año (o ninguna durante muchos años). A día de hoy, las Agencias tienen un papel muy limitado para actualizar las indicaciones una vez que el fármaco está en el mercado, circunscribiéndose en general su papel a modificaciones relacionadas

con problemas o nuevos datos de seguridad (por ejemplo incluyendo en las fichas restricciones de uso ante algún evento adverso). De modo q solo el fabricante puede solicitar la modificación de la ficha técnica⁴.

Todas las modificaciones que se realicen en la ficha deberán ser autorizadas por las Agencias reguladoras.

I.1.1 Normativa que regula la ficha técnica

A partir de la creación de la EMA, en el año 1995, la ficha técnica se convierte en un documento estándar en todos los países de la UE (Unión Europea), introduciendo nuevos apartados con respecto a los establecidos en la legislación española que existía hasta ese momento, el *Real Decreto 767/1993*, por el que se regulaba la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente⁵.

El Capítulo II de la *Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, establece como una garantía a exigir a los medicamentos la de información, considerando la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado como *documentos oficiales* que garantizan dicha información y que han de ser autorizados por la AEMPS. Esta pondrá la ficha técnica a disposición de los servicios de salud de las Comunidades Autónomas, de los colegios u organizaciones profesionales, de los médicos, odontólogos y farmacéuticos en ejercicio⁶.

Así mismo, el *Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente*⁷ establece como documentación necesaria para la autorización de un medicamento, la presentación de la ficha técnica aprobada, que deberá ajustarse en su contenido a lo previsto en el Anexo II de dicha norma.

Es oportuno recordar que la ficha técnica tiene implicaciones legales, tanto para la compañía farmacéutica como para el médico. De hecho, el uso de un

medicamento en indicaciones diferentes de las autorizadas puede tener consecuencias penales, una situación quizás menos frecuente en Europa, pero que supone un elevado porcentaje de las denuncias presentadas contra los médicos e incluso contra la industria farmacéutica en Estados Unidos.

I.1.2 Contenido de la ficha técnica

La información que debe contener la ficha técnica viene establecida en el Anexo II del *Real Decreto 1345/2007*⁷, mencionado anteriormente, y en el documento editado por la EMA “*A Guideline on Summary of Product Characteristics*”⁸. Consta de 10 epígrafes con una estructura fija que es estándar en todos los países de la UE.

Las tres primeras secciones están destinadas a proporcionar una correcta identificación del producto, la sexta contiene los datos farmacéuticos, y las cuatro últimas secciones la información administrativa, siendo las secciones cuatro y cinco las que aportan la información principal para una correcta prescripción del medicamento⁹.

1. Nombre del medicamento. Está formado por el nombre de fantasía (marca comercial) del producto, la concentración y la forma farmacéutica. En el caso de los medicamentos genéricos en lugar del nombre de fantasía se utiliza la Denominación Oficial Española (DOE), seguida del nombre del laboratorio titular, la concentración, la forma farmacéutica y las siglas EFG.

2. Composición cualitativa y cuantitativa. Especifica el principio activo (en DOE) así como la cantidad que contiene, expresada de diferente manera según la forma farmacéutica del medicamento, pudiendo ser por unidad de dosis, por unidad de volumen o por unidad de peso. También se hace una pequeña referencia a la composición cualitativa en excipientes (más detallados en la sección 6 de “Datos farmacéuticos”).

3. Forma farmacéutica. En este apartado se describe la forma galénica del medicamento (cápsulas, comprimidos, soluciones, ampollas, etc.), además de una descripción del aspecto del mismo (color, forma, marcas, etc.)

4. Datos Clínicos. Es quizá el apartado de mayor interés para el prescriptor, ya que indica las características clínicas de los pacientes que pueden recibir el medicamento en cuestión, y aquellas circunstancias que han de tenerse en cuenta para optimizar el balance beneficio-riesgo del medicamento. Incluye los siguientes apartados:

4.1 Indicaciones terapéuticas. Se especifican las indicaciones terapéuticas autorizadas por la AEMPS, que son las únicas aprobadas para utilizar el medicamento. En dicha indicación se define la enfermedad objetivo, distinguiendo entre indicación de tratamiento, de prevención (primaria o secundaria) o diagnóstica. Cuando procede, se define también la población diana y aquellas situaciones que se consideran relevantes en el empleo del medicamento y que no están reflejadas en otras partes del documento (por ejemplo medidas dietéticas asociadas, cambios en el estilo de vida o tratamientos concomitantes).

4.2 Posología y forma de administración. Se describe claramente la dosis a utilizar para cada vía de administración y para cada indicación, si hay más de una. También incluye, si así se requiere, recomendaciones para poblaciones especiales (pacientes pediátricos, con insuficiencia renal o hepática o personas de edad avanzada) e instrucciones (breves) sobre la administración correcta.

4.3 Contraindicaciones. Incluye las contraindicaciones absolutas, es decir, las circunstancias en las cuales no debe administrarse el medicamento por motivos de seguridad (enfermedades concomitantes, factores demográficos o predisposiciones genéticas), o por antecedentes de hipersensibilidad (al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. En este apartado se describen las contraindicaciones relativas, es decir, aquellas en las que se debe tener un cuidado especial si se administra el medicamento, así como las precauciones de uso consideradas importantes a tener en cuenta antes de utilizar el medicamento (circunstancias o grupos de pacientes en los que es esperable una reacción adversa o riesgos asociados al tratamiento) y las medidas que pueden tomarse en estos casos (reducción de dosis, interrupción del tratamiento o necesidad de control clínico). Se incluyen igualmente los riesgos asociados al inicio/interrupción del tratamiento, así como la descripción de síntomas o signos de una reacción adversa grave para su detección precoz.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. Se informa sobre las interacciones potencialmente relevantes desde el punto de vista clínico (farmacodinámicas y farmacocinéticas), tanto las que afectan al uso del propio fármaco como las que ejerce el fármaco sobre otros medicamentos, describiéndose sus efectos potenciales. Con cada interacción se incluyen recomendaciones, manifestaciones clínicas y/o niveles plasmáticos, parámetros de laboratorio y, si se conoce, el mecanismo de interacción.

4.6 Embarazo y lactancia. Incluye información sobre si puede usarse el medicamento en ambos estados (apoyada en datos de estudios en seres humanos si los hubiere o, más frecuentemente, en animales). Se dan recomendaciones sobre el uso en las distintas etapas de la gestación o en mujeres en edad fértil, así como acciones a tomar en caso de exposición accidental o inadvertida. Con respecto a la lactancia, informa si el medicamento o sus metabolitos se excretan en la leche y hace recomendaciones acerca de la continuación o no de la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria. Se valora el efecto potencial sobre la conducción (o actividades similares) a partir del perfil farmacodinámico del principio activo, las reacciones

adversas que produce o los resultados de estudios específicos. Se incluyen advertencias especiales o precauciones.

4.8 Reacciones adversas. Este apartado recoge la información sobre las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, estudios postautorización y notificaciones espontáneas atribuidas al medicamento, proporcionando una descripción general de aquellas más frecuentes y/o más graves y una tabla en la que están reflejadas las reacciones adversas por órganos y sistemas, clasificándolas según la frecuencia y la gravedad. Finalmente se incluyen las reacciones adversas generalmente atribuidas a otros medicamentos de su mismo grupo terapéutico o farmacológico.

4.9 Sobredosificación. Se describen los síntomas y signos agudos y las potenciales secuelas de las sobredosis documentadas así como el manejo/tratamiento recomendado.

5. Propiedades farmacológicas. Proporciona una descripción de las características farmacológicas del medicamento de acuerdo con las indicaciones terapéuticas aprobadas y su perfil de seguridad. Presenta tres apartados:

5.1 Propiedades farmacodinámicas. Incluye el subgrupo terapéutico o código ATC (clasificación Anatómica Terapéutica Química de la OMS) al que pertenece, así como el mecanismo de acción y sus efectos farmacodinámicos y, si procede, información resumida de los resultados del desarrollo clínico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas. Especifica los parámetros farmacocinéticos del medicamento (biodisponibilidad, aclaramiento plasmático, volumen de distribución, etc.) y proporciona, en caso necesario, datos sobre la influencia de determinadas características de los pacientes (edad, sexo, y otros) en dichos parámetros.

5.3 Datos preclínicos de seguridad. Se describen datos considerados de interés observados durante el desarrollo preclínico del medicamento, por ejemplo, datos en animales sin riesgo en seres humanos, dosis a las que

se observan efectos en los animales, o reacciones adversas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínicos.

6. Datos farmacéuticos. Detalla aquéllas características que, desde el punto de vista químico-farmacéutico, son relevantes para un correcto uso:

6.1 Lista de excipientes

6.2 Incompatibilidades

6.3 Período de validez

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

6.6 Instrucciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

7. Titular de la autorización de comercialización.

8. Número de la autorización de comercialización.

9. Fecha de la primera autorización/revocación de la autorización.

10. Fecha de revisión del texto.

En el caso de radiofármacos se incluyen otras dos secciones en la ficha técnica:

11. Dosimetría. Se detalla la dosimetría interna de la radiación absorbida por los distintos órganos.

12. Instrucciones para la preparación. Instrucciones detalladas para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación. También se debe detallar el tiempo máximo de almacenamiento durante el cual el radiofármaco mantiene las especificaciones.

I.1.3. Acceso a las fichas técnicas

Si bien, hasta hace relativamente poco tiempo, el acceso a las fichas técnicas era bastante complicado y engorroso, desde hace unos años la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha puesto a disposición de los profesionales sanitarios el acceso fácil y muy ágil a dicha información. Es interesante que sea conocida cuál es la ruta para poder consultar las fichas en caso de duda con el uso de cualquier medicamento o con las condiciones de su prescripción.

El procedimiento a seguir para la descarga de fichas técnicas es mediante el acceso a la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es>), a través de la pestaña de Medicamentos de Uso Humano, y una vez aquí entrar en CIMA (Centro de Información online de Medicamentos). A continuación, la búsqueda se puede hacer por principio activo, nombre del medicamento, código nacional o nombre del laboratorio titular de la autorización de comercialización (TAC). Una vez encontrada la especialidad farmacéutica deseada, es posible acceder a todos los datos de la misma, incluyendo ficha técnica y prospecto. Para los medicamentos de reciente comercialización es frecuente que nos conecte directamente con la ficha técnica disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.ema.europa.eu>).

Otra ruta de acceso es directamente a través de la web de la EMA: introduciendo el nombre del principio activo o del fármaco de interés en el buscador de medicamentos, podremos acceder a toda la información disponible, informes de evaluación, de autorización o denegación, de designación como Medicamento Huérfano, resumen del European Public Assessment Report (EPAR), y hacer un seguimiento del medicamento postcomercialización.

I.1.4. Diccionario MedDRA

La Terminología MedDRA (del inglés Medical Dictionary for Regulatory Activities) es la terminología médica internacional desarrollada bajo los auspicios de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de requisitos técnicos para

el registro de productos farmacéuticos de uso humano. Fue desarrollada como una terminología médica normalizada, rica en vocablos altamente específicos, con el fin de facilitar el intercambio de información regulatoria relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional^{10,11}.

En la redacción de las fichas técnicas autorizadas más recientemente, se están utilizando términos MedDRA, a fin de armonizar y unificar una terminología médica que pueda ser entendida universalmente para beneficio del conocimiento y de los pacientes. Esta terminología se ha incluido, fundamentalmente, en el apartado de reacciones adversas (4.8), en el que se codifica según este sistema la frecuencia de aparición de reacciones adversas, así como los órganos que se encuentran afectados³.

I.2. MEDICAMENTOS: DESARROLLO Y AUTORIZACION

I.2.1. Desarrollo científico de los medicamentos

La terapéutica farmacológica actual emplea productos y tecnologías de introducción relativamente reciente. A comienzos del siglo XV, y aun del siglo XX, la mayoría de los medicamentos eran remedios de origen natural, de estructura química y naturaleza desconocidas. El desarrollo de las ciencias químicas y de la fisiología en el siglo XIX no se acompañó de manera inmediata de grandes avances terapéuticos. En el primer tercio del siglo XX se introdujeron en terapéutica los primeros barbitúricos, los arsenicales y la insulina, pero no fue hasta los años cuarenta cuando comenzó la introducción masiva de nuevos fármacos que aportaban posibilidades de curación hasta entonces inimaginables, sobre todo en el campo de las enfermedades infecciosas. También a partir de este período se abrieron nuevas posibilidades en el tratamiento sintomático de cuadros agudos y de enfermedades crónicas. Para citar sólo algunos ejemplos, en 1936 se introducen las sulfamidas, en 1938 la fenitoína, en 1939 la petidina, en 1941 la penicilina, en 1943 los primeros derivados de la 4-aminoquinolina, en 1947 la estreptomina, en 1948 la clortetraciclina y el cloranfenicol, y en 1951 la isoniacida y la procainamida. Desde este momento el número de nuevos medicamentos para uso

terapéutico aumenta de manera espectacular. Hace 40 años las especialidades farmacéuticas no representaban ni el 25% de las ventas de medicamentos, mientras que en la actualidad constituyen la mayor parte de las ventas de productos farmacéuticos en las oficinas de farmacia, en detrimento de las fórmulas magistrales.

La rápida introducción de miles de nuevas moléculas en terapéutica coincidió con otra explosión, la de la demanda creciente de servicios sanitarios, manifestada en formas y cuantías muy diversas según los países. Este incremento del consumo ha sido a la vez consecuencia del desarrollo económico, la puesta en funcionamiento de sistemas de seguridad social y la presión de los fabricantes. Sin embargo, no ha sido uniforme en todo el mundo. En los países subdesarrollados, en donde los recursos económicos y humanos son escasos e insuficientes, a menudo no se dispone de los fármacos más necesarios, a la vez que no es raro encontrar medicamentos de utilidad terapéutica no demostrada o combinaciones irracionales.

Sin embargo, a pesar de las desigualdades, la contribución de los medicamentos a la salud global ha sido indiscutible. Pero matizando que no siempre existe una correlación entre mayor supervivencia y mejor calidad de vida, y las preferencias de los pacientes entre una y otra son variables. En los últimos años se ha concedido una importancia creciente a la medida de índices de calidad de vida y a su modificación con tratamientos farmacológicos. Por otra parte, cuando los ensayos clínicos realizados sobre una modalidad terapéutica determinada han incluido un número limitado de participantes, cuando los beneficios potenciales son limitados en términos absolutos -aunque puedan ser importantes en términos relativos- o cuando las poblaciones participantes en ensayos clínicos son heterogéneas, aumenta la probabilidad de cometer un error de tipo II, es decir de no identificar una diferencia real entre dos modalidades de tratamiento. En estos casos el metaanálisis, es decir el análisis de los datos agregados obtenidos en varios ensayos clínicos sobre un mismo fármaco -o grupo de fármacos- en una misma patología -o grupo de patologías con una base

fisiopatológica común-, puede dar una información extraordinariamente útil sobre la eficacia del tratamiento en cuestión¹².

Pero los medicamentos también pueden eventualmente ser la causa de las enfermedades. Se ha estimado que cerca del 30 % de todas las hospitalizaciones están relacionadas con el uso de medicamentos (enfermedades no tratadas, inadecuada selección del medicamento, reacciones adversas, incumplimiento, interacciones, uso de fármacos sin una indicación apropiada y sobredosis), situando sus costes entre las cinco primeras causas de morbilidad en el mundo desarrollado. Por otro lado, se conoce que aproximadamente el 4 % de las nuevas entidades químicas y biológicas que se introducen en el mercado deben ser retiradas después por el descubrimiento de reacciones adversas no conocidas o no bien cuantificadas durante el desarrollo clínico, proporción que ha ido en aumento durante los últimos años¹³.

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y costoso, cuyo objeto es demostrar en distintas fases, descubrimiento, preclínica y clínica, que el nuevo fármaco reúne los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos para su comercialización y administración al ser humano. Las fases de este proceso son por tanto: descubrimiento, preclínica, clínica, aprobación y registro y desarrollo químico-farmacéutico.

Fig 1.- Fases del Desarrollo de Medicamentos



Tomado de De Miguel y cols.¹⁴

Los estudios preclínicos, realizados en laboratorio (ya sea en animales o en cultivos de células), sirven sobre todo para demostrar la falta de efectos adversos, mientras que es en la fase clínica, que ya se realiza en humanos, cuando se enfatiza en probar la eficacia terapéutica.

A lo largo de la historia muchos medicamentos fueron descubiertos por azar. Así, sin conocer el origen de las dolencias o el efecto sobre el organismo de los remedios tradicionales ya se disponía de tratamientos eficaces para diversas patologías. Muchos de estos remedios tradicionales se basaban en productos naturales que, por el método del ensayo y error, habían logrado remediar un mal o enfermedad. Hoy en día sin embargo poco se deja al azar, y el descubrimiento de fármacos, así como su posterior desarrollo, se ha convertido en un proceso largo y complejo, muy estructurado y que además requiere un concienzudo diseño previo, que puede tener un abordaje biológico o químico.

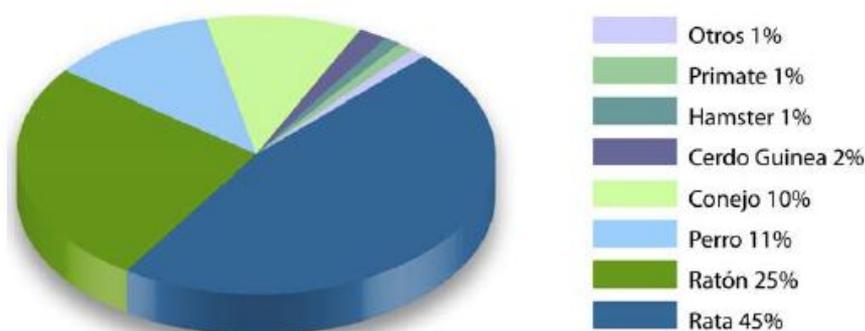
El **desarrollo químico-farmacéutico** consiste en la validación de una serie de procesos relacionados con la correcta fabricación del principio activo y del medicamento como producto acabado, así como en la realización de numerosos estudios que tienen en conjunto como finalidad caracterizar el medicamento y establecer los controles necesarios para garantizar la calidad de éste. Entre estos procesos se encuentran la caracterización del principio activo, síntesis química, métodos analíticos, estabilidad, especificaciones de sustancia, caracterización del medicamento, selección de la formulación clínica, fabricación y envase¹⁴. La premisa básica es identificar un compuesto líder que sirva como punto de partida para desarrollar masivamente moléculas relacionadas. Las posibilidades actuales han pasado de cierta serendipity al modelaje molecular, química combinatoria, genómica, proteómica, screenings de alto rendimiento y bioinformática, lo que enfoca el descubrimiento de nuevas moléculas hacia el llamado “diseño racional de fármacos”.

El **desarrollo preclínico** está constituido por el conjunto de estudios de eficacia y seguridad del principio activo que se deben realizar en sistemas biológicos diferentes al ser humano. El objeto de la fase preclínica es caracterizar la eficacia y seguridad del medicamento en animales o sistemas “in vitro”. Es requisito indispensable para obtener la autorización por parte de las entidades reguladoras previo a proceder al ensayo en humanos, presentar en un dossier toda la información preclínica obtenida. Comprende una fase inicial de selección de las nuevas moléculas candidatas, seguida de la investigación de su potencial acción farmacológica, y finalmente de la evaluación de su seguridad. La clave del éxito es que las moléculas candidatas posean ciertas propiedades favorables: actividad biológica y solubilidad adecuada, capacidad para atravesar barreras críticas, razonable estabilidad metabólica y seguridad en su administración.

Esta fase incluye estudios en organismos vivos (in vivo) y en células o tejidos (in vitro), y se centra fundamentalmente en estudios sobre farmacología y toxicología. Debe tenerse en cuenta, según la *Directiva 86/609/EEC* que siempre que haya una alternativa “in vitro” viable y validada que sustituya a un ensayo con animales, no se deberán utilizar éstos¹⁵. El valor predictivo de los ensayos, “in vivo” e “in vitro”, en la evaluación del riesgo de toxicidad para el hombre de nuevas moléculas depende de un diseño y elaboración correcto de la batería de ensayos así como de un análisis muy cuidadoso de la información obtenida primeramente “in vitro” y secundariamente “in vivo” y de su, también, correcta interpretación. Esta tendencia ha propiciado de forma extraordinaria el desarrollo de modelos “in vitro” alternativos a la experimentación animal para estudios de actividad farmacológica y toxicológica en las fases iniciales de desarrollo, lo que permite de manera eficaz reducir el número de posibles candidatos a fármacos. No obstante, no debe perderse de vista que los estudios in vitro son una simplificación de una realidad mucho más compleja, por eso la información proporcionada es limitada y debe manejarse con cautela. Por otro lado, los tejidos y cultivos de células humanas, sólo proporcionan una condición “ex vivo” aislada, que no es del todo representativa de la respuesta “in vivo” debido a que la acción del fármaco a menudo implica al metabolismo y la interacción entre diferentes tejidos. Por todo ello el uso de animales en las pruebas preclínicas es obligado, ya que datos

procedentes de los distintos modelos animales validados forman parte de la información contenida en el Dossier remitido a las autoridades regulatorias para la autorización del ensayo clínico. Además de los modelos tradicionalmente usados, roedores, cerdos, perros y primates no humanos, algunos de los cuales deben de ser necesariamente incluidos en las pruebas toxicológicas de validez regulatoria, existen otros modelos, vertebrados e invertebrados, cuya inclusión en el desarrollo no clínico debe de ser considerada¹⁴. El modelo animal que se emplea con mayor frecuencia siguen siendo los roedores, y en menor proporción, como es razonable, los primates (1%).

Fig 2.- Porcentaje de utilización de los diversos modelos animales



Tomado de De Miguel y cols¹⁴.

Las pruebas más importantes a nivel preclínico son los estudios de actividad biológica y farmacodinamia, los de farmacocinética y, fundamentalmente, los de toxicidad. Entre éstos se incluyen pruebas de dosis única y múltiples, tolerancia local, toxicología especial (inmunotoxicología), genotoxicidad, toxicología de la reproducción y el desarrollo, así como potencial carcinogénico.

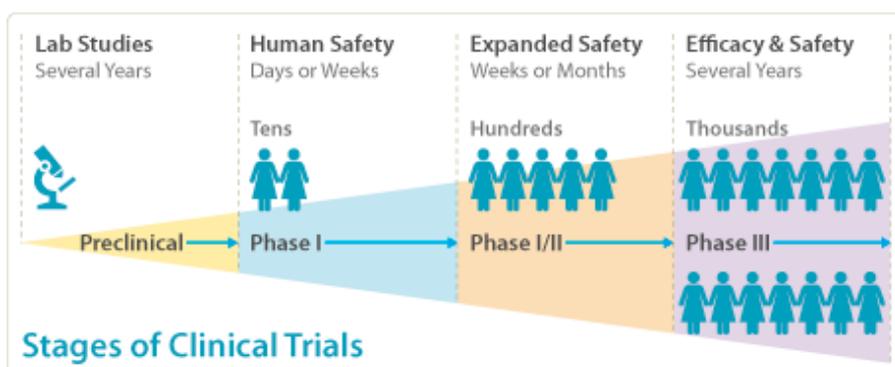
Es importante también tener en consideración el ámbito regulatorio y las guías que aplican, puesto que pueden diferir los requisitos regulatorios en Estados Unidos (FDA) y Europa (EMA). Por dicho motivo, e influida por la globalización de la industria farmacéutica, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)¹⁶, que abarca los territorios de EEUU, Europa y Japón, implantó una normalización

en el contenido de las solicitudes de autorización de fármacos, en cuanto a los requisitos de calidad, seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos. Estos requisitos y recomendaciones comunes vienen recogidos en una serie de Guías ICH.

El **desarrollo clínico** tiene como objetivos generales determinar la pauta de administración más adecuada, confirmar su eficacia en la enfermedad de interés y establecer la seguridad de su uso, determinando la naturaleza de los efectos adversos más frecuentes. Para ello, la investigación se realiza sobre seres humanos. El ensayo clínico aleatorizado constituye hoy la herramienta principal para generar evidencia. El punto esencial del mismo es la asignación, de manera aleatoria, de la intervención que se realiza, como forma de equilibrar entre los grupos los factores de confusión, incluyendo aquellos que nos sean desconocidos.

La Ley española de *Garantías y Uso Racional del Medicamento* define el ensayo clínico como toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia⁶. Las fases del ensayo clínico son cuatro, pudiéndose presentar resultados en el dossier de registro tras ensayos pivotaes de Fase III. Se resumen a continuación¹⁷.

Fig 3.- Esquema del desarrollo de los medicamentos



- **Ensayos Clínicos de fase I (Farmacología Humana):** Constituyen la primera administración del fármaco en seres humanos y pretenden recoger datos para evaluar si se debe continuar con los ensayos clínicos o no. No es despreciable el número de moléculas que detienen su desarrollo en esta fase o en la siguiente (aproximadamente, de cada cinco moléculas que llegan a probarse en seres humanos, solo una será comercializada). Los estudios fase I se realizan en voluntarios sanos (salvo en el caso de oncología o de otros tratamientos de elevada toxicidad), en unidades especializadas (Unidades de Fase I), autorizadas a tal efecto por la administración. Suelen estar ligadas a un hospital con UCI, o en contacto estrecho con el mismo. Requieren tener en la misma unidad todos los elementos necesarios para realizar una reanimación en caso de urgencia. Cada estudio fase I suele tener aproximadamente entre 8 y 36 sujetos y el total de la fase requiere entre 30 y 100 en función de los datos que se desean obtener. Para iniciar el experimento, se suelen utilizar los datos de dosis máximas toleradas en animales. Se comienza con un 1-2% de esta dosis y se va aumentando hasta un 10-16%, como máximo. Se procede con cautela, administrando una dosis única, en pocos pacientes (por ejemplo dos, cuatro u ocho) y, si no se observa toxicidad, se dobla la dosis en el siguiente grupo de pacientes y posteriormente, a medida que las dosis se acercan a la dosis máxima tolerada, los incrementos son de un 30-50%. Siempre que sea posible, es recomendable utilizar la aleatorización, el enmascaramiento y el placebo. En ensayos clínicos oncológicos fase I, se empieza con una dosis más alta, del 10% de la dosis letal 50 en animales. Los individuos (en este caso, son pacientes y no voluntarios sanos) se van incluyendo en grupos de 3. Si se produce toxicidad limitante de dosis (TLD) en un paciente, el grupo se amplía en 3 pacientes más. La dosis recomendada para la fase II será aquella que presente un 33% de incidencia de la TLD.

- **Ensayos Clínicos de fase II (Terapéuticos Exploratorios):** Suele tratarse de ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y con frecuencia también enmascarados. Los criterios de selección de los pacientes (habitualmente entre 100-400) suelen ser muy estrictos para maximizar la

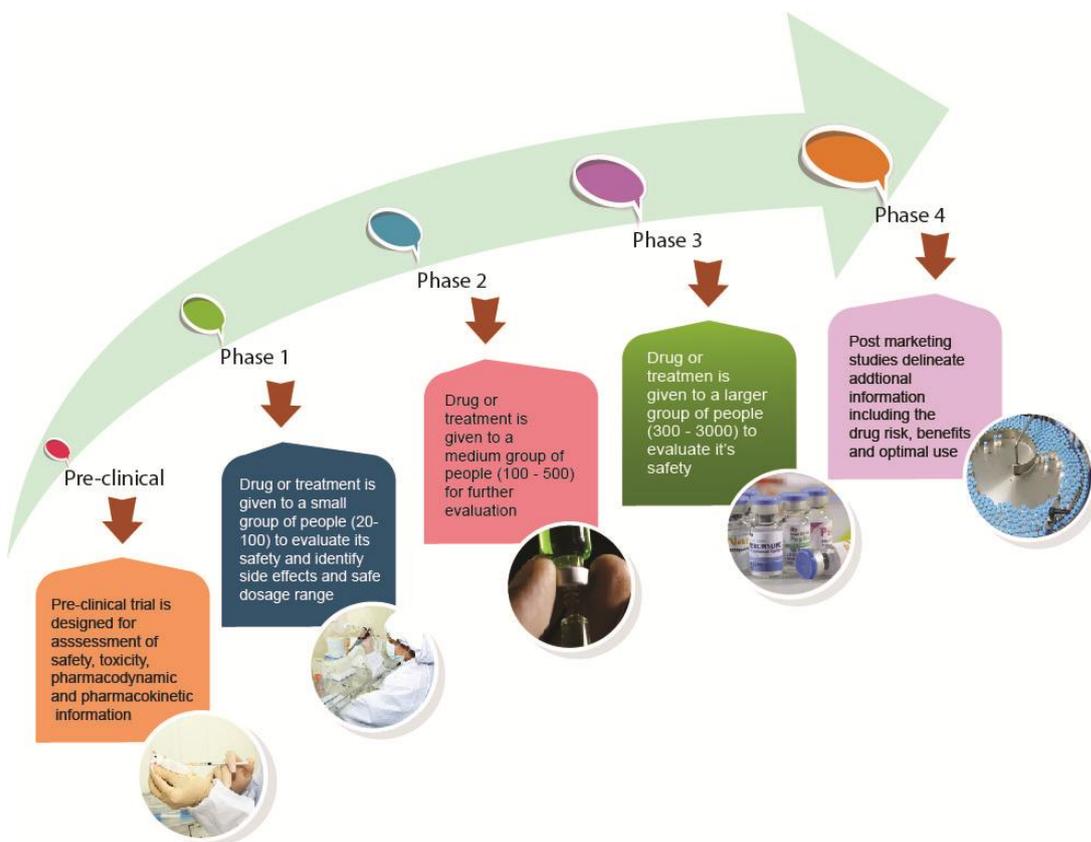
homogeneidad de la muestra. Es frecuente que estos estudios utilicen variables subrogadas o intermedias para obtener resultados más rápidos ya que interesa que tengan una duración corta. Algunos autores distinguen entre estudios IIa, o estudios piloto, no controlados y con poblaciones muy homogéneas (por ejemplo de un solo centro, o de pocos centros del mismo país); y estudios IIb aleatorizados, controlados y doble ciego, que se aproximan al concepto de “pivotal” (estudios para obtener la autorización del fármaco en una indicación) que es más cercano a la fase III de desarrollo y en el que los datos proceden de muchos más centros, en diversos países. Cuando la terapia es innovadora (por ejemplo, un nuevo mecanismo de acción) un estudio piloto fase II puede recibir el nombre de “*prueba de concepto*” En este caso, se pretende evaluar si la nueva terapia es efectiva y si merece la pena seguir adelante con la investigación (frecuente por ejemplo en el caso de ensayos sobre vacunas). Un tipo particular de ensayo fase II es el estudio de *búsqueda de dosis*, que tiene como objetivo evaluar la relación entre la dosis administrada y el efecto obtenido. Hay dos tipos: Estudios de titulación o dosis escalonadas (todos los pacientes comienzan por dosis bajas y va incrementándose la dosis hasta que se obtenga la respuesta óptima o aparezcan efectos adversos) y Estudios a dosis fijas (los pacientes son aleatorizados a diferentes grupos de tratamiento, en cada uno de los cuales se utiliza una dosis que permanece fija).

- Ensayos Clínicos de fase III (Terapéuticos Confirmatorios): cuyo objetivo es la evaluación de la eficacia de la nueva terapia comparándola con la práctica real estándar para ver si puede o debe reemplazarla. El tipo estándar es un ensayo aleatorizado, con grupo control (placebo o fármaco activo), y doble ciego, con un número elevado de sujetos y multicéntrico e internacional. Dependiendo de lo que se quiera demostrar, intervienen centenares o miles de pacientes procedentes de todo el mundo. Casi siempre, uno o varios de estos ensayos constituyen la base para solicitar la aprobación del fármaco a las autoridades competentes de los diversos países.

- Ensayos Clínicos de fase IV (Uso Terapéutico): Postcomercialización del fármaco. Suelen ser ensayos pragmáticos (buscan conocer la efectividad y, por ello, los criterios de selección de pacientes son laxos y pueden ser cumplidos por la mayoría de la población que recibiría el fármaco) a diferencia de los fase III, que suelen ser explicativos (centrados en medir la eficacia). Los ensayos abiertos, en los que se compara una nueva terapia con las habituales, con pacientes heterogéneos (práctica clínica real) y con variables económicas o mixtas (coste efectividad, coste utilidad), son cada vez más importantes, dada la relevancia que ha adquirido la farmacoeconomía.

No obstante, aunque un medicamento se haya comercializado, un ensayo con el mismo asociado a otro fármaco que cambie el perfil de toxicidad, o bien, en una indicación diferente, nos devolvería a una fase II o III para ese estudio concreto. Habría un solapamiento. Eso explica por qué, con frecuencia, nos encontramos ensayos fase II de productos ya comercializados, especialmente en oncología.

Fig 4.- Diferentes fases de los ensayos clínicos con medicamentos



Pero todo este proceso no siempre es exitoso, quedan obstáculos por superar entre el laboratorio y la investigación clínica, y entre ésta y la práctica clínica. Se ha descrito la existencia de dos valles: dos cuellos de botella en el continuo de la investigación de un nuevo medicamento y, por extensión, en toda la investigación orientada al paciente. En estos valles, la investigación falla, las moléculas se quedan, y los pacientes no pueden recibir aún los beneficios de las nuevas terapias o lo hacen con dificultad porque no se conocen datos en la población general. Para salvarlos, se habla de investigación *traslacional*, que trataría de llenar estos “gaps” de conocimiento en el continuum de la investigación biomédica. Se estima que tan solo una molécula de cada cinco mil estudiadas llega a comercializarse como fármaco. Pues bien, la mayoría de ellas, se quedan en el valle de la muerte, en el paso que media entre investigación básica y clínica, y no llegan a iniciar nunca ensayos en humanos o no pasan de los primeros voluntarios sanos. Algunas no inician nunca el recorrido clínico porque son claramente ineficaces o muy tóxicas, pero existen muchas otras en las que no está tan claro. Hay problemas que los modelos animales no son capaces de salvar. Como ejemplo el del anticuerpo monoclonal TGN1412, que provocó graves efectos adversos en seis voluntarios sanos (tormenta de citoquinas). Por otro lado, también es necesario que se distancien menos la eficacia de la efectividad y que los ensayos clínicos puedan mejorar en su validez externa. Para ello son necesarios más estudios en poblaciones especiales, como los niños, los ancianos, los pacientes con algún déficit de función renal o hepática, las comorbilidades, etc. Y por último, también resulta de interés actualmente el promover estudios y estrategias que finalmente mejoren la calidad de la prestación sanitaria y la salud de la población general¹⁷.

La investigación clínica con medicamentos, en el caso de los estudios experimentales, está fuertemente regulada desde hace años. La normativa vigente en esta materia es el *RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos*¹⁸. Otro referente básico a tener en cuenta es la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de*

*Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica*¹⁹, así como la *Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley 15/1999, de 13 de diciembre)*²⁰.

I.2.2. Autorización y Registro de los medicamentos

El medicamento no es cualquier producto de consumo, es un bien sanitario, objeto de intervención y control estatal durante todas las fases de su vida (investigación, fabricación, distribución, prescripción y dispensación).

Agencias del Medicamento

La FDA tiene el control exclusivo sobre las decisiones ejecutivas en relación con la aprobación de fármacos en los Estados Unidos. Sin embargo, en Europa, es posible tener un fármaco aprobado por vías diferentes. Esto se debe a que en la UE se puede solicitar la aprobación europea a través de la EMA o a través de las agencias nacionales (en el caso de España, la AEMPS). No obstante, desde noviembre de 2005, los nuevos fármacos destinados al tratamiento de determinadas enfermedades (infección por VIH, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas) así como los fármacos desarrollados por medio de procesos biotecnológicos y los que constituyen terapias avanzadas (génica y celular), deben ser aprobados por la EMA.

Todos los Estados miembros de la UE disponen de una autoridad nacional del medicamento, con funciones similares en materia de evaluación autorización y registro de medicamentos, siendo coordinadas todas ellas por la EMA, en el marco de un sistema administrativo integral, definible en términos de red²¹. Con ello se ha perseguido un doble objetivo: por un lado, eliminar las barreras aún existentes a la libre circulación de medicamentos dentro de la Unión Europea, o lo que es lo mismo: la consecución del llamado mercado único europeo también para el sector farmacéutico; y, por otro, asegurar el mas alto nivel de protección de la salud de la ciudadanía europea.

La EMA se erige en un centro coordinador e integrador de la labor que, en el campo de la evaluación y control de los medicamentos, llevan a cabo las diferentes autoridades nacionales de los respectivos Estados miembros (como la AIFA, en Italia, o la MHRA en Reino Unido), con el objetivo de propiciar una infraestructura que permita la adopción de criterios comunes a la hora de autorizar o no la comercialización de un medicamento. Aunque todas las agencias europeas, como organizaciones descentralizadas, tienen algunos puntos en común (han sido constituidas mediante un reglamento comunitario, poseen personalidad jurídica y disfrutan de autonomía organizativa y financiera), lo cierto es que éstas son muy diferentes entre sí.

La AEMPS se crea en 1997, como organismo autónomo dependiente del Ministerio de Sanidad, y se configura como Agencia Estatal en 2011, siendo responsable de llevar a cabo las actividades de evaluación, registro, autorización, inspección, vigilancia y control de medicamentos y productos sanitarios, cosméticos y de higiene personal. Dispone de dos comités de asesoramiento técnico y científico en materia de evaluación de medicamentos: el Comité de Medicamentos de Uso Humano y el Comité de Medicamentos Veterinarios.

Autorización de comercialización

Ningún medicamento fabricado industrialmente podrá ser puesto a la venta sin la pertinente autorización administrativa. A las solicitudes de autorización para la comercialización de un medicamento deberá acompañarse un expediente con información y documentos relativos a los resultados de las pruebas y ensayos clínicos realizados con el producto, es el denominado Dossier de registro. Es de interés señalar que, buscando garantizar el adecuado control de los nuevos medicamentos, se exige la renovación de la autorización de comercialización a los cinco años de haber sido concedida. Ratificada la misma, el periodo de validez será, normalmente, ilimitado; claro está, bajo una completa y detallada labor de farmacovigilancia. La autorización también podrá ser temporalmente suspendida o definitivamente revocada por la AEMPS, de oficio o a solicitud del titular de la autorización, así como modificada.

Deben tenerse en cuenta dos situaciones distintas: la *autorización condicional* de comercialización y las *autorizaciones concedidas en circunstancias especiales*. En determinadas categorías de medicamentos (los destinados al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales; aquellos otros reservados a situaciones de emergencia, en respuesta a amenazas para la salud pública; o los calificados como medicamentos huérfanos), para satisfacer necesidades médicas no cubiertas por el mercado (o por constituir un avance terapéutico sustancial respecto a tratamientos ya existentes) y siempre en interés de la salud pública, puede ser necesario (y conveniente) conceder autorizaciones de comercialización basadas en datos clínicos “menos completos de lo habitual”. Así, con el fin de fomentar y posibilitar la pronta llegada de estos medicamentos al mercado (a los pacientes), podrá acortarse el procedimiento de autorización en uno o dos años. Autorizaciones que lógicamente se ven sometidas a unas obligaciones de farmacovigilancia más intensas de lo habitual. Y su periodo de validez es de un año. Esta autorización condicional es un hecho diferente del las autorizaciones en condiciones especiales, como es el uso compasivo, algo que se tratará más adelante. La *evaluación acelerada*, por otro lado, reduce el tiempo de estudio de 210 a 150 días.

Procedimientos de Registro

El *procedimiento centralizado* europeo permite una importante “economía procedimental”, evitando el peregrinar de la industria farmacéutica Estado por Estado para conseguir la autorización de sus productos farmacéuticos. El medicamento se somete a un solo proceso de evaluación, con el consiguiente beneficio para la industria y la sociedad. Esto no sólo ayuda a la creación de un mercado interior de medicamentos, sino que redundará en la protección de la salud pública. El solicitante obtendrá así una autorización única para toda la Unión Europea, con los mismos derechos y obligaciones en todos los Estados Miembros. En este procedimiento, será la EMA la encargada de llevar a cabo toda la actividad instructora, a través del comité pertinente, The Committee for Medicinal Products

for Human Use (CHMP), en un plazo de 210 días. Es obligado para biotecnológicos y terapias avanzadas, además de para nuevos medicamentos con indicaciones para SIDA, cáncer, diabetes, trastornos neurodegenerativos, enfermedades autoinmunes, víricas, y los medicamentos designados como huérfanos.

Los *procedimientos descentralizados* son el Reconocimiento Mutuo y el Descentralizado. El primero de ellos se aplica a aquellos medicamentos ya autorizados en algún Estado Miembro. Cualquiera de estos Estados autorizantes podrá actuar como Estado miembro de referencia en el procedimiento que entable el titular del medicamento con objeto de solicitar una nueva autorización de su producto en otro Estado Miembro. El Estado de referencia procurará garantizar el acuerdo general y finalizar el procedimiento, informando de ello al solicitante. Si el medicamento no estuviese autorizado dentro de la Unión y ahora se pretende conseguir una autorización de comercialización en más de un Estado Miembro, nos encontramos ante el verdadero procedimiento descentralizado. En caso de falta de acuerdo entre los Estados concernidos, se pondrá en conocimiento del Grupo de Coordinación, y si sigue faltando acuerdo, se recurrirá a un arbitraje como procedimiento ya comunitario, que culminará con una decisión vinculante de la Comisión, y que aplica a todo los Estados Miembros implicados¹.

En los *procedimientos nacionales*, son los Estados miembros, a través de sus respectivas agencias nacionales, quienes otorgan o deniegan las autorizaciones de comercialización, de acuerdo a su ordenamiento jurídico interno, y para una comercialización dentro, exclusivamente, de sus propias fronteras. En España, la normativa interna que disciplina el procedimiento nacional de autorización de un medicamento se contiene en el *Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente*⁷.

I.2.3. Los Medicamentos Huérfanos

Un *medicamento huérfano* es aquel medicamento destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una *enfermedad rara o poco frecuente*. La

definición de medicamento huérfano está ligada irremediablemente al concepto que normativamente se acuñe de lo que es una enfermedad rara. Se entiende por enfermedad rara –en el ámbito de la Unión Europea– aquella que pone en peligro la vida, es muy debilitante o conlleva una incapacidad crónica, presentando una *prevalencia inferior a 5 personas por cada 10.000*. Podrá superarse esta cifra –y seguir encuadrándose tal enfermedad dentro de esta calificación– cuando no sea posible para un laboratorio farmacéutico recuperar a través de sus ventas en el territorio nacional los costes de desarrollo y distribución. Otro criterio necesario para la etiqueta de medicamento huérfano es que en la UE no haya ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento autorizado para la enfermedad. Si existe algún método, entonces el medicamento tiene que demostrar que proporciona un beneficio significativo a quienes padecen dicha afección.

Las enfermedades raras han sido declaradas un sector prioritario de acción comunitaria en el ámbito de la salud pública. Son enfermedades crónicas de gran complejidad etiológica y diagnóstica, la mayoría de origen genético, que se suelen manifestar en la niñez y que afectan a la autonomía personal de quienes las padecen, produciendo una dolorosa carga psico-social para los afectados y sus familiares, origen de problemas educativos, laborales y sociales. Carga que se agrava ante la dificultad de encontrar tratamientos adecuados.

Procedimiento de Designación

El Reglamento (CE) 141/2000 sobre medicamentos huérfanos²² crea un procedimiento comunitario «abierto y transparente» para designar los medicamentos huérfanos y establece incentivos para la investigación, el desarrollo y la comercialización de estos medicamentos, especialmente mediante la concesión de un derecho de exclusividad comercial de diez años de duración. Asimismo, se establece la posibilidad de conceder una exención, al menos parcial, de las tasas a la EMA. Por otro lado, antes de presentar una solicitud de autorización previa a la comercialización, el promotor de un medicamento huérfano podrá solicitar dictamen de la EMA sobre los diversos ensayos y pruebas que deban realizarse

para demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento, lo que se conoce como asesoría en la elaboración de protocolos.

El incentivo del período de exclusividad comercial antes mencionado podrá reducirse a seis años, si al finalizar el quinto se demuestra que el medicamento de que se trate ha dejado de cumplir los criterios recogidos en el Reglamento (CE) 141/2000 (por ejemplo, si se demuestra que la rentabilidad del producto es ya suficiente para no justificar el mantenimiento de la exclusividad comercial). Por otra parte, la citada exclusividad no impedirá la comercialización de un segundo medicamento cuando el titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano inicial dé su consentimiento al segundo solicitante o no pueda suministrar suficiente cantidad de dicho producto; o también cuando el promotor del segundo medicamento pueda demostrar que éste es más seguro, eficaz o clínicamente superior¹. En Estados Unidos, la exclusividad de mercado a un medicamento huérfano se está aplicando desde 1983, tras la aprobación de la *Orphan Drug Act*.

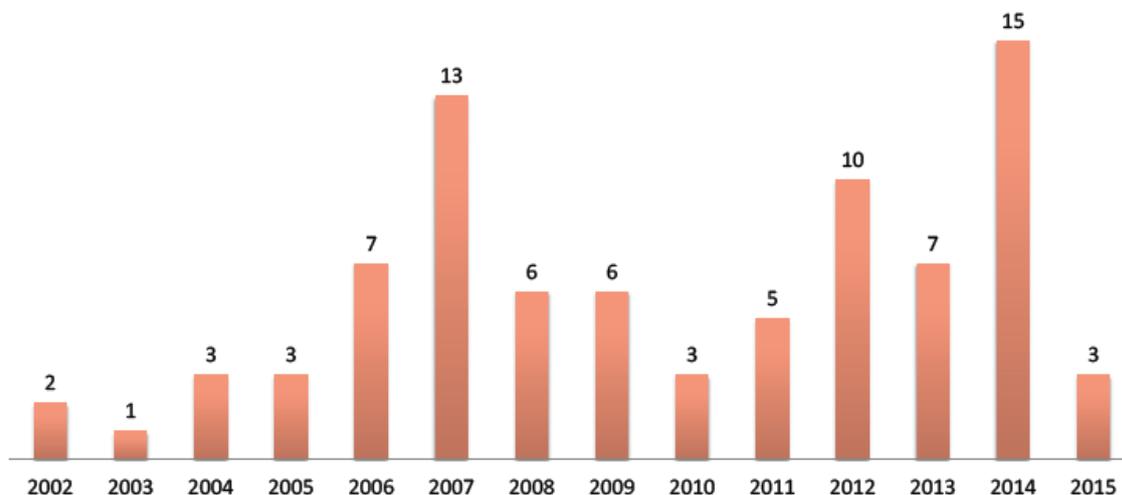
La designación huérfana, realizada por el *Comité de Medicamentos Huérfanos* (COMP, *Committee for Orphan Medicinal Products*), es posible en cualquier fase del desarrollo de un medicamento, siempre que se demuestre la justificación científica de la verosimilitud del producto en la indicación solicitada. La investigación puede ser preclínica o puede haber alcanzado la fase de ensayo clínico en seres humanos. Pero la designación huérfana, y su inclusión en el Registro de huérfanos, no indica ni garantiza la aprobación del uso del medicamento para la condición designada. Primero se necesitan satisfacer criterios de eficacia, seguridad y calidad para la concesión de la autorización de comercialización.

La autorización de comercialización de los medicamentos huérfanos se lleva a cabo por el CHMP siguiendo el procedimiento centralizado.

El número de designaciones ha sido muy elevado desde la publicación del Reglamento (1406), si bien no tanto el de designaciones con autorización de comercialización (85). Por otro lado, se trata de un Registro vivo, en el que también se retiran fármacos de la lista. En las siguientes figuras se representan el

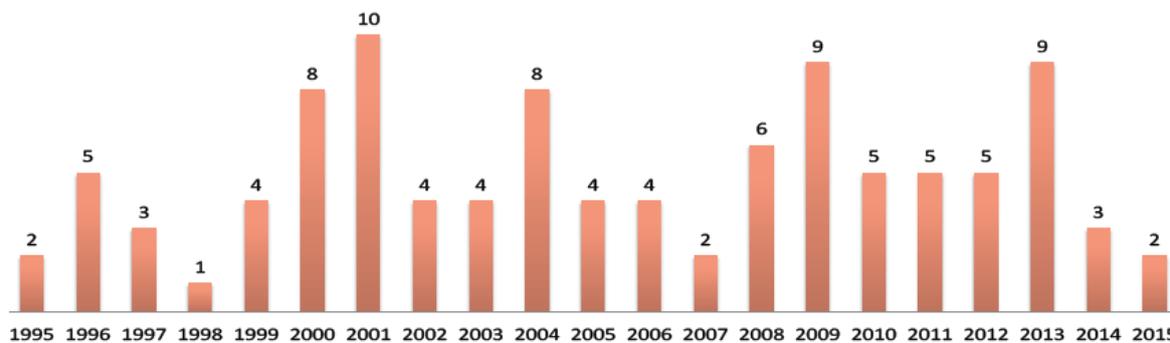
número de medicamentos destinados a enfermedades raras en Europa, autorizados para su comercialización, y que cuentan o no con la designación huérfana.

Fig 5.- Número de medicamentos destinados a enfermedades raras en Europa con designación huérfana europea y autorización de comercialización europea.



Tomado de Orphanet Report Series- List of medicinal products for rare diseases in Europe. Julio 2015²³

Fig 6.- Número de medicamentos destinados a enfermedades raras en Europa con autorización de comercialización europea, sin designación huérfana en Europa.



Tomado de Orphanet Report Series- List of medicinal products for rare diseases in Europe. Julio 2015²³

Aunque estos medicamentos estén destinados a enfermedades raras, puede que no hayan conseguido la designación correspondiente, o que dicha designación haya sido retirada o eliminada.

Sin embargo, estos medicamentos, una vez designados, con autorización de comercialización e incluso con evaluación positiva de un beneficio significativo, podrán estar accesibles en algunos países europeos, pero no necesariamente en todos. En realidad, la accesibilidad de un medicamento huérfano concreto en un determinado país depende de la estrategia del laboratorio y de la decisión tomada por parte de las autoridades sanitarias nacionales respecto al reembolso. Y es que aunque la designación del medicamento huérfano, el protocolo de asistencia y la autorización de comercialización pertenecen a procedimientos centralizados, la evaluación del valor terapéutico, precio y reembolso de estos productos innovadores es competencia de los Estados Miembros, y cada uno negocia el precio por separado con la compañía farmacéutica (consecuencia de que las competencias en materia de prestación farmacéutica no se hayan comunitarizado).

Por lo tanto, aún queda mucho camino por recorrer para facilitar el acceso de los pacientes a los medicamentos huérfanos: los excesivamente largos períodos de espera, las diferencias mencionadas entre los diversos sistemas de reembolso, la en ocasiones escasa experiencia prescriptiva de los médicos en este ámbito, la diferencia de precios según el país en cuestión (del 25% al 70%); o que éstos sólo se puedan adquirir, con carácter general, en el ámbito hospitalario. Son sólo algunas de las cuestiones que se pueden reseñar. Aunque, sin duda, el principal problema en esta materia continúa siendo el de la prestación farmacéutica¹. De hecho, las conclusiones de la Declaración de EURORDIS (Rare Diseases in Europe) indican que aunque el Reglamento sobre Medicamentos Huérfanos ha estimulado la investigación y desarrollo de productos y medicamentos huérfanos en la UE, todavía sigue siendo un asunto pendiente y prioritario el acceso igualitario y en el tiempo apropiado a los Medicamentos huérfanos aprobados para los pacientes de enfermedades raras, y que el acceso efectivo al mercado y utilización varía mucho entre y dentro de los Estados miembros²⁴.

I.3. USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS

El tiempo necesario para que las agencias reguladoras evalúen la relación beneficio-riesgo de un medicamento nuevo, y éste pueda ser autorizado o registrado con las garantías para el ciudadano y para la salud requeridas por la ley, ha venido acortándose sensiblemente, pero aún puede contribuir a que medicamentos prometedores al final de la fase de investigación clínica y con capacidad potencial para solucionar problemas sanitarios graves, tarden en estar accesibles para los pacientes. En determinados casos, y ante el beneficio potencial, se justifica empezar a utilizarlos antes de haber solucionado todas las incertidumbres que se van planteando durante el proceso sistemático de evaluación para el registro²⁵. Esta situación de acceso a medicamentos en investigación ha sido tradicionalmente denominada uso compasivo.

No obstante, este término es fruto de una mala traducción –pues no se exige compasión– del inglés *compassionate exemption*. Al hablar de uso compasivo no nos referimos a un tratamiento altruista, paliativo o placebo, sino a la utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de medicamentos en investigación.

Mientras que en un ensayo clínico confluyen una pluralidad de intereses (los del promotor, los del investigador, los de los sujetos del ensayo y también los de la sociedad en su conjunto), pues se está determinando la seguridad y/o eficacia de un medicamento en investigación, aquí de lo que se trata es de procurar el único remedio posible existente a un paciente que no dispone de ninguna otra terapia. Es por ello que no se contemplan previsiones normativas específicas para aquellos casos en los que los pacientes que se vayan a beneficiar del uso compasivo sean menores de edad o adultos incapacitados, como sucede en el ámbito de los ensayos clínicos. No se contemplan cautelas específicas porque, por definición, el uso compasivo lo que busca es el bien del paciente, un beneficio terapéutico.

El médico será responsable de ese tratamiento en igual medida que en los supuestos ordinarios de prescripción. El director del centro también ha de prestar

su conformidad al tratamiento. Y en último término, como se desarrollará más adelante, la AEMPS.

I.3.1. Uso Compasivo y Agencia Europea del Medicamento

El término "uso compasivo" está definido en el apartado 2 del artículo 83 del *Reglamento (CE) No. 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea*²⁶ como *"la dispensación, por motivos compasivos, de un medicamento perteneciente a las categorías mencionadas en los apartados 1 y 2 del artículo 3, a un grupo de pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitadora o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización con arreglo al artículo 6, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos"*.

Los objetivos del citado artículo 83 fueron:

- Facilitar y mejorar el acceso a los Programas de uso Compasivo de los pacientes de la UE
- Favorecer un enfoque común en relación con las condiciones de uso, las condiciones de distribución y los pacientes destinatarios del uso compasivo de medicamentos nuevos no autorizados
- Aumentar la transparencia entre los Estados Miembros en términos de disponibilidad del medicamento.

Este marco de reglamentación fue concebido por los legisladores europeos en 2004. Hasta entonces, Francia e Italia eran los dos únicos países europeos con programas de uso compasivo incorporados en su legislación nacional. No obstante, el marco europeo no incluía ninguna reglamentación obligatoria del procedimiento que deben seguir los países para introducir y ejecutar sus propios programas de uso compasivo. Existe una directriz no vinculante del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), el comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos

(EMA)²⁷. Los Estados Miembros deben notificar a la EMA cuándo hacen uso de la disposición relativa al uso compasivo estipulada en este *Reglamento*²⁶. El CHMP, previa consulta con el fabricante o solicitante, puede emitir su opinión sobre las condiciones de uso y distribución y sobre los pacientes beneficiarios del uso compasivo en una determinada indicación terapéutica. Dicha opinión se actualizaría de forma periódica.

En enero de 2010, el CHMP publicó sus primeras opiniones acerca de dos programas de uso compasivo en la Unión Europea. La primera opinión estaba relacionada con el uso compasivo de oseltamivir intravenoso (*Tamiflu*®), notificado a la EMA por Finlandia²⁸. El CHMP también publicó un informe de evaluación sobre el uso compasivo de este producto farmacéutico. La segunda opinión, que fue notificada por Suecia y publicada por el CHMP, se refería al uso compasivo de zanamivir intravenoso²⁹.

Debido por tanto al carácter no vinculante del Reglamento Europeo y la directriz del CHMP, compete a cada Estado Miembro la decisión de adoptar sus propios procedimientos jurídicos nacionales correspondientes para la introducción y ejecución de programas de uso compasivo. Alemania introdujo su propia reglamentación en julio de 2010 instaurando un procedimiento rápido y eficaz para establecer programas de uso compasivo. Otros países europeos, como España, Noruega y los Países Bajos, también han establecido reglamentaciones nacionales³⁰. Pero, según se ha evaluado por ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network), la interpretación del uso compasivo no se hace de la misma manera en todos los países³¹.

Las condiciones rigurosas que se establecen en las normas de procedimiento nacionales significan que el uso de fármacos que todavía no han sido autorizados seguirá siendo la excepción. Se preveía que tan solo unos pocos casos nacionales cumplirían estas condiciones en un año, pero en tales casos las nuevas reglamentaciones ahorrarían un tiempo valioso a los pacientes que se han quedado sin opciones de tratamiento.

A propósito de la Hepatitis C Crónica:

Aunque el uso compasivo, como hemos mencionado, queda como una competencia estrictamente nacional, el *Reglamento (CE) nº 726/2004* permite que en determinadas situaciones se busque un enfoque común en los Estados Miembros en materia de criterios y condiciones para el uso compasivo de nuevos medicamentos antes de su autorización. En este contexto, y más recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha evaluado otros programas de acceso mediante uso compasivo para nuevos medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC): sofosbuvir, daclatasvir y ledipasvir/sofosbuvir. Estas opiniones se encuentran disponibles en la web de a EMA, y han servido como base de las recomendaciones que al respecto publicó la AEMPS³².

En la actualidad, existe un buen número de nuevos medicamentos para la HCC que se encuentran en fase de desarrollo y/o que ya han sido presentados para la autorización. Todos ellos recibirán, probablemente, una indicación general para el tratamiento de la hepatitis C en combinación con otros agentes, por lo que las posibilidades de tratamiento pueden ser múltiples y con diferente nivel de conocimiento de cada una de ellas. La primera opinión positiva ha sido la de sofosbuvir (noviembre 2014) pero se esperarían más en los siguientes meses. Ello hace recomendable un abordaje por situación clínica más que por medicamento individual³¹.

La opinión positiva del CHMP no supone la autorización automática del medicamento, ya que ésta llega entre dos y tres meses más tarde por parte de la Comisión Europea y, a su vez, esta autorización abre la puerta para que los países tomen sus propias decisiones sobre precio y financiación del medicamento. Por lo que el acceso a los medicamentos durante todo este tiempo se maneja dentro del Programa de Uso Compasivo. Por ejemplo, en este caso, y durante el año 2014, la priorización de los tratamientos se estableció para aquellos pacientes que carecieran de un alternativa de tratamiento comercializada y que tuviesen signos de gravedad (en lista de espera para trasplante hepático y requiriesen tratamiento para prevenir la reinfección del injerto con el virus de la hepatitis C; trasplantados

y con una recurrencia agresiva de la infección que resulta en empeoramiento progresivo de la enfermedad hepática y presenten alto riesgo de descompensación o muerte dentro de los 12 meses siguientes si no reciben tratamiento; y cirróticos (incluidos también aquellos trasplantados hepáticos) con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes)³². Como era previsible, el número de medicamentos para este proceso se ha ido incrementando en los meses siguientes.

I.3.2. Uso Compasivo en Estados Unidos

En Estados Unidos, el acceso expandido (también llamado uso compasivo) proporciona igualmente a los pacientes con enfermedades graves una vía de acceso a medicamentos en investigación. La FDA (*Food & Drug Administration*) establece tres categorías³³:

- Acceso expandido para pacientes individuales, que incluye el uso para emergencias.
- Acceso expandido para poblaciones de pacientes de tamaño intermedio o pequeños grupos
- Acceso expandido para un tratamiento generalizado o más global

Para cada categoría pueden usarse dos tipos de solicitudes: una solicitud de nuevo IND (*Investigational New Drug*) o bien un PROTOCOLO de tratamiento (*protocol of treatment plan*), que se presenta como enmienda del protocolo de un IND ya existente. De este modo, las posibilidades para un paciente son: *Individual Patient Expanded Access IND* (también denominado como *Single Patient IND*) e *Individual Patient Expanded Access Protocol* (o *Single Patient Protocol*), al que pueden ir siguiendo otros pacientes. De forma paralela, también existen para paciente individual los subtipos de la situación considerada como emergencia: *Emergency IND* y *Emergency Protocol*. La diferencia estriba en que la circunstancia clínica requiere que el paciente sea tratado antes de gestionarlo todo de forma estándar (por escrito). En estos casos la solicitud se hace por un medio de comunicación rápido, teléfono o vía electrónica, y el tratamiento puede comenzar

inmediatamente tras la autorización de la FDA. De forma paralela, las solicitudes para pequeños grupos y para población más general, siguen este mismo esquema, con la diferencia de que en este último caso el producto en investigación debe estar en fase de desarrollo para comercialización (en los casos de *Single Patient* el medicamento puede estar o no en desarrollo)³³.

Para el uso de un medicamento en investigación la ley federal requiere del dictamen favorable de un Comité de Ética (IRB, Institutional Review Board), que trabaja para proteger a las personas y que debe valorar que los riesgos son razonables teniendo en cuenta los beneficios potenciales. Para que el paciente comprenda bien los riesgos debe haber una hoja de información al paciente con consentimiento informado.

I.3.3. Uso Compasivo vs Ensayo Clínico vs Uso Off-label

Es importante que el Uso Compasivo no se confunda con los Ensayos Clínicos ni con los Usos Off-Label. Conviene recordar asimismo que el uso compasivo sería el equivalente a los Programas de Acceso Expandido, que tuvieron su origen en EEUU con el acceso precoz a los primeros fármacos antirretrovirales, un logro de los activistas del VIH/SIDA.

En un *ensayo clínico aleatorizado* se pone a prueba una intervención médica, como es el caso de un nuevo medicamento, frente a un comparador, con el fin de establecer la eficacia y seguridad del mismo en una determinada indicación. Los beneficios, de demostrarse un aceptable balance beneficio/riesgo, podrán mejorar la atención médica para el conjunto de la sociedad. Pero para ello deben cumplirse unas rigurosas exigencias científicas destinadas a paliar los posibles sesgos y a obtener conclusiones válidas, además de requerir una valoración ética imprescindible sobre la inclusión de los participantes. Es un error por tanto que se plantee el uso compasivo o el acceso expandido como una forma de recopilar información sobre nuevos medicamentos o nuevos usos, puesto que de esta forma se han perdido las garantías inherentes a la aleatorización, la comparabilidad, el

enmascaramiento, la recogida exhaustiva de efectos adversos, el análisis por intención de tratar,... o la propia presentación de informes y resultados. Por todo lo previo, esos datos no son útiles para propósitos de investigación, ni para establecer relaciones claras de causalidad. Por tanto, el uso compasivo no puede ser considerado nunca una sustitución de los ensayos clínicos correctamente diseñados.

Otra cuestión es cómo se aporta el medicamento. De acuerdo con la legislación española, las compañías suministrarán el medicamento en investigación de forma gratuita para la realización de los accesos tempranos de tipo ensayo clínico. Sin embargo, no existen reglas para la medicación suministrada en los programas de uso compasivo por lo que en algunos casos ésta podría ser suministrada de forma gratuita y en otros no. En todo caso, la legislación establece que en todos ellos será necesaria la conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que así lo requiera.

La recomendación que realiza la EMA para el acceso precoz a medicamentos aún no autorizados es que siempre debe considerarse, cuando sea posible, la inclusión de los pacientes en un ensayo clínico, antes de ofrecerles el acceso por uso compasivo²⁷.

Por otro lado, también debe quedar claro que el uso compasivo siempre se refiere a medicamentos aún en desarrollo, y no al empleo de fármacos autorizados, pero en una indicación diferente de la aprobada y reflejada en su ficha técnica (sección 4.1 de la misma), uso que se refiere al ya universalmente denominado *Uso Off-label*, cuyo equivalente empleado en nuestro entorno es *Uso Fuera de Ficha Técnica*.

I.4. LOS USOS *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS

El empleo de medicamentos autorizados, de los que ya existe por tanto un recorrido y experiencia clínica, en condiciones distintas de las aprobadas es lo que se denomina uso off-label. Y no sólo incluye los usos en indicaciones diferentes, sino también grupos poblacionales diferentes (fundamentalmente los niños) y condiciones de uso diferentes, como pueden ser una posología o una administración por vía distinta a la reflejadas en ficha técnica.

Son varias las razones que pueden justificar estos usos off-label, fundamentalmente la existencia de lagunas terapéuticas, la pujanza investigadora de determinadas áreas y, por otro lado, la falta de interés de algunas compañías en ampliar las indicaciones terapéuticas, sobre todo si se trata de medicamentos antiguos con escaso margen comercial.

I.4.1. Prevalencia de los Usos *Off-Label*

En los últimos años se ha visto que ésta no es una práctica infrecuente, tanto a nivel ambulatorio, como sobre todo a nivel hospitalario, especialmente en áreas como oncología³⁴, psiquiatría³⁵ y, por supuesto, pediatría^{36,37}.

El primer estudio importante y a gran escala fue el realizado por Radley³⁸ en Estados Unidos sobre la base de datos del sistema nacional de salud (*IMS Health National Disease and Therapeutic Index, NDTI*). Se recogieron las prescripciones realizadas por médicos generales a nivel de atención primaria (750 millones de prescripciones) y se valoró si el uso estaba indicado o no para los 160 fármacos de uso más frecuente y para los procesos patológicos en los que se empleaban, siguiendo clasificación ICD-9 (N=150 millones de prescripciones). Para comprobar si el uso era off-label utilizaron como fuente el *Physicians' Desk Reference*. Y el soporte científico fue valorado mediante DrugDex y una revisión bibliográfica. Los resultados pusieron de manifiesto que el 21% de las prescripciones a nivel ambulatorio no disponían de una indicación oficial, y de ellas un 73% contaban con

muy escaso o ningún soporte científico y sólo un 27% con buen sustento científico (según los autores, algún ensayo clínico o práctica clínica muy extendida).

Los grupos farmacológicos que mayormente se asociaron a los usos off-label fueron los cardiovasculares y anticonvulsivantes, destacando sobre todos gabapentina y amitriptilina.

Este estudio, aunque de gran magnitud, tiene una serie de limitaciones entre las que destacan las debilidades de su diseño (ecológico), la falta de información completa en la base de datos (comorbilidades por ejemplo) y la dificultad para capturar el grado de sustento con la metodología empleada. Probablemente, la prevalencia fuese superior al 21% detectado, teniendo en cuenta estas limitaciones del registro³⁸.

Poco después se publicaron datos correspondientes a un hospital francés, detectándose que el 23% de las prescripciones fueron off-label y que el 70% de los pacientes tenía al menos una prescripción de este tipo. Los mayores porcentajes tuvieron lugar en cuidados intensivos y oncología. Y los medicamentos más implicados fueron heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la bomba de protones³⁹. Este estudio adolecía de validez externa, pues se realizó en un único centro y sobre 192 pacientes (N=1341 prescripciones).

Más reciente es el trabajo canadiense de Eguale, realizado sobre base de datos a nivel de atención primaria. En él se recogieron 253347 prescripciones electrónicas destinadas a 50823 pacientes y realizadas por 113 médicos generales. La fuente de información fue el *Medical Office of the XXI Century electronic health record network* in Quebec y la clasificación on-label u off-label se hizo de acuerdo a la *Health Canada drug database*. De esta forma detectaron que las prescripciones off-label suponían el 11% de las realizadas en primaria, y que el área más afectada era nuevamente la de medicamentos del sistema nervioso, incluyendo anticonvulsionantes, antipsicóticos y antidepresivos. Estas prescripciones off-label no se sustentaron con fuerza científicamente en el 79% de los casos. Con un

abordaje multinivel determinaron como factores asociados a la prescripción de tipo off-label: medicamentos con 1-2 indicaciones aprobadas vs con 3-4, los más antiguos (aprobados antes de 1981) frente a los más recientes (después de 1995), los pacientes con menor grado de comorbilidad y los médicos con menor grado de formación en medicina basada en la evidencia⁴⁰.

I.4.2. Áreas Clínicas de mayor relevancia en Usos *Off-Label*

Durante los últimos años las mayores tasas de usos off-label se han encontrado en contextos clínicos como la pediatría, oncología y enfermedades de base autoinmune.

I.4.2.1 USOS OFF-LABEL EN PEDIATRÍA

Se estima que menos del 50% de los medicamentos empleados en niños se han investigado en población pediátrica, de modo que clásicamente se les ha venido tratando en base a extrapolaciones de fármacos desarrollados para adultos. Sin embargo, sabemos que la mejor garantía disponible para que los tratamientos sean seguros, eficaces y de calidad es la realización de una adecuada investigación clínica. La escasez de ensayos clínicos en niños se ha debido, por un lado, al escaso interés comercial de la industria farmacéutica en esta población especial, y por otro a la dificultad que entraña en sí misma la investigación pediátrica, cuyas barreras han sido fundamentalmente de índole ética y metodológica⁴¹. Así, la mayor parte de agentes terapéuticos no han sido ensayados en niños, por lo que el balance beneficio-riesgo de su uso está a menudo sustentado por un limitado nivel de evidencia. Todo esto ha llevado a que en muchas ocasiones la información de calidad sobre las recomendaciones pediátricas sea escasa o esté ausente.

La proporción de fármacos prescritos fuera de los términos de su autorización se ha estudiado en los últimos años, pero con resultados muy dispares⁴². La mayor parte de estudios son hospitalarios, destacando los realizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Entre los recién nacidos, el

número de pacientes que reciben al menos una prescripción de este tipo es mucho mayor que el de pacientes de cualquier otra sala pediátrica médica o quirúrgica, alcanzando proporciones que llegan a situarse entre 70-97% de los pacientes⁴³.

El uso de estas prescripciones no tiene porqué significar que sean incorrectas, sólo significa que la evidencia y evaluaciones requeridas por las Autoridades Sanitarias no están disponibles o no son suficientes y, por lo tanto, no pueden venir reflejadas en la ficha técnica. Sin embargo, se ha demostrado que su empleo puede estar asociado con determinados problemas de seguridad⁴⁴. De hecho, hay diversos estudios que ya han demostrado que estas prescripciones son un factor de riesgo para desarrollar reacciones adversas a medicamentos (RAM), errores de medicación y la posibilidad de fallo terapéutico⁴⁵. Se estima que suelen estar involucradas en la producción de entre un 23-60% de RAM en niños⁴⁶. Otro problema añadido es la falta de formulaciones pediátricas específicas, lo que favorece la práctica de la formulación magistral para poder adaptar determinados tratamientos a la vía oral. Estas preparaciones también se relacionan con posibles errores de medicación y con incertidumbre sobre la estabilidad de los productos⁴⁷.

Por todo lo previo, el *Reglamento Europeo nº 1901/2006* marcó como objetivos aumentar el desarrollo de medicamentos pediátricos, asegurar una investigación de calidad y mejorar la información disponible sobre el uso de medicamentos en niños⁴⁸. Para ello la EMA puso en marcha iniciativas como la creación del Comité Pediátrico, los Planes de Investigación Pediátrica (PIP), la publicación de una lista con los medicamentos que recomienda sean desarrollados para uso pediátrico, o la European Network of Paediatric Research.

En España se han realizado estudios a distintos niveles, detectando prevalencias también dispares. Morales-Carpi, a nivel de una sala de urgencia hospitalaria con la inclusión de 462 niños, detectó que la mitad de las prescripciones realizadas a este nivel fueron off-label⁴⁹. El grupo de Ruíz-Antorán, con un estudio sobre las 331 prescripciones realizadas a 207 pacientes pediátricos en gastroenterología, determinó que el 33% de las mismas fueron off-label, y que el 47% de los niños recibió al menos un medicamento en estas condiciones de uso⁵⁰. A nivel de cuidados intensivos se ha publicado otro estudio que también

muestra cifras similares: sobre un total de 601 prescripciones evaluadas, el 52% fueron off-label, y el 89% de los niños ingresados en esta unidad recibía al menos una de estas prescripciones. La principal causa fue el empleo de una dosificación distinta de la recomendada en ficha técnica (79%), seguida de diferente indicación (13.5%), edad (5%) y vía de administración (2.5%)⁵¹. A nivel de atención primaria, en otro estudio realizado en Málaga, se comprobó que las tasas eran inferiores a otros entornos como la neonatología, intensivos o salas hospitalarias, correspondiéndose con el 27.4% de las prescripciones, y siendo la causa más frecuente el uso del fármaco para una edad distinta de la autorizada (60%), seguida de distinta dosis (21,5%), diferente indicación (12%) y distinta vía de administración (7%). En este ámbito ambulatorio, cerca de la tercera parte de los menores de 14 años recibía al menos una prescripción fuera de ficha técnica⁵². Puede decirse por tanto que la frecuencia de prescripciones off-label pediátricas en España es variable y normalmente con cifras más elevadas en aquellos contextos clínicos de mayor complejidad. Esto concuerda con los hallazgos, también heterogéneos, de las revisiones internacionales publicadas⁴².

Es un hecho frecuente, pero que sin embargo no parece ser bien conocido por todos los pediatras o médicos generales que atienden niños. En relación con ello se ha publicado recientemente un interesante trabajo cuyo objetivo ha sido estimar el nivel de conocimiento que los pediatras españoles tienen al respecto. Para ello se hizo una encuesta vía e-mail a los miembros de la Asociación Española de Pediatría, a la que respondieron 673 profesionales. El 75% conocía el significado del término off-label, el 61% prescribía medicamentos fuera de las condiciones de ficha técnica, pero algo menos de la mitad reconocía la importancia de notificarlo en la historia clínica, sólo alrededor de la mitad informaba a los padres y únicamente el 22% finalmente lo anotaba en la historia⁵³. Puede pensarse que las cifras reales sean menos optimistas si se considera que puede existir un sesgo de selección (la muestra quizás no sea representativa de toda la población de pediatras, y han podido responder los que mejor nivel de conocimiento tenían) y quizás también sesgo de obsequiosidad en alguna de las respuestas.

I.4.2.2 USOS OFF-LABEL EN ONCOLOGIA

El uso de estas prescripciones es particularmente frecuente en el área de oncohematología⁵⁴⁻⁵⁶. Las causas son multifactoriales: la amplia variedad existente de subtipos de tumores que en ocasiones comparten características moleculares y sensibilidad a agentes terapéuticos, el mal pronóstico y riesgo vital de la enfermedad metastásica o recurrente, junto con el largo y costoso proceso de aprobación de nuevos fármacos y la rápida difusión, por otro lado, de los resultados preliminares⁵⁷.

Uno de los trabajos más recientes, realizado sobre una cohorte suiza de 985 pacientes oncológicos, concluye que la tercera parte de ellos recibe al menos un fármaco off-label, lo que se corresponde con el 27% de todos los tratamientos antineoplásicos administrados. De todas las prescripciones off-label, fue raro encontrar (sólo un 6%) que no estuvieran sustentadas por las recomendaciones de la ESMO (European Society for Medical Oncology), excepto para los casos de bevacizumab en cáncer de ovario (30%) y lenalidomida en linfoma no-Hodgkin (23%)⁵⁸.

Existen publicaciones que reflejan una prevalencia muy superior, como los datos aportados por el *National Comprehensive Cancer Network* que estima que entre el 50% y el 75% de todos los usos de terapia antineoplásica son off-label⁵⁹.

En entornos sanitarios como el estadounidense las compañías aseguradoras sólo cubren el tratamiento antineoplásico cuando es off-label para las indicaciones recogidas en compendios específicos; de ahí la relevancia de éstos en la práctica clínica oncológica, pues llegan a adquirir el papel de guías en las que se valoran los daños y beneficios de los medicamentos. Sin embargo, son cuestionados por algunos autores. Hay varios compendios, y se quisieron comparar en seis de ellos las recomendaciones dadas en estos documentos para 14 indicaciones off-label. El resultado de este análisis puso de manifiesto la gran heterogeneidad existente entre ellos, tanto en las recomendaciones formuladas como en la evidencia de las mismas. Variaron la terminología, las referencias y la

presentación, concluyéndose que les falta transparencia, evidencia actualizada y, sobre todo, métodos sistemáticos para revisar y actualizar los conocimientos⁵⁵.

El tema de los usos off-label llega a ser de tanta repercusión en oncología que la Sociedad Europea de Oncología (ESMO) publicó un *position paper* al respecto⁶⁰. En este documento comienza diferenciando lo que son usos off-label de los compasivos, también de enorme calado en esta área clínica. Y estima en alrededor del 50 % los usos off-label en oncología, matizando que, aunque sin indicación oficial, muchos de ellos están completamente basados en la evidencia e incluso forman parte del estado del arte. Pero que, a pesar de esto último, estos usos pueden ser considerados en cierto sentido como ilegales, efecto que en la práctica puede minimizarse con su empleo bajo ciertas restricciones.

Según establece la ESMO, básicamente los medicamentos se usan off-label bajo estas tres condiciones:

- Cuando no se han dado los pasos para la autorización de ese uso, aunque exista evidencia de eficacia disponible.
- Cuando el sustento científico está dentro de la llamada “zona gris” de la evidencia, es decir, cuando es muy difícil alcanzar un buen nivel incluso para tratamientos que parecen clínicamente efectivos. Quizás el paradigma de esta situación es lo que ocurre en muchas ocasiones con las enfermedades raras en las que, por su propia condición, no es fácil realizar estudios potentes y muy rigurosos técnicamente.
- Cuando el fármaco es inefectivo o, al menos, no hay razón para creer que es efectivo.

Desde luego son las dos primeras situaciones las que son motivos de debate e interés. La tercera, simplemente, no debería producirse. Lo paradójico es que, independientemente de que una compañía tenga o no interés en autorizar una nueva indicación o de la denominada zona gris de evidencia, las guías de práctica

clínica a menudo recomiendan usos off-label que estarían de algún modo en contra de la legislación o con posibles problemas administrativos y legales.

Por otro lado, la ESMO tiene como principio “promover el acceso igualitario de todos los pacientes con cáncer a los cuidados más óptimos”. Así, y de acuerdo con la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), plantean que los planes terapéuticos deben aspirar a reunir ciertos objetivos comunes para asegurar el acceso y la continuidad a los mejores tratamientos y cuidados para los pacientes oncológicos. Así, la ESMO propone una serie de posibles soluciones⁶⁰:

- Que el problema de los usos off-label debería ser dirigido de forma urgente y resolverse positivamente cuando esté bien soportado tanto a nivel científico como por la experiencia de prácticas estándar eficaces. En este sentido se reflexiona sobre la especial responsabilidad que debe tomar el médico cuando realiza estas prescripciones sin el correspondiente aval administrativo-legal, soportando por tanto si procediera la carga de la prueba. Por otro lado, es también importante considerar que estos usos no son siempre asumidos por el pagador, sobre todo cuando es privado; de este modo, el rechazo del reembolso de los tratamientos podría crear y crea desigualdades en los tratamientos.
- Que las autoridades reguladoras deberían tomar una mayor responsabilidad en el asunto, volviendo a insistir en la idea de que no debe recaer únicamente la responsabilidad en el profesional médico.
- Que, de forma pragmática, la lista de usos off-label con indicaciones aceptables deberían ser valoradas y desarrolladas de forma que dejen de pertenecer al área de los off-label. Para ello lanzan la idea de que la EMA asuma esta tarea de forma similar a como gestiona los procedimientos centralizados de registro. En Estados Unidos, al menos se publican los previamente citados compendios de medicamentos, que incluyen antineoplásicos con indicaciones off-label en el caso de estar bien fundamentadas. Esto permite una vía de acceso a un listado de medicamentos con una serie de indicaciones bien seleccionadas, y que debe ser adecuadamente actualizado.

- Que, en definitiva, se busquen nuevos mecanismos regulatorios que puedan ampliar estas indicaciones más allá de la iniciativa o interés de las compañías. Es decir, se insiste en un mayor compromiso y colaboración por parte de las autoridades reguladoras.

El interés por la calidad de estas prescripciones es también motivo de análisis para algunos investigadores. En España, recientemente se ha publicado un estudio sobre la calidad de la prescripción para indicaciones no autorizadas en ficha técnica en la enfermedad oncológica avanzada. Los autores definieron como “*prescripción de calidad óptima*” aquella que cumplía los siguientes criterios:

- a) con nivel de evidencia de eficacia mínimo demostrado en un ensayo fase II
- b) con adecuado consentimiento informado al paciente
- c) para paciente con supervivencia igual o mayor a 3 meses
- d) para paciente con estado funcional en el momento de la solicitud inferior a 3 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
- e) con última dosis administrada al menos 30 días antes del fallecimiento, si acontece.

Se analizaron los tratamientos antineoplásicos realizados durante 2013 en el Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid), concluyendo que algo más de la mitad (57%) no cumplieron alguno de los criterios de calidad citados, y destacando cinco tratamientos en los que no fue posible encontrar evidencia alguna. Esto debería suponer la realización de algún tipo de reflexión de cara a conseguir una mayor proporción de tratamientos bien justificados, y sobre todo la necesidad de unos procedimientos normalizados que clarificasen los criterios de usos off-label en el caso muy particular de los pacientes con enfermedad oncológica avanzada, y que detallasen los objetivos, plazos e indicadores de valoración de respuesta aceptables y el nivel de calidad del consentimiento informado⁶¹.

Relacionado con lo anterior, otros autores refiriéndose fundamentalmente a los tumores raros, en los que la realización de ensayos clínicos es complicada y los

usos off-label son frecuentes, abogan por no perder la información que pueda generarse con estos tratamientos, proponiendo la recogida de datos y la creación de registros de pacientes oncológicos, con el propósito de no perder datos útiles que, al mismo tiempo, pudieran servir para disminuir la incertidumbre y mejorar la evidencia o incluso la validación posterior del tratamiento⁶².

I.4.2.3 USOS OFF-LABEL EN ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICA

Probablemente hoy por hoy éste sea el contexto donde mayor variabilidad de usos off-label se estén produciendo, quizás aprovechando mecanismos de acción que van contra dianas y cascadas que pueden ser comunes a distintos procesos. Desde luego la mejor y mayor comprensión de la etiopatogenia de estas enfermedades y el desarrollo de numerosos fármacos han contribuido a ello.

Hay muchos medicamentos y muchos usos off-label, pero merece la pena detenerse en el grupo de anti-TNF. El factor de necrosis tumoral (TNF) alfa cumple un papel fundamental en los procesos inflamatorios y en la respuesta del sistema inmunitario. Así pues, su bloqueo con los llamados fármacos anti-TNF (como infliximab, etanercept y adalimumab) se ha convertido en un arma fundamental en el control de diversas enfermedades como la artritis reumatoide, las espondiloartropatías, la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis. No obstante, otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias también podrían beneficiarse, al menos desde un punto de vista teórico, de este tipo de fármacos. Se han revisado muchos de los usos fuera de ficha técnica de estos medicamentos biológicos, pudiendo resumirlos de algún modo en los siguientes grupos de indicaciones⁶³:

- Enfermedades dermatológicas: pioderma gangrenoso, eritema nudoso, pénfigo, penfigoide.
- Enfermedades oftalmológicas: uveítis fundamentalmente (asociadas a espondiloartropatías, asociadas a la enfermedad de Behçet y la uveítis infantil), aunque también escleritis idiopáticas.
- Enfermedades otorrinolaringológicas: sordera neurosensorial.

- Vasculitis: vasculitis asociadas a anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, panarteritis nudosa, enfermedad de Behçet, arteritis de células gigantes y otras vasculitis como la enfermedad de Takayasu, síndrome de Cogan, vasculitis asociada a crioglobulinemia mixta, enfermedad de Kawasaki, vasculitis leucocitoclástica.
- Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis.
- Enfermedades sistémicas: lupus eritematoso sistémico (LES) (en afectaciones renales, articulares y cutáneas), síndrome de Sjögren, esclerodermia, dermatomiositis/polimiositis
- Otros procesos: síndrome SAPHO (acrónimo de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), hidrosadenitis supurativa, síndrome de Melkersson-Rosenthal, amiloidosis cutánea y otros.

Por tanto, los fármacos anti-TNF se emplean ampliamente al margen de las indicaciones de la ficha técnica, si bien en muchas de las indicaciones su uso no está correctamente avalado. Los autores de esta revisión recuerdan al mismo tiempo que estos medicamentos deben emplearse con cautela debido a su perfil de seguridad⁶³.

El lupus eritematoso sistémico probablemente sea una de las enfermedades autoinmunes de más difícil terapéutica, debido entre otras cosas a la heterogeneidad en sus formas de presentación y en su gravedad clínica. El tratamiento a base de corticoesteroides es la base, pero en el caso de muchos pacientes resulta insuficiente para controlar la enfermedad. A partir de aquí se abre la posibilidad de usar terapias biológicas. Pero el único tratamiento autorizado hasta el momento ha sido belimumab, el resto de los que se usan en clínica se indican de forma off-label. Ejemplos de éstos últimos son anakinra, tocilizumab, sifalimumab, ocrelizumab, rituximab, abatacept, infliximab y epratuzumab. Según una reciente revisión sobre los pros y contras del uso de cada uno, no hay recomendaciones claras o definitivas al respecto, subrayando de nuevo la dificultad de realizar ensayos sobre subgrupos muy pequeños de pacientes debido a la referida heterogeneidad clínica. Además, es necesario profundizar

mucho más en los mecanismos etiopatogénicos del lupus, de cara a la generación de dianas terapéuticas más efectivas⁶⁴.

I.4.3. Aspectos de Seguridad de los Usos *Off-Label*

Esta práctica puede entrañar beneficios, pero también riesgos; de hecho, se han publicado diversos estudios que reflejan una mayor tasa de reacciones adversas cuando los medicamentos se usan de forma off-label⁶⁵⁻⁶⁷. Además, no siempre el empleo de medicamentos en indicaciones no autorizadas se encuentra avalado por un buen nivel de evidencia³⁸, lo que obliga a una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo de estos tratamientos.

En algún estudio, por el contrario, no se ha podido demostrar que los usos off-label se asocien a mayor tasa de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y RAM graves. Es el caso de un trabajo realizado en 3 unidades de cuidados intensivos de adultos. Del total de prescripciones realizadas, un 43% resultaron ser off-label, y la distribución de las RAM detectadas fue del 56% en el caso de prescripciones on-label y del 44% en el caso de las off-label, por lo que no se detectaron diferencias entre unas prescripciones y otras, si bien la tasa de RAM se incrementaba un 8% por cada off-label adicional⁶⁸. No obstante, debe señalarse que este estudio no incluyó un número importante de pacientes (N=397) ni de reacciones adversas (N=160), lo que probablemente haya limitado la posibilidad de detectar diferencias.

Volviendo al lupus eritematoso sistémico, del amplio abanico de medicamentos biológicos que se han empleado (y emplean) hasta la autorización de belimumab, la experiencia de uso más amplia ha sido con rituximab. En este sentido, juega a favor de un buen manejo de los efectos adversos la dilatada experiencia clínica y la cantidad de datos disponibles. Pero esta “*cierta seguridad*” en el manejo de rituximab no es extrapolable a otros biológicos. Por lo que los clínicos deben manejar con cautela estos medicamentos y recoger prospectivamente todos los efectos adversos que se vayan produciendo⁶⁹.

Resulta por tanto evidente la necesidad de monitorizar la seguridad de los medicamentos usados de forma off-label. Es muy importante que los sistemas de seguridad postmarketing sean capaces de identificar, valorar y seguir los eventos adversos que ocurren en este contexto de uso⁷⁰. Las fuentes de información son variadas, constituyéndose desde hace años la comunicación espontánea de casos como la piedra angular de este seguimiento postmarketing. Estos casos se basan en observaciones realizadas a nivel clínico y se presentan en formato narrativo. Deberían contener datos completos sobre el efecto adverso, detalles de la enfermedad de base, de los tratamientos, de las condiciones basales del paciente, de historia familiar y de la presencia de otros factores de riesgo. Pero desafortunadamente muchos de los casos publicados adolecen de alguna o mucha información, por lo que su utilidad se ve limitada de cara a poder establecer una evaluación independiente. Por este motivo son cada vez más útiles los estudios farmacoepidemiológicos observacionales, que se han mostrado como un método efectivo para los estudios de seguridad, si bien no han sido muy numerosos hasta el momento los centrados en usos off-label. Otro recurso útil como mecanismo para recoger datos de seguridad postmarketing son los registros. Según la FDA un registro es un sistema organizado para la recogida, almacenamiento, recuperación, análisis y difusión de la información correspondiente a pacientes individuales expuestos a determinadas intervenciones médicas que tienen una determinada enfermedad, condición (por ej un factor de riesgo) que predisponen a la aparición de un determinado evento adverso relacionado con la salud. Por tanto, pueden ser usados para evaluar señales de seguridad desde una gran variedad de fuentes.

Uno de los registros más interesantes y muy vinculado al tema de los usos off-label es el registro español BIOBADASER 2.0, que examina la seguridad y tasa de retención de los medicamentos anti-TNF usados de modo off-label en procesos reumatológicos⁷¹. En él se recogen datos de pacientes con enfermedades reumatológicas que inician cualquier terapia con agentes biológicos y se les hace un seguimiento prospectivo. Estos pacientes son evaluados cuando acontece un efecto adverso o cuando hay un cambio en la terapia. Hay recogidos datos de más de 5000 pacientes, de los que un 11% han recibido tratamiento con algún anti-TNF de forma off-label. Y efectivamente se comprueba que cuando el uso es fuera de

ficha técnica los efectos adversos son más comunes; de hecho, el riesgo de presentar RAM con estos fármacos en la indicación aprobada es de $OR= 1.33$, mientras que para el uso off-label es de $OR= 1.94$.

Otras posibilidades de valorar la seguridad de estos tratamientos tienen que ver con el desarrollo de fuentes emergentes de información y el avance tecnológico. Por ejemplo, basadas en la web, como sería una Web-based intensive monitoring.

I.4.4 Medicina Basada en la Evidencia y Usos Off-Label

Desde las primeras reflexiones y estudios sobre los usos off-label, además de debatir sobre aspectos legales, siempre se ha planteado la valoración del sustento científico de estas prescripciones. Ya en el mencionado primer estudio importante sobre el tema cuyo objetivo fue conocer la prevalencia de estos usos, Radley quiso hacer una aproximación al sustento científico que tenían. Con una metodología menos establecida o rigurosa que la actual, pero llegando a determinar que hasta en el 73% de los off-label estudiados no tenían sustento científico suficiente o era nulo³⁸.

Este interés es lógico si tenemos en cuenta que pueden considerarse prescripciones en el límite de la legalidad y si además se tiene en mente el perfil de seguridad de algunos medicamentos. La eficacia por tanto debe compensar lo mencionado, para que el balance beneficio-riesgo sea favorable, y el uso razonable.

Uno de los primeros análisis formales del nivel de evidencia de usos off-label fue para un fármaco en particular: gabapentina. En la primera década de los 2000 este fármaco supuso un auténtico escándalo de ventas (*Blockbuster drug*), siendo lo más llamativo que hasta el 95% de los pacientes que recibían gabapentina la tenían prescrita para diagnósticos off-label. Por tanto, ese record de mercado se apoyó casi exclusivamente en estos usos no aprobados. A ello contribuyeron una intensiva campaña de marketing, necesidades clínicas no

cubiertas y la posibilidad de cierto efecto placebo en entidades de difícil tratamiento. Algunos ejemplos fueron enfermedad bipolar, neuropatía diabética, neuralgia del trigémino, migraña, trastorno por déficit de atención, síndrome de piernas inquietas, abstinencia de alcohol, entre otros. Se pudo comprobar entonces que para la mayoría de estas indicaciones no se disponía de evidencia científica ni de recomendaciones en guías de práctica clínica⁷².

Hay que diferenciar bien los usos off-label bien fundamentados científicamente de los que no lo están. Por este motivo se han desarrollado diversas estrategias para establecer categorías de evidencia y, en función de éstas, guiar las prescripciones off-label. Una de las primeras clasificaciones establecía tres categorías⁷³:

- *Supported* (moderado-alto nivel de certeza del beneficio clínico)
- *Suppositional* (bajo nivel de evidencia, por lo que debería advertirse a los responsables sanitarios del uso, y hacer un registro de seguimiento)
- *Investigational* (muy bajo nivel de evidencia, prácticamente en el contexto de protocolos de investigación)

Y los criterios empleados para clasificarlas fueron: número y tamaño muestral de los ensayos clínicos, diseño, validez externa y validez interna.

Para los autores de este trabajo, en las dos últimas categorías debería informarse a los pacientes y solicitarles su consentimiento informado. Por otro lado, proponen identificar aquellos usos off-label que necesiten de un mayor escrutinio y precaución, fundamentalmente: nuevos fármacos, nuevos usos off-label, fármacos con RAM graves conocidas y medicamentos de elevado coste⁷³.

Varios autores, también en la esfera de los usos off-label en Estados Unidos (dónde el interés y preocupación por el tema se inició hace ya años), plantearon que deberían identificarse aquellos medicamentos para los cuales la investigación en sus usos off-label era más urgente. Tomaron como señales

criterios muy similares a los del trabajo de Largent⁷³, es decir, nuevos medicamentos, nuevos usos, caros y de efectos graves conocidos, a los que en este caso incorporaron también aquellos fármacos que mostraban un elevado esfuerzo promocional. De este modo se priorizaron 25 medicamentos, entre los que destacaron los antidepresivos (escitalopram, trazodona, sertralina, bupropion, amitriptilina y venlafaxina), antipsicóticos (quetiapina y risperidona), y los ansiolíticos-sedantes (zolpidem, lorazepam, clonazepam), como fundamentales. En la evaluación que proponen de la eficacia adaptan las mismas categorías y criterios anteriormente citados (*supported, suppositional, y unsupported*). Este avance podría servir de guía para la toma de decisiones en el uso de estos medicamentos⁷⁴. Estos mismos autores previamente ya habían desarrollado una lista priorizada de medicamentos sobre los que debería centrarse la investigación en caso de usos off-label no bien sustentados, señalando de algún modo por dónde dirigir esfuerzos. Para ello, un panel de expertos valoró el nivel de evidencia, empleando como principal herramienta el compendio DrugDex; luego, a partir de un algoritmo fueron priorizándose los fármacos (antidepresivos y antipsicóticos como destacables)⁷⁵.

El haber sido un asunto de interés asistencial, científico e incluso regulatorio, ha dado lugar a que en algunos centros estadounidenses ya exista cierta trayectoria y una importante experiencia con el desarrollo de guías de uso para terapias off-label innovadoras. En el Hospital Universitario de Pittsburgh se creó un proceso formal de evaluación sistemática de los formularios de solicitudes off-label que con el tiempo daría lugar a algoritmos que guían la prescripción, mediante mecanismos basados en los principios de la medicina basada en la evidencia y la revisión por pares⁷⁶. Otras iniciativas van incluso más allá, estimando modelos predictivos, mediante bases de datos, para la detección de usos en indicaciones distintas de las autorizadas⁷⁷.

1.4.5 Aspectos Éticos y Legales de los Usos Off-Label

Como ya se ha mencionado, la prescripción de un medicamento en condiciones diferentes de las autorizadas podría tener consecuencias legales.

La FDA no regula la práctica clínica, únicamente “autoriza nuevos fármacos”. Y aunque la autorización es indicación-específica, la agencia reguladora tiene un rol muy limitado una vez registrado el medicamento. Como se ha descrito previamente los usos off-label por distinta indicación y por empleo en distinto grupo de población son frecuentes, e incluso muy frecuentes en determinadas áreas. Estos usos podrían tener ventajas en circunstancias como las condiciones huérfanas, pero también las desventajas de índole económica, de falta de seguridad y de falta de eficacia. Esto ha abierto un importante debate y hay expertos que abogan por la necesidad de mayores restricciones y control por parte de la FDA en los usos off-label no basados en la evidencia, solicitando un rol más activo por parte de las autoridades reguladoras⁷⁸.

En este mismo sentido, pero haciendo más hincapié en un enfoque financiero y desde el punto de vista de la cobertura sanitaria en ese país, pasan a ocupar un papel destacado aquellos medicamentos con posibles problemas de seguridad, y sobre todo de elevado coste. Puede comprenderse entonces que con el paso de los años el focus se centre ahora en la quimioterapia y terapia biológica⁷⁹.

Comprobamos cómo los usos off-label trascienden a lo puramente asistencial, teniendo claras implicaciones con los aspectos económicos (financiación prudente), con logística administrativa, con pertinencia de recomendaciones y guías, con seguridad del paciente y también con aspectos éticos. En la dimensión ética es muy importante el respeto a la autonomía del paciente y, por tanto, hay que prestar especial atención al consentimiento informado. Sobre ello se ha comentado previamente en el ámbito estadounidense, y se abordará más adelante en la legislación española, que contempla e incluye dicha solicitud, una vez informado el paciente. Otro tema relacionado con los aspectos éticos es la publicidad de los usos off-label. En Estados Unidos, la FDA

ha visto debilitado su teórico poder para regular los usos off-label y, sobre todo, para la promoción de los mismos. Sin embargo, está prohibido y las sanciones pueden ser severas, incluyendo multas importantes e incluso la obligación en algunas ocasiones de enviar una carta a los médicos retractándose y pidiendo disculpas. Ejemplos ha habido muchos, como la promoción de paroxetina para el tratamiento a menores de 18 años a pesar de no tener autorización (fluoxetina es el único antidepresivo autorizado para este grupo de edad), o la promoción ilegal de bupropion para la pérdida de peso o la disfunción sexual (y otras indicaciones más). Pero quizás el caso más emblemático fue la promoción ilegal de gabapentina en indicaciones no autorizadas y sin evidencia suficiente, motivo por el que el laboratorio fue sancionado. No obstante, los enormes beneficios que supuso este blockbuster fueron superiores a la multa impuesta.

I.5. EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

En España el acceso a medicamentos en los casos de uso compasivo u off-label viene establecido por el *Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales*⁸⁰.

Las situaciones especiales a las que se hace alusión, de forma muy esquemática son las siguientes:

1. Uso Compasivo. Empleo de medicamentos nuevos, en fase de investigación, y aún no autorizados.
2. Uso de medicamentos autorizados en indicaciones o condiciones distintas a las aprobadas y reflejadas en las fichas técnicas.
3. Medicamentos extranjeros. Medicamentos aprobados en otros países, pero no en España, generalmente por motivos de mercado

Ajustar la legislación para proteger la salud del ciudadano sin obstaculizar el empleo juicioso de medicamentos en situaciones como las mencionadas no es tarea fácil, pues la decisión de utilizarlos se basa, necesariamente, en pruebas menos concluyentes (con más incertidumbre) que las manejadas para las condiciones autorizadas de uso⁸¹.

A pesar de haber transcurrido ya un tiempo desde su publicación, y de cara a una mejor comprensión de los cambios, merece la pena recordar la situación previa a dicha regulación.

I.5.1 Situación previa al *Real Decreto 1015/2009*⁸¹

En España siempre han existido procedimientos específicos para solicitar el acceso a medicamentos en este tipo de situaciones especiales, con unos requisitos y trámites que variaban dependiendo de que el medicamento estuviera o no autorizado en otro país. En todos los casos se requería un informe del médico responsable del tratamiento justificando la necesidad del tratamiento para el

paciente y la imposibilidad de recibir las alternativas terapéuticas autorizadas cuando las hubiera; además de esto, para medicamentos en investigación se solicitaba el visto bueno del director del centro y el consentimiento informado del paciente. Los modelos para la tramitación y las unidades funcionales de la AEMPS que procesaban y evaluaban la información eran diferentes, aunque, para el profesional sanitario, la separación no solía ser tan clara ya que la situación de compasivo o extranjero podía variar con el tiempo (dilatándose el procedimiento e incluso duplicándose en ocasiones la tramitación).

Lo más llamativo era que en lo que respecta al uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, y a diferencia de lo que ocurría en la mayoría de los países de nuestro entorno, éste estaba ligado a una autorización “caso por caso”, debiéndose seguir los mismos pasos que para la solicitud de acceso a medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico, y todo ello se conocía y englobaba bajo el nombre de “*uso compasivo*”, tratando ambas figuras por igual. Con el paso de los años el incremento de solicitudes de uso en condiciones diferentes de las autorizadas fueron incrementándose hasta el punto de llegar a suponer el 70% de las solicitudes tramitadas a la AEMPS. Asimilar el mismo procedimiento para medicamentos en investigación y medicamentos ya autorizados generaba mayor confusión para los profesionales sanitarios, ya que había medicamentos que, rizando el rizo, podían ser a la vez extranjeros y compasivos, cuando no se encontraban autorizados en España pero sí en otros países y se pretendía utilizar en unas condiciones de uso no contempladas en la ficha técnica del país de origen.

Entre los años 1998 y 2008 las solicitudes prácticamente se cuadruplicaron (de 8298 pasaron a casi 32000), cifras que pueden dar una idea de la enorme burocratización que se generaba, además de esperas innecesarias. Por áreas, los medicamentos en investigación eran solicitados fundamentalmente desde oncología, neurología y digestivo, y los usos fuera de ficha técnica también para enfermedades oncológicas y del sistema nervioso, además de oftalmología e infecciosas⁸¹.

1.5.2 Legislación actual: cambios en la gestión promovidos por el R.D. 1015/2009

Esta situación previa (de confusión y cierto grado de bloqueo), unida a la necesidad de hacerse más coherentes con la reglamentación europea, han llevado al desarrollo del *Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales*⁸⁰.

La principal aportación de esta nueva normativa es la de delimitar claramente en nuestro país 3 situaciones especiales, que además ven simplificadas sus solicitudes, ya que realmente responden a conceptos bien distintos. Se trata de:

1. El acceso a medicamentos en investigación para pacientes fuera de un ensayo clínico y sin alternativas terapéuticas autorizadas: uso compasivo de medicamentos en investigación.
2. El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas: uso off-label o fuera de ficha técnica.
3. El uso de medicamentos autorizados en algún país de nuestro entorno pero no disponibles en España por motivos de índole empresarial o de mercado: medicamentos extranjeros.

La segunda aportación relevante es la ordenación de los procedimientos específicos para cada una de las tres situaciones, lo cual mejora las garantías para los pacientes y los profesionales y refuerza la supervisión científica de la AEMPS, consiguiendo además que se simplifiquen al máximo los trámites de tipo administrativo.

Con esta regulación se aclara por tanto la situación previa de solapamiento de solicitudes, estableciéndose que el uso de un medicamento autorizado, de forma excepcional, en condiciones diferentes de las autorizadas, cae dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito del médico prescriptor, sin necesitar a partir de este Real Decreto de ninguna autorización caso por caso por parte de la AEMPS. Se buscó con ello un sistema mucho más ágil para la gestión de estos usos⁸².

Uso compasivo de medicamentos

El acceso a medicamentos en investigación o uso compasivo existe en todos los países de la Unión Europea. La normativa europea arranca hace años con la premisa básica de facilitar y mejorar el acceso de los pacientes a los programas de uso compasivo, intentando favorecer un enfoque común en todo el territorio europeo con respecto a las condiciones de este uso. Sin embargo, en cada país ha podido articularse esta normativa de diferente modo. Como ya se ha comentado en un apartado previo, en el estudio realizado por *The European Clinical Research Infrastructures Network* se concluía que los distintos Estados Miembros han adoptado la normativa con diferentes matices y que el “uso compasivo” no se interpreta de la misma forma en todos ellos.

En España la nueva normativa moderniza el procedimiento de uso compasivo, refuerza las garantías y simplifica la tramitación previa.

Una novedad importante es la creación de la figura de la **autorización temporal de uso (ATU)**, procedimiento que elimina totalmente los trámites administrativos individuales en los casos en que, en lugar de pacientes aislados, hay un grupo de pacientes candidatos al tratamiento. Este es el caso de los nuevos medicamentos para condiciones graves sin tratamiento satisfactorio, en el momento en que ese medicamento se encuentra ya en una fase avanzada de investigación, una vez publicados los primeros ensayos clínicos o incluso ya en fase de evaluación por las agencias reguladoras. En estos casos la AEMPS puede emitir una ATU que ampara a todos los pacientes que se incluyan de acuerdo a unos criterios y condiciones de seguimiento previamente fijados. De este modo se refuerzan las garantías científicas (gracias a la evaluación previa por la AEMPS), se garantiza la equidad en el acceso al medicamento en investigación, y se posibilita la obtención de datos útiles para la evaluación del medicamento (al menos desde un punto de vista de la seguridad)⁸². Esta norma facilita además a la AEMPS su actuación en red de Agencias europeas para la evaluación de los protocolos de uso compasivo en nombre de la EMA, de acuerdo con lo previsto en la normativa europea²⁶.

Uso de medicamentos off-label o fuera de ficha técnica

Situación mucho más frecuente que el uso compasivo, el uso de medicamentos fuera de ficha técnica puede contemplar tres circunstancias diferentes:

- a) Uso en una **indicación totalmente distinta** a la aprobada en ficha técnica.
- b) Uso en la misma indicación aprobada pero en **distintos subgrupos** de pacientes (pacientes pediátricos por ejemplo)
- c) Uso en **condiciones distintas**, por ejemplo a mayor o menor dosis, una duración de tratamiento distinta, o por una vía de administración diferente de la autorizada.

Los usos fuera de ficha técnica suelen estar justificados por el retraso entre la generación de evidencia y su traslación a la normativa legal, la exclusión de determinados grupos de pacientes de los ensayos clínicos (niños), o el desinterés del fabricante en registrar la indicación, bien porque el medicamento es antiguo y por tanto de bajo precio, o bien porque se va utilizar en muy pocos pacientes.

La nueva normativa ha supuesto una modificación importante en los aspectos relacionados con el “Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas”, tanto en los conceptos como en los requerimientos. Según el Real Decreto 1015/2009, en su Capítulo III, la **responsabilidad del uso de medicamentos en condiciones diferentes de las aprobadas queda reducida al ámbito del médico prescriptor**, no requiriéndose aprobación caso por caso de la AEMPS. Habitualmente las Agencias no tienen la misión de regular la práctica médica. Pero los hospitales se han dotado de diferentes medios para establecer una política de utilización de medicamentos, en los que tienen un papel primordial las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, responsables de promocionar el uso seguro, efectivo y eficiente de la medicación utilizada en un hospital. Son estas Comisiones las que a nivel de cada centro están regulando los procedimientos para la supervisión de los usos off-label.

En el artículo 13 del citado Decreto, se especifica que el uso se limitará a situaciones en las que se carezca de “*alternativas terapéuticas autorizadas*” para un determinado paciente; en la misma frase, se puede leer “*respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario*”. Es decir, la alternativa y el orden en la alternativa la establece el protocolo asistencial, de ahí que en este Real Decreto se *potencie a nivel normativo la existencia de un **protocolo asistencial***.

Otro aspecto de gran importancia en el Real Decreto es el *consentimiento del paciente*. Se indica que en todos los casos de uso de medicamentos en condiciones especiales se debe respetar la autonomía del paciente, incluyendo el derecho de éste a disponer de la información adecuada y, en consecuencia, a decidir libremente. Más adelante, concretamente en este artículo 15, se incluye dentro de las obligaciones del médico el **obtener el consentimiento del paciente**. Así como justificar en la historia clínica la necesidad de uso del medicamento.

Si bien la AEMPS no tiene porqué autorizar caso por caso, se contempla que pueda elaborar **Recomendaciones de uso o cuestionar un uso fuera de indicación**, bien por motivos de seguridad o por razones de impacto asistencial. En el momento actual existen dos circunstancias: Recomendaciones para la utilización de hormona del crecimiento en la recuperación de enfermedades neurológicas cerebrales y periféricas, y Criterios de uso de doxorubicina liposomal pegilada durante situación de desabastecimiento del mercado.

Se facilitan por tanto los usos off-label avalados por la evidencia y establecidos en protocolos terapéuticos. Y se pretenden limitar los usos inadecuados⁸².

Medicamentos extranjeros

La norma moderniza los procedimientos facilitando su tramitación que, al igual que el uso compasivo, se realiza por vía telemática.

En resumen, las principales aportaciones del Real Decreto 1015/1999 han sido, según Montero y cols⁸¹:

- Delimitación de procedimientos específicos

- Establecimiento de responsabilidades

Médico /Dirección del centro sanitario / Compañía farmacéutica / AEMPS

- Simplificación del acceso a medicamentos en situaciones especiales

Tramitación telemática / Base de datos única / Formato único / posibilidad de ATU

- Refuerza las garantías de seguridad

Procedimientos explícitos para la notificación de las sospechas de RAM / provisiones para la elaboración de protocolos y recomendaciones

- Aportación de equidad en el acceso a medicamentos en investigación

Criterios de ATU en un grupo de pacientes comunes en la UE

- Aportación de garantías de información y transparencia

Acceso de centros solicitantes, Comunidades Autónomas y compañías a decisiones y recomendaciones / Sistema de información con Comunidades Autónomas

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Aunque teóricamente excepcional, la solicitud de usos off-label es una práctica frecuente en muchos centros hospitalarios, y es también un hecho innegable que en determinadas áreas médicas se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas a un ritmo muy superior al de los cambios en la autorización de los medicamentos.

Investigar la utilización de fármacos, especialmente de algunos grupos como los biológicos, es de interés, máxime si se emplean en condiciones o indicaciones no recogidas en sus fichas técnicas. Parece existir cierta tendencia a sobreutilizar algunos de estos medicamentos, lo que da un carácter controvertido a estas prescripciones, sobre todo en caso de no estar bien fundamentadas. Además, con estudios como el presente podemos aproximarnos a enfoques terapéuticos novedosos, que surgen de la necesidad de ofrecer a los pacientes algún tratamiento en caso de enfermedades con escasas alternativas, y a veces poco prevalentes.

En España hay escasos trabajos publicados, de resultados muy variables, y con objetivos diferentes. Como novedad, además de valorar los niveles de evidencia en los que se puedan basar los usos off-label, hemos querido buscar una perspectiva a más largo plazo, analizando si la evidencia mejora o no con los años, qué actividad investigadora hay en dichas indicaciones y si todo ello finalmente se traduce en la incorporación de nuevas indicaciones en las fichas técnicas.

Asímismo nos parece de interés conocer qué perfil presenta el acceso de los pacientes a medicamentos en investigación.

II.2. HIPÓTESIS

Se trata de un estudio transversal en el que no se establece una hipótesis en términos cuantitativos. Aunque sí realizamos un planteamiento de partida: los patrones de uso de medicamentos off-label pueden ser muy variables, y el sustento científico en una elevada proporción de ellos es bajo.

II.3. OBJETIVOS

II.3.1. Objetivo Principal

El objetivo principal del estudio fue doble:

- 1º. Analizar el nivel de evidencia científica en el que se sustentan las indicaciones de los usos *off-label* en un estudio multicéntrico a nivel hospitalario.
- 2º. Describir la magnitud y perfil de solicitudes de uso compasivo en este estudio multicéntrico a nivel hospitalario.

II.3.2 Objetivos secundarios

- Valorar la actividad investigadora a través de los ensayos clínicos en marcha para cada una de las indicaciones *off-label*.
- Analizar el nivel de evidencia para cada indicación *off-label* después de 5 años, y valorar los cambios con respecto al momento de la solicitud.
- Conocer los grupos farmacológicos, áreas clínicas y procesos patológicos que con mayor frecuencia se asocian a los usos *off-label* y *compasivos*.
- Determinar en qué grado se autorizan como nuevas indicaciones los usos *off-label*, después de un seguimiento de 5 años.

III. METODOLOGÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

III. METODOLOGIA

III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MARCO TEMPORAL

Estudio transversal sobre las solicitudes realizadas de usos off-label y compasivos durante el año 2010.

Seguimiento prospectivo durante 5 años para dos de las variables de interés.

III.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

Hospitalario. Participación de 7 centros de la Comunidad Autónoma Andaluza, pertenecientes a 6 provincias diferentes:

- Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada
- Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
- Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga
- Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla
- Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz
- Hospital Costa del Sol, Marbella

Todos ellos hospitales de tercer nivel, salvo el Hospital Costa del Sol, gestionado por la Agencia Sanitaria Costa del Sol (organización pública sanitaria), que también depende de la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía, y que está catalogado como hospital comarcal con 450 camas.

En todos los centros se contó con la colaboración de los Servicios de Farmacia, y de Farmacología Clínica (dónde los hubo, Cádiz y Málaga).

III.3. RECOGIDA DE DATOS

III.3.1 Prescripciones off-label

La fuente de datos fue el historial de solicitudes de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica recibidas en los servicios de Farmacia. En cada centro esta información estaba recogida de forma diferente: base de datos, resumen tabulado y archivadores con las solicitudes en papel.

III.3.2 Usos Compasivos

En la mayor parte de los centros se pudo disponer de un listado con las peticiones de usos compasivos de cada año. En algunos hospitales se complementó la información con consultas directas en la aplicación informática que la AEMPS tiene a disposición, contando para ello con la contraseña identificadora del centro (<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/home.htm>).

La aplicación permite solicitar por vía telemática tratamientos individualizados así como las continuaciones de dichos tratamientos, solicitar envases de medicamentos sujetos a “autorizaciones temporales de uso” o “protocolos de utilización” e incluso notificar las sospechas de reacciones adversas graves a medicamentos en investigación empleados al margen de un ensayo clínico, así como acceder on-line a la información acerca de este tipo de medicamentos y a los datos de los tratamientos solicitados.



Una vez recogida la información de cada uno de los centros, se ordenaba y organizaba en dos listados: uno para usos off-label y otro para usos compasivos. En esos listados se incluía el nombre del medicamento, la indicación, y el número de solicitudes durante ese año. En este paso se anonimizaban los datos personales.

III.4. OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES

III.4.1 Datos sobre las solicitudes.

Para cada centro, se recogía:

- Número de solicitudes: (cuantitativa continua).
- Servicio Clínico solicitante (cualitativa policotómica).

III.4.2 Datos sobre los medicamentos

- Clasificación según Grupo ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) (cualitativa policotómica, que puede tomar las categorías siguientes). Se recogía la clasificación para cada fármaco a nivel de grupo anatómico y de subgrupos terapéuticos.

A: Sistema digestivo y metabolismo
 B: Sangre y órganos hematopoyéticos
 C: sistema cardiovascular
 D: Medicamentos Dermatológicos
 G: Aparato genitourinario y hormonas sexuales
 H: preparados hormonales sistémicos
 J: Antiinfecciosos en general para uso sistémico
 L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
 M: Sistema musculoesquelético
 N: Sistema Nervioso
 P: Productos antiparasitarios, insecticidas, repelentes
 R: Sistema respiratorio
 S: Organos de los sentidos
 V: varios

- Año de autorización del medicamento (cualitativa policotómica), que posteriormente se categorizaba en otra variable (dicotómica): medicamentos con autorización anterior o posterior al año 2000.
- Número de indicaciones fuera de ficha técnica para cada medicamento (cuantitativa continua).
- Indicación fuera de ficha técnica (cualitativa policotómica).
- Número de medicamentos off-label para una única indicación (cuantitativa continua), en el caso de enfermedades para las que se solicitara más de un medicamento fuera de ficha técnica.

III.4.3 Nivel de Evidencia de las solicitudes off-label

Para cada indicación (binomio fármaco-indicación) se hizo una revisión de la literatura científica disponible en el momento de la solicitud (año 2010).

La principal fuente de información fue PubMed, motor de búsqueda a la base de datos MEDLINE, que recoge cerca de 5000 revistas publicadas en países de todo el mundo sobre biomedicina y ciencias de la vida. En algunos casos se consultaron buscadores generales con diferentes estrategias, así como índices y buscadores médicos (Medical Worl Search, Cliniweb, Medweb,...). Para ciertos procesos patológicos también se consultaron las Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia (Nacional Guideline Clearinghouse, CPG infobase, Tripdatabase, Guia Salud GPCs, NICE, etc) con la ayuda de herramientas como páginas de Fisterra e Infodoctor y la base de datos sobre revisiones de la Cochrane Library.

De cada medicamento y para cada indicación solicitada se analizó toda la información disponible a fecha de la solicitud, estableciendo finalmente si el uso se fundamentó en algún ensayo clínico o, si por el contrario, sólo se disponía de series de casos, estudios abiertos o incluso información publicada a partir de programas de acceso expandido.

Niveles de Evidencia Científica (2010 y 2015): Criterios para su valoración

La evidencia disponible fue clasificada en distintos niveles en función de los criterios publicados por SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)⁸³, utilizados también por el NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) para estudios de intervención. Asimismo, se aplicaron también los niveles de evidencia del CEBM (*Centre for Evidence-based Medicine, Oxford*)⁸⁴.

NICE: Guideline Development Methods

Tabla I. Resumen de los criterios empleados por el NICE.

Niveles de evidencia para estudios de intervención

1 ⁺⁺	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1 ⁺	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1 ⁻	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2 ⁺⁺	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2 ⁺	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2 ⁻	Estudios de cohortes o de casos y controles.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

* Los estudios con un nivel de evidencia “-” no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación.

Adaptado de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

Según los autores, los estudios clasificados como 1⁻ y 2⁻ no deben usarse posteriormente en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

Center for Evidence-Based Medicine (CEBM), Oxford

Tabla II. Criterios seguidos por el CEBM para clasificar niveles de evidencia.

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones		
Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos).
	1c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación.
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2b	Estudios de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento).
	2c	Investigación de resultados en salud.
	3 ^a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3b	Estudios de casos y controles individuales.
C	4	Series de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.
* Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que deriva es una D		

La **revisión bibliográfica**, seguida de la **selección de artículos** relacionados con las indicaciones off-label, así como el **análisis crítico y clasificación** de los estudios, tanto de intervención como observacionales, y la **clasificación final del nivel de evidencia**, se hizo para toda la información que había disponible en el momento de la solicitud (2010), así como para los estudios que se han ido incorporando al estado actual del tema durante los 5 años de seguimiento (2^a valoración en 2015). De este modo, podemos tener una aproximación a la actividad investigadora en estos procesos

y usos, así como una valoración de si la fundamentación científica se va mejorando o no con el paso del tiempo.

Además, de cara a operativizar de una forma más sencilla todos estos niveles de evidencia, secundariamente fueron agrupados en dos categorías: buen o elevado nivel de evidencia (al menos un ensayo clínico) y bajo nivel de evidencia (resto de los diseños), estrategia de síntesis también empleada por otros autores^{38,40}.

Debe aclararse que los usos off-label fundamentalmente solicitados fueron para indicaciones no contempladas en ficha técnica, pero también, cuándo se dieron, se recogieron y analizaros los debidos al empleo del medicamento en distintas poblaciones (pediátricos) y distintas condiciones de uso (vía o dosis).

III.4.4 Ensayos Clínicos en marcha

Para conocer si había ensayos clínicos en marcha sobre el uso del medicamento en la indicación off-label solicitada, se consultó el registro internacional con la base de datos más amplia de ensayos clínicos (más de 200000 estudios de más de 170 países), promovida desde el National Institutes of Health: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)⁸⁵.

Para cada indicación se consultaban los ensayos clínicos existentes y en marcha (no se incluyeron los que no se habían iniciado o habían cerrado prematuramente). Y se recogía en la ficha resumen de cada caso el número final de estudios en marcha durante el periodo de estudio.

Dado el volumen tan elevado de solicitudes y su gran variedad, la búsqueda de estudios y ensayos para cada medicamento-indicación se resumía en una FICHA individual (Anexo 1, modelo de ficha; Anexo 2, ejemplo de ficha cumplimentada).

III.4.5 Variaciones en Ficha Técnica

Para evaluar si los usos off-label finalmente eran autorizados se han venido consultando durante los 5 años de seguimiento las fichas técnicas de los medicamentos implicados, además de revisar periódicamente el Boletín Mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano, concretamente en el apartado “nuevas indicaciones con dictamen positivo para su autorización” y dentro del capítulo de cambios de especial interés sanitario en medicamentos ya autorizados.

Las fuentes de información para determinar si las indicaciones se han ampliado o no, fueron:

Ficha Técnica: a través del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS: CIMA⁸⁶.

Boletín Mensual de la AEMPS: consulta sobre la autorización de nuevas indicaciones en el capítulo mencionado del Boletín⁸⁷.

III.4.6 Valoraciones específicas en los usos compasivos

En este caso se recogieron los siguientes datos:

- Servicio solicitante
- Medicamento
- Nº de solicitudes
- Grupo ATC
- Indicación para la que se solicitaba

Además de lo previo, se buscó información a través de la AEMPS y EMA sobre la **situación actual del medicamento:** Autorización (y fecha), Rechazo, Comercialización, y si tuvo designación como Huérfano.

III.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

III.5.1. Estadística Descriptiva

De acuerdo con los objetivos generales del estudio se ha procedido a un análisis descriptivo de todas las variables contempladas, calculando como estadísticos de tendencia central, la media y la mediana; y de dispersión, la desviación estándar, para las variables cuantitativas. Para las cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría; así como los intervalos de confianza al 95% para una media y una proporción.

III.6. ASPECTOS ETICO-LEGALES

En el presente estudio no se ha realizado ninguna intervención ni entrevista a los pacientes, se han valorado exclusivamente los datos de prescripción a partir de las solicitudes recogidas en el servicio de Farmacia en cada centro.

De acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley 15/1999, de 13 de Diciembre²⁰) todos los datos personales presentes en los listados de solicitudes fueron anonimizados y disociados desde el inicio, tanto en la ficha como en la base. A los mismos sólo habían accedido los investigadores del proyecto, sin intervención de personas ajenas no sanitarias.

En el proyecto de estudio y en su ejecución se ha tenido compromiso de seguimiento de los principales códigos éticos (Declaración de Helsinki, en su última versión Fortaleza 2013, y Normas de Buena Práctica Clínica). El Comité Ético de Investigación del H. Virgen de la Victoria evaluó el Proyecto y emitió dictamen favorable (Anexo 3).

Se solicitó autorización a los respectivos Jefes de Servicio de Farmacia para acceder a los listados, contando para ello con la colaboración de algún miembro del staff.

El presente trabajo fue presentado como proyecto de investigación a la Convocatoria pública competitiva de la Consejería de Salud de Andalucía, siendo seleccionado para financiar (PI-0497-09 en la Convocatoria de Ayudas de la Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud para la financiación de Proyectos de Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud) (Anexo 4).

III.7. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Por último, en cuanto a la gestión de las solicitudes en todos los centros, debe señalarse que se hacía de forma diferente en cada hospital.

Lo más habitual es que fuesen valoradas por la Comisión Farmacoterapéutica y que, para agilizar en la medida de lo posible algunas de ellas, se contara con una comisión permanente ad hoc. Estas Comisiones solían estar formadas por un farmacéutico, farmacólogo clínico, clínicos asistenciales y representación de la Dirección del centro.

Tanto las solicitudes como la información aclaratoria referida a los usos off-label, compasivos y extranjeros también se gestionaba de forma diferente en cada centro, pero con modelos similares (Anexo 5, ejemplo de solicitud). Así como la existencia de protocolos (Anexo 6, ejemplo de protocolo para Inmunoglobulinas iv) y consentimientos informados (Anexo 7).

Esta información será descrita en los Resultados, dentro del análisis descriptivo que se presenta más adelante.

IV. RESULTADOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ESQUEMA DE PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Teniendo en cuenta el gran volumen de solicitudes y el carácter multicéntrico del estudio, los resultados se presentan en primer lugar dando detalle de la distribución y evaluaciones realizadas para cada centro participante y, en segundo término, haciendo un cómputo general de los datos agregados. Se presenta a continuación de forma esquemática.

1.- ANÁLISIS CENTRO POR CENTRO. En el siguiente orden:

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Hospital Costa del Sol, Marbella

En cada uno de ellos, los datos se presentan según los siguientes epígrafes:

- Nº de solicitudes, nº de medicamentos y nº de indicaciones
- Servicio solicitante
- Medicamentos: año de autorización, grupo ATC
- Indicaciones
- Niveles de evidencia
- Ensayos clínicos
- Indicaciones off-label que alcanzan autorización
- Gestión de las solicitudes
- Usos compasivos

2.- ANÁLISIS GLOBAL

- De los usos off-label (cómputo general, servicios, medicamentos, indicaciones, nivel de evidencia, variaciones en ficha técnica, ensayos clínicos, off-label pediátricos)
- De los usos compasivos (cómputo general, servicios, medicamentos, indicaciones, designaciones, autorizaciones)

IV.1. DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA)

Durante el periodo de estudio se solicitaron formalmente a la Comisión de Farmacia un total de 173 solicitudes de usos de fármacos fuera de ficha técnica. Estas solicitudes implicaron a un total de 44 medicamentos distintos y hasta 77 indicaciones o condiciones clínicas diferentes (binomio fármaco-indicación).

Servicios solicitantes: el mayor número de solicitudes provino del Servicio de Digestivo, seguido de Hematología, Neurología y Cirugía Vascul. Sin embargo, la mayor proporción de indicaciones distintas estuvo solicitada por Hematología, quién también hizo uso del mayor número de fármacos distintos. Se presentan los datos en la siguiente tabla.

Tabla III. Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (HUVN Granada).

SERVICIOS	nº Fcos	%	nº indicaciones	%	nº solicitudes	%
Reumatología	5	8,47	7	8,75	10	5,78
Dermatología	4	6,78	4	5,00	4	2,31
Oftalmología	1	1,69	1	1,25	1	0,58
Cirugía	1	1,69	1	1,25	1	0,58
Pediatría	5	8,47	5	6,25	5	2,89
Digestivo	7	11,86	10	12,50	34	19,65
Ginecología	2	3,39	2	2,50	11	6,36
Oncología	5	8,47	5	6,25	10	5,78
Hematología	9	15,25	17	21,25	24	13,87
Cirugía Vascul	2	3,39	2	2,50	22	12,72
Nefrología	5	8,47	6	7,50	11	6,36
Neumología	3	5,08	3	3,75	7	4,05
Neurología	6	10,17	10	12,50	23	13,29
Med. Interna	2	3,39	5	6,25	7	4,05
Traumatología	1	1,69	1	1,25	2	1,16
Urología	1	1,69	1	1,25	1	0,58

Hubo cinco solicitudes para niños: i) adalimumab para uveítis (off-label por indicación); ii) levofloxacin para encefalomiелitis (medicamento contraindicado

en niños); iii) pamidronato para un caso de osteomielitis multifocal crónica recurrente (off-label por edad y por indicación) ; iv) temozolamida para tumor óseo (por indicación); y v) tocilizumab para arteritis de Takayasu (por indicación)

Año de Autorización de los medicamentos solicitados como Off-label: el 50% de los medicamentos solicitados se correspondían con autorizaciones de comercialización posteriores al año 2000.

Grupo ATC: El grupo farmacológico más solicitado como off-label fue el L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), no sólo en cuanto al número de fármacos de este grupo (que llegó a suponer más de la mitad del total), sino también en cuanto al número de indicaciones distintas (65%) y de solicitudes (63,5%). El resto de los grupos ATC contribuyó con mucha menor variedad de medicamentos. En cuanto al número de solicitudes, destacó en segundo lugar el grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos), principalmente a costa de clopidogrel. Se resumen estos datos en la siguiente tabla.

Tabla IV. Distribución de los usos FFT según grupos ATC (HUVN Granada).

Grupos ATC	nº Fcos	%	nº indicaciones	%	nº solicitudes	%
B	4	9,09	8	10,39	31	17,92
C	1	2,27	1	1,30	2	1,16
D	1	2,27	1	1,30	1	0,58
H	1	2,27	1	1,30	4	2,31
J	5	11,36	5	6,49	9	5,20
L	24	54,55	50	64,94	110	63,58
M	4	9,09	4	5,19	6	3,47
N	3	6,82	6	7,79	9	5,20
R	1	2,27	1	1,30	1	0,58

De los 24 medicamentos del grupo L, la mitad pertenecen al subgrupo L01 (antineoplásicos) destacando entre ellos algunos anticuerpos monoclonales (bevacizumab, cetuximab, rituximab) o inhibidores de la tirosinkinasa (imatinib). El resto, mayoritariamente son inmunosupresores (L04), algunos de los cuales se

consideran terapia biológica de reciente comercialización (como abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab).

El fármaco con mayor número de solicitudes fue micofenolato (n=21); desde 5 servicios clínicos), seguido por clopidogrel (n=20), bevacizumab (n=17) y rituximab (n=12; también desde 5 servicios diferentes).

El número de indicaciones fuera de ficha técnica para cada fármaco pudo oscilar desde una (n=31, 70,45% de los fármacos) hasta ocho indicaciones distintas para el mismo (rituximab). Tabla V.

Tabla V. Medicamentos con más de una indicación FFT (HUVN Granada).

Nº Indic	N (%)	Medicamentos solicitados
Dos	5 (11,36%)	EPO, abatacept, adalimumab, donezepilo, everolimus
Tres	4 (9,09%)	Etanercept, lenalidomida, quetiapina, ciclosporina
Cuatro	1 (2,27%)	Dabigatrán
Cinco	1 (2,27%)	Sirolimus
Siete	1 (2,27%)	Micofenolato
Ocho	1 (2,27%)	Rituximab

Aunque analizamos 77 solicitudes distintas de medicamento-enfermedad, debido a que para algunas patologías se ha solicitado más de un fármaco, en realidad el cómputo global de enfermedades tratadas con medicamentos FFT era de 66. La mayor parte de ellas (n=58, 88%) tratadas con un único medicamento, pero para ocho indicaciones se llegaron a tramitar hasta tres fármacos distintos.

Tabla VI. Indicaciones con más de un uso FFT (HUVN Granada).

Indicación	Medicamentos solicitados
Poliquistosis	Everolimus, sirolimus
Miastenia Gravis	Micofenolato, tacrolimus, rituximab
EICH	Imatinib, micofenolato, sirólimus
Sarcoma	Etopósido, topotecán
Lupus Eritematoso Sist.	Rituximab, triptorelina, micofenolato
Macroglob. Waldeström	Bortezomib, rituximab
Demencia C. Lewy	Rivastigmina, quetiapina
VHC+Ribavirina	EPO, filgrastim

Debe señalarse que en el caso de ácido micofenólico, la mayor parte de solicitudes es de micofenolato de mofetilo, pero en dos casos el producto solicitado fue micofenolato sódico al ser considerado equivalente terapéutico.

Nivel de Evidencia de las solicitudes

Tras revisar la literatura científica disponible en el momento de la solicitud (año 2010), algo más de la mitad (54,5%) de los usos FFT solicitados se apoyaban en un buen nivel de evidencia (niveles 1⁻, 1⁺, 1⁺⁺ según la escala NICE). Sin embargo, en un 45,5% de los mismos no había publicado ningún ensayo clínico, y prácticamente toda la información de la que se podía disponer era sobre casos y series de casos (Tabla VII).

Revisada la evidencia en el momento actual (año 2015) encontramos que después de cinco años, la mayoría de los usos FFT no habían incorporado estudios de mejor calidad (n=60, 77,92%). No obstante, hubo 17 de estos usos que mejoraron su nivel de evidencia, destacando siete indicaciones que pasaron a tener un nivel 1⁺⁺, otras dos a 1⁺ y seis a 1⁻. Se resumen estos datos en la siguiente tabla.

Tabla VII. Nivel de Evidencia de las solicitudes de usos FFT (HUVN Granada).

NIVEL DE EVIDENCIA NICE / CEBM	AÑO 2010 N, (Porcentaje)	CAMBIOS AÑO 2015 N, (Porcentaje)
1⁺⁺ / 1b	4 (5,19%)	7 (9,09%)
1⁺ / 1b	18 (23,38%)	2 (2,59%)
1⁻ / 2b	20 (25,97%)	6 (7,79%)
2⁻ / 2b	1 (1,30%)	1 (1,30%)
3 / 4	29 (37,66%)	1 (1,30%)
4 / 5	2 (2,59%)	0
Ninguna (no información)	3 (3,9%)	N.A.
Sin cambio en 5 años	N.A.	60 (77,92%)

N.A.: no aplica

Como ejemplos de ensayos clínicos con bajo riesgo de sesgos (1⁺⁺) se encontraban bevacizumab+paclitaxel para el cáncer de mama metastásico⁸⁸⁻⁹¹, dabigatrán en caso de trombosis venosa profunda⁹²⁻⁹⁷ y para pacientes con

fibrilación auricular⁹⁸⁻¹⁰², y micofenolato en nefritis lúpica¹⁰³⁻¹⁰⁸. Es llamativo que dabigatrán, con muy buena evidencia para las dos indicaciones previamente citadas, no tenga soporte científico alguno para otras dos, como son la trombosis arterial ocular y el síndrome antifosfolípido. Tampoco hubo ningún estudio que apoyara el empleo de triptorelina en lupus eritematoso.

Las siete indicaciones que alcanzan en la actualidad el máximo nivel de evidencia son: bevacizumab para cáncer de ovario¹⁰⁹⁻¹¹¹ y, en combinación con irinotecan, para el glioblastoma, ciclosporina para colitis ulcerosa¹¹²⁻¹¹⁴, toxina botulínica para vejiga neurógena¹¹⁵⁻¹¹⁹, everolimus para trasplante hepático, rituximab para linfoma de células del manto¹²⁰⁻¹²⁵ y este mismo fármaco para granulomatosis de Wegener¹²⁶⁻¹²⁷.

Ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov

De los 77 usos FFT diferentes, en el 40% de los casos (n=31) no se ha encontrado ningún estudio en marcha o finalizado según este registro internacional, como son los casos de pentostatina en Síndrome de Sézary o rituximab para mistenia gravis. Sin embargo, en ocho de estas indicaciones, hay en curso más de 30 ensayos clínicos. Como ejemplos de esto último micofenolato para EICH (Enfermedad Injerto Contra Huésped) en trasplante de médula ósea, o ciclosporina para aplasia medular. El resto presenta un número intermedio de ensayos clínicos. Todos estos resultados aparecen detallados en la tabla VIII al final de este apartado.

Nuevas indicaciones aprobadas

En los cinco años transcurridos tras las solicitudes de estos usos FFT, sólo en 8 casos se ha producido una variación en ficha técnica ampliando a una nueva indicación (10,4%). Son las siguientes:

- Acitretina: liquen plano
- Bevacizumab: cáncer de ovario
- Bevacizumab-paclitaxel: cáncer de mama metastásico
- Dabigatrán: fibrilación auricular
- Dabigatrán: Trombosis venosa profunda

- Lenalidomida: síndrome mielodisplásico
- Rituximab: granulomatosis de Wegener
- Tox. Botulínica: vejiga neurógena

Todos ellos son medicamentos de autorización reciente (posterior al año 2000), salvo acitretina (1995), toxina botulínica (1997) y rituximab (1998).

Según quedaba reflejado en el apartado anterior, hay usos FFT con estudios de buena calidad, pero que en la actualidad no han visto ampliada esta indicación (por ejemplo micofenolato en el tratamiento de la nefritis lúpica¹⁰³⁻¹⁰⁸). Por otro lado, resulta destacable cómo en relativamente poco tiempo un medicamento que se usaba off-label en base únicamente a series de casos, ha pasado a tener ensayos clínicos que sustentan la nueva indicación, como es el caso de rituximab para la granulomatosis de Wegener¹²⁶⁻¹²⁷.

Gestión de las solicitudes y Existencia de Protocolos para los Usos Fuera de Ficha Técnica

Las solicitudes de uso fuera de ficha técnica, así como de uso compasivo y extranjeros eran evaluadas por una Subcomisión de la Comisión de Farmacia, que posteriormente recibían la autorización de la Dirección del Centro. La primera valoración se realizaba de forma muy detallada, y las siguientes solicitudes para el mismo medicamento-indicación se iban automatizando.

En cuanto a los Protocolos, en el Hospital Virgen de las Nieves, durante el año del estudio, se protocolizaron los usos de dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular y de toxina botulínica para la vejiga hiperactiva.

En la siguiente tabla se detallan todas las solicitudes de uso fuera de ficha técnica, así como datos del servicio solicitante, grupo ATC, año de autorización del fármaco, nivel de evidencia en el momento de la solicitud y en la actualidad, existencia de ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov, así como la posible variación en ficha técnica.

Tabla VIII. Resumen de solicitudes de uso off-label (HUVN Granada).

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
ABATACEPT	2	Reumatología	L04AA24	2007	Artritis Psoriásica	3 / 4	1 ⁻ / 2b	1	-
ABATACEPT	1	Reumatología	L04AA24	2007	Espondilitis anquilosante	3 / 4	1 ⁻ / 2b	1	-
ACITRETINA	1	Dermatología	D05BB02	1995	Liquen plano	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	2011
ADALIMUMAB	2	Oftalmología Cirugía	L04AB04	2003	Panuveítis	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	3	-
ADALIMUMAB	1	Pediatría	L04AB04	2003	Uveitis en niño (OL x indicación)	1 ⁻ / 2b	s.c.	1	-
BASILIXIMAB	9	Digestivo	L04AC02	1998	Prevención rechazo postrasplante hepático	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-
BEVACIZUMAB	3	Ginecología	L01XC07	2005	Cáncer de ovario	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	2011
BEVACIZUMAB/ IRINOTECAN	6	Oncología	L01XC07 /L01XX19	2005/1997	Glioblastoma	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	-
BEVACIZUMAB/ PACLITAXEL	8	Ginecología	L01XC07 /L01DC01	2005/1994	Cáncer de mama metastásico	1 ⁺⁺ / 1b	s.c.	>30	2010

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
BORTEZOMIB	1	Hematología	L01XX32	2004	Macroglobulinemia de Waldenström	1 ⁻ / 2b	s.c.	12 (ttos combinados)	-
BOSENTAN	2	Cirugía Vascular	C02KX01	2002	Raynaud (isquemia arterial crónica)	3 / 4	s.c.	-	-
CETUXIMAB	1	Oncología	L01XC06	2004	Carcinoma epidermoide metastatizado	3 / 4	s.c.	-	-
CICLOSPORINA Oftálmica	1	Hematología	L04AA01	1985	Afectación ocular EICH	3 / 4	s.c.	1	-
CICLOSPORINA	1	Digestivo	L04AA01	1985	Colitis ulcerosa	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b Resultado discutible	2	-
CICLOSPORINA	1	Hematología	L04AA01	1985	Aplasia medular	1 ⁻ / 2b	s.c.	>30	-
CINACALCET	4	Nefrología	H05BX01	2004	Hipercalcemia por hiperparatiroidismo 2º a trasplante renal	3 / 4	1 ⁻ / 2b	2	-
CLOPIDOGREL	20	Cirugía vascular	B01AC04	1998	Cirugía aórtica	4 / 5	s.c.	1	-
COLISTIMETATO DE SODIO	5	Neumología	J01XB01	2004	Bronquiectasias + pseudomonas no asociadas a fibrosis quística	3 / 4	s.c.	-	-
DABIGATRAN	1	Hematología	B01AE07	2008	Fibrilación auricular	1 ⁺⁺ / 1b	s.c.	14	2011

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
DABIGATRAN	1	Hematología	B01AE07	2008	Trombosis venosa profunda	1 ⁺⁺ / 1b	s.c.	2	2014
DABIGATRAN	2	Hematología	B01AE07	2008	Trombosis arterial ocular	ninguna	s.c.	-	-
DABIGATRAN	1	Hematología	B01AE07	2008	Síndrome antifosfolípido	ninguna	s.c.	-	-
DONEPECILO	1	Neurología	N06DA02	1998	Afasia post-ictus	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
DONEPECILO	1	Neurología	N06DA02	1998	Demencia postradioterapia	1 ⁻ / 2b	s.c.	2	-
ENTECAVIR	1	Digestivo	J05AF10	2006	Cirrosis hepática	1 ⁺ / 1b	s.c.	4	- (2010 FDA)
ERITROPOYETINA	3	Digestivo	B03XA	1990	VHC + Ribavirina	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-
ERITROPOYETINA	2	Digestivo	B03XA	1990	Anemia + VIH	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
ETANERCEPT	1	Dermatología	L04AB01	2000	Hidrosadenitis	1 ⁻ / 2b Resultado discutible	s.c.	-	-
ETANERCEPT	1	Dermatología	L04AB01	2000	Pioderma	3 / 4	s.c.	-	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
ETANERCEPT	1	Reumatología	L04AB01	2000	Síndrome TRAPS	3 / 4	s.c.	-	-
ETOPÓSIDO	1	Oncología	L01CB01	1984	Sarcoma	1 ⁻ / 2b	s.c.	5	-
EVEROLIMUS	9	Digestivo	L01XE10	2004	Trasplante hepático	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	8	2012
EVEROLIMUS	1	Nefrología	L01XE10	2004	Poliquistosis hepato-renal	3 / 4	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	1	-
FILGRASTIM	2	Digestivo	L03AA02	1991	VHC + Ribavirina	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
INMUNOGLOBU-LINA	1	Reumatología	J06BA02	1987	Trombofilia en embarazada	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	1	-
IMATINIB	1	Hematología	L01XC01	2001	Tratamiento de EICH	3 / 4	s.c.	2	-
LENALIDOMIDA	2	Hematología	L04AX04	2007	Mielofibrosis	1 ⁻ / 2b	s.c.	1	-
LENALIDOMIDA	1	Hematología	L04AX04	2007	Linfoma no Hodgkin	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-
LENALIDOMIDA	1	Hematología	L04AX04	2007	Síndrome mielodisplásico	1 ⁺ / 1b	s.c.	>30	2013

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
LEVOFLOXACINO	1	Pediatría	J01MA12	1998	Encefalomiелitis en niño (contraindicado en niños) (OL x edad y x indicación)	1 ⁺ / 1b	s.c.	5 otras infecciones	-
MICOFENOLATO	10	Neurología	L04AA06	1996	Miastenia Gravis	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	-	-
MICOFENOLATO	2	Medicina Interna/ Nefrología	L04AA06	1996	Nefritis lúpica	1 ⁺⁺ / 1a	s.c.	8	-
MICOFENOLATO	1	Medicina Interna	L04AA06	1996	Dermatomiositis	3 / 4	s.c.	-	-
MICOFENOLATO	1	Neurología	L04AA06	1996	Encefalitis límbica	4 / 5	3 / 4	-	-
MICOFENOLATO	2	Medicina Interna/ Neumología	L04AA06	1996	Neumonitis intersticial	3 / 4	2 ⁻ / 2b	1	-
MICOFENOLATO	3	Medicina Interna	L04AA06	1996	Esclerodermia	2 ⁻ / 2b	s.c.	2	-
MICOFENOLATO	2	Hematología	L04AA06	1996	EICH en trasplante de médula ósea	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	>30	-
OMALIZUMAB	1	Dermatología	R03DX05	2005	Dermatitis atópica	1 ⁻ / 2b Resultado discutible	s.c.	1	-
OSIGRAFT (EPTOTERMINA ALFA)	2	Traumatología	M05BC02	2002	Pseudoartrosis de clavícula	3 / 4	s.c.	-	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
PAMIDRONATO	1	Pediatría	M05BA03	1998	Osteomielitis multifocal crónica recurrente (OL x edad y x indicación)	3 / 4	s.c.	-	-
PENTOSTATINA (DEOXICOFORMICINA)	2	Hematología	L01XX08	1994	Síndrome Sézary	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
QUETIAPINA	4	Neurología	N05AH04	2000	Párkinson	1 ⁻ / 2b Resultado discutible	s.c.	1	-
QUETIAPINA	1	Neurología	N05AH04	2000	Demencia por cuerpos de Lewy	3 / 4	s.c.	-	-
QUETIAPINA	1	Neurología	N05AH04	2000	Tratamiento de la agitación en Alzheimer	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-
RITUXIMAB	1	Hematología	L01XC02	1998	Trombocitopenia amegacariocítica	3 / 4	s.c.	-	-
RITUXIMAB	3	Hematología	L01XC02	1998	Linfoma de células del manto	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	-
RITUXIMAB	1	Hematología	L01XC02	1998	Macroglobulinemia de Waldenström	1 ⁻ / 2b	s.c.	>30	-
RITUXIMAB	1	Reumatología	L01XC02	1998	Polimiositis	3 / 4	s.c.	-	-
RITUXIMAB	2	Reumatología	L01XC02	1998	LES	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	2	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
RITUXIMAB	2	Nefrología	L01XC02	1998	Rechazo trasplante renal	1 ⁺ / 1b	s.c.	15	-
RITUXIMAB	1	Neurología	L01XC02	1998	Miastenia Gravis	3 / 4	s.c.	-	-
RITUXIMAB	1	Medicina Interna	L01XC02	1998	Granulomatosis de Wegener	3 / 4	1 ⁺⁺ / 1b	5	2013
RIVASTIGMINA	1	Neurología	N06DA03	2001	Demencia por cuerpos de Lewy	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-
ROMIPLOSTIN	1	Oncología	B02BX04	2009	Trombocitopenia 2ª a quimioterapia	1 ⁻ / 2b	s.c.	2	-
SIROLIMUS	1	Digestivo	L04AA10	2001	Colangiocarcinoma	3 / 4	s.c.	-	-
SIROLIMUS	2	Digestivo	L04AA10	2001	Trasplante hepático no por hepatocarcinoma	3 / 4	s.c.	1	-
SIROLIMUS	4	Digestivo	L04AA10	2001	Trasplante hepático por hepatocarcinoma	3 / 4	s.c.	3	-
SIROLIMUS	2	Hematología	L04AA10	2001	EICH en trasplante de médula ósea	3 / 4	1 ⁻ / 2b	>30	-
SIROLIMUS	2	Nefrología	L04AA10	2001	Poliquistosis	1 ⁻ / 2b Resultado discutible	s.c.	3	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
TACROLIMUS	2	Neurología	L04AD02	1996	Miastenia Gravis	3 / 4	1 ⁻ / 2b	1	-
TEMOZOLAMIDA	1	Pediatría	L01AX03	1999	Tumor óseo húmero (OL x indicación)	3 / 4	s.c.	-	-
TOBRAMICINA	1	Neumología	J01GB01	1973	Infección bronquial por Gram- (OL x distinta vía)	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-
TOCILIZUMAB	1	Pediatría	L04AC07	2009	Arteritis de Takayasu (OL x indicación)	3 / 4	s.c.	-	-
TOPOTECAN	1	Oncología	L01XX17	1997	Sarcoma	3 / 4	s.c.	-	-
TOXINA BOTULÍNICA	1	Urología	M03AX01	1997	Vejiga neurógena	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	12	2014
TRIPTORELINA	1	Nefrología	L02AE04	1990	LES	ninguna	s.c.	1	-
ZOLEDRÓNICO	2	Reumatología	M05BA08	2001	Osteogénesis imperfecta	3 / 4	1 ⁻ / 2b	1	-

IV.2. EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA)

La solicitud de Uso Compasivo se tramitaba al Servicio de Farmacia quien lo remitía a la AEMPS, y requería:

- El formulario de solicitud de autorización.
- Informe clínico justificativo del médico responsable del tratamiento, así como la conformidad del promotor cuando fuese requerida.

Se solicitaron 9 medicamentos distintos a través de la vía administrativa de uso compasivo (Tabla IX), incluyendo entre ellos diacetilmorfina que se había empleado en el contexto de un ensayo clínico en pacientes dependientes de opioides con fracaso a tratamientos anteriores (PEPSA: Proyecto Experimental de Prescripción de Estupefacientes en Andalucía). Bendamustina, ácido 5-aminolevulínico, estiripentol, norcolesterol (radiofármaco) y plerixafor han sido posteriormente autorizados. Gemtuzumab fue declarado medicamento huérfano, pero posteriormente fue rechazada su comercialización por la EMA (2008) debido a problemas de diseño en los estudios y a datos preocupantes sobre seguridad. En la FDA obtuvo aprobación y posteriormente suspensión de comercialización (Octubre de 2010) por evidenciarse tasas de toxicidad fatal superiores al grupo control (5.7% vs 1.4%, respectivamente). Con idebenona ocurre algo similar, fue declarado medicamento huérfano para la ataxia de Friedreich, pero el CHMP denegó en 2008 la autorización de comercialización por falta de una clara demostración de eficacia, considerando que los beneficios no superaban a los posibles riesgos. Sin embargo, estaba autorizado en Italia y Portugal para ésta indicación. En 2015 ha sido autorizada otra especialidad farmacéutica con el mismo principio activo, idebenona, pero para otra indicación, para la neuropatía óptica de Leber.

Picibanil o también denominado OK-432 es un agente esclerosante no autorizado en Europa, inicialmente fabricado en Japón, dónde tiene aprobada la indicación de linfangioma desde 1995. El cirujano pediátrico descubridor de esta terapia (Dr. Shuhei Ogita) creó una Fundación para ofrecer el tratamiento a

pacientes de otras áreas del mundo. El tratamiento es considerado terapia de primer escalón, sobre todo en pacientes pediátricos.

Tabla IX. Resumen de solicitudes de usos compasivos (HUVN Granada).

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	INDICACIÓN	AEMPS/ EMA	SITUACIÓN ACTUAL
5-ALA (Gliolan)	7	Neurocirugía	L01XD04	Cirugía de astrocitoma	2009/ 2007	Comercializado M. Huérfano en 2002
Bendamustina (Ribomustin, Levact)	1	Oncología	L01AA09	Linfoma del manto	2010/ 2010	Comercializado
Diacetilmorfina	6	Medicina Interna	N02AA0 9	Dependencia a opiáceos	-	Uso compasivo
Estiripentol (Diacomit)	1	Neurología	N03AX1 7	Síndrome de Dravet	2009/ 2009	No comercializado M. Huérfano en 2001
Gemtuzumab (Mylotarg)	1	Hematología	L01XC05	LMA	No/ No	No comercializado M. Huérfano en 2004 Rechazado en 2008 por la EMA
Idebenona (Mnesis)	7	Neurología	N06BX13	Ataxia de Friedreich	No/ No	M. Huérfano (2004) Rechazado en 2008 por la EMA. (En 2015 la EMA autoriza otra E.F.) Comercializado
Norcolesterol (Norcolesterol iodado (131I))	2	Medicina Nuclear	V09XA01	Adenoma suprarrenal	2009	Comercializado
Picibanil (OK-432)	4	ORL		Linfangioma cervical	No/ No	No comercializado
Plerixafor (Mozobil)	2	Hematología	L03AX16	Movilización de células hematopoyéticas	2009/ 2009	Comercializado M. Huérfano en 2004

IV.3. DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA (CÓRDOBA)

Durante el periodo de estudio se solicitaron formalmente a la Comisión de Farmacia un total de 190 solicitudes de usos de fármacos fuera de ficha técnica. Estas solicitudes implicaron a un total de 44 medicamentos distintos y hasta 82 indicaciones o condiciones clínicas diferentes (binomio fármaco-indicación).

Servicios solicitantes: el mayor número de solicitudes provino del Servicio de Neumología, seguido de Pediatría, Dermatología y Hematología.

Tabla X. Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (HURS Córdoba).

SERVICIOS	nº Fcos	%	nº indicaciones	%	nº solicitudes	%
Reumatología	6	9,23	6	7,32	7	3,68
Dermatología	6	9,23	7	8,54	20	10,52
Cardiología	1	1,53	1	1,22	1	0,52
Endocrinología	2	3,07	2	2,44	11	5,78
Pediatría	20	30,76	29	34,15	42	22,10
Digestivo	2	3,07	2	2,44	7	3,68
Ginecología	1	1,53	1	1,22	1	0,52
Oncología	9	13,84	10	12,20	12	6,31
Hematología	7	10,76	11	13,41	14	7,36
Nefrología	4	6,15	5	6,10	12	6,31
Neumología	5	7,69	7	8,54	61	32,10
Neurología	2	3,07	2	2,44	2	1,05

La mayor proporción de indicaciones distintas estuvo solicitada para pacientes pediátricos, para quienes también se hizo uso del mayor número de fármacos distintos, hasta 20. Podrían agruparse en antivíricos (raltegravir, tenofovir, valganciclovir), tratamiento de patología cardiovascular congénita (bosentán, sildenafilo, sirólimus), enfermedades osteoarticulares (influximab, tocilizumab, abatacept, adalimumab, metotrexato, pamidronato), oncológicas (bevacizumab, nilotinib, everolimus, citarabina liposomal), uveítis (adalimumab), síndrome nefrótico (micofenolato, tacrolimus), calcitriol para enteropatía pierde-proteínas y deferasirox para hiperferritinemia.

Año de Autorización de los medicamentos solicitados como Off-label: el 66% de los medicamentos solicitados (n=29) se correspondían con autorizaciones de comercialización posteriores al año 2000.

Grupo ATC: El grupo farmacológico más solicitado como off-label fue el L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), no sólo en cuanto al número de fármacos solicitados de este grupo (hasta 28 de los 44), sino también y principalmente en cuanto al número de indicaciones distintas (73,2%) y de solicitudes (68,9%). En segundo lugar, el grupo J (antiinfecciosos de uso sistémico), con 6 antibióticos distintos. El resto de los grupos ATC contribuyó con mucha menor variedad de medicamentos. Se resumen estos datos en la siguiente tabla.

Tabla XI. Distribución de los usos FFT según grupos ATC (HURS Córdoba).

Grupos ATC	nº Fcos	%	nº indicaciones	%	nº solicitudes	%
L	28	63,64	60	73,17	131	69,0
C	2	4,55	4	4,87	11	5,78
A	1	2,27	1	1,21	1	0,52
J	6	13,64	7	8,53	22	11,57
V	1	2,27	1	1,21	1	0,52
D	1	2,27	2	2,43	6	3,15
G	2	4,55	3	3,65	14	7,36
M	2	4,55	3	3,65	3	1,57
H	1	2,27	1	1,21	1	0,52

De los 28 medicamentos del grupo L, algo más de la mitad (n=15) pertenecen al subgrupo L01 (antineoplásicos) destacando entre ellos algunos anticuerpos monoclonales (bevacizumab, alemtuzumab, rituximab) o inhibidores de la tirosinkinasa (sunitinib). El resto, mayoritariamente son inmunosupresores (L04), como anakinra, basiliximab, ustekinumab, abatacept, adalimumab, etanercept, o tocilizumab.

El fármaco con mayor número de solicitudes fue tacrolimus (n=30) (solicitado desde 3 servicios clínicos distintos), seguido de micofenolato (n=27) (en 5 Servicios), colistimetato (n=16) y everolimus (n=15).

El número de indicaciones fuera de ficha técnica para cada fármaco pudo oscilar desde una única (n=27, 61,3% de los fármacos) hasta diez indicaciones distintas para el mismo, como ocurrió con micofenolato. Tabla XII.

Tabla XII. Medicamentos con más de una indicación FFT (HURS Córdoba).

Nº Indic	N (%)	Medicamentos solicitados
Dos	9 (20,45%)	Colistimetato, etanercept, finasterida, infliximab, lenalidomida, pamidronato, sildenafilo, sunitinib, tocilizumab
Tres	3 (6,81%)	Bevacizumab, bosentán, sirolimus
Cuatro	3 (6,81%)	Adalimumab, everolimus, tacrolimus
Seis	1 (2,27%)	Rituximab
Diez	1 (2,27%)	Micofenolato

Hemos analizado hasta 82 solicitudes distintas de binomio fármaco-indicación, pero como para algunas enfermedades se ha podido solicitar más de un medicamento, el cómputo real de enfermedades tratadas con medicamentos FFT era de 65. En la mayor parte de ellas (n=53, 64,6%) sólo se solicitaba un uso FFT.

Tabla XIII. Indicaciones con más de un uso FFT (HURS Córdoba).

Indicación	Medicamentos solicitados
EICH	Basiliximab, etanercept, infliximab
Tx de pulmón	Everolimus, micofenolato, tacrolimus
Hidrosadenitis	Etanercept, finasterida
Cirugía de Fontan (pediátrico)	Bosentán, sildenafilo
Sd. Nefrótico (pediátrico)	Tacrolimus, micofenolato
Glioblastoma	Bevacizumab, beva+irinotecán
Dermatitis atópica	Topotecán, ustekinumab
VIH (pediátrico)	Raltegravir, tenofovir
HT Pulmonar (pediátrico)	Bosentán, sildenafilo
LES	Rituximab, tacrolimus
Bronquiectasias	Colistimetato, tobramicina (inh)
AIJ (pediátrico)	Adalimumab, metotrexato

Nivel de Evidencia de las solicitudes

Tras revisar la literatura científica disponible en el momento de la solicitud (año 2010), algo más de la mitad (44 de las 82 solicitudes, 53,6%) de los usos FFT solicitados se apoyaban en un aceptable nivel de evidencia (niveles 1-, 1+, 1++ según la escala NICE). Sin embargo, en un 46,4% de los mismos no había publicado ningún ensayo clínico, y prácticamente toda la información de la que se podía disponer era sobre casos y series de casos (Tabla XIV).

Revisada la evidencia en el momento actual (año 2015) encontramos que después de 5 años, casi dos terceras partes de los usos FFT no habían incorporado estudios de mejor calidad (n=53, 64,6%). No obstante, hubo 29 de estos usos (32,9%) que mejoraron su nivel de evidencia, destacando seis indicaciones que pasaron a tener un nivel 1++, siete que pasaron a 1+ y ocho a 1-. Se resumen estos datos en la siguiente tabla.

Tabla XIV. Nivel de Evidencia de las solicitudes de usos FFT (HURS Córdoba).

NIVEL DE EVIDENCIA NICE / CEBM	AÑO 2010 N, (Porcentaje)	CAMBIOS AÑO 2015 N, (Porcentaje)
1++ / 1a	3 (3,65%)	0 (0%)
1++ / 1b	3 (3,65%)	6 (7,31%)
1+ / 1b	12 (14,63%)	7 (8,53%)
1- / 2b	26 (31,70%)	8 (9,75%)
2+ / 2b	1 (1,21%)	0 (0%)
2- / 2b	3 (3,65%)	3 (3,65%)
3 / 4	21 (25,6%)	5 (6,09%)
4 / 5	0 (0%)	0 (0%)
Ninguna (no información)	13 (15,85%)	N.A.
Sin cambio en 5 años	N.A.	53 (64,63%)

N.A.: no aplica

Hubo seis solicitudes apoyadas en ensayos clínicos de muy buena calidad metodológica en aquel momento (1++): metotrexato para AIJ, micofenolato para nefritis lúpica¹⁰³⁻¹⁰⁸, tacrolimus para trasplante de pulmón¹²⁸⁻¹³⁰, temozolamida

para melanoma¹³¹⁻¹³⁴, tobramicina para infección en bronquiectasias¹³⁵⁻¹³⁷ y toxina botulínica para acalasia¹³⁸⁻¹⁴¹. De todos ellos, sólo metotrexato ha ampliado la indicación en FT.

En el polo opuesto, sin ningún estudio que sustentase el uso FFT ni casos publicados en el momento de la solicitud, hubo 13 indicaciones, la mayor parte de ellas para pacientes pediátricos. Son las siguientes:

Pacientes Pediátricos:

- Adalimumab para AIJ
- Everolimus para poliquistosis hepatorrenal
- Everolimus para colangiocarcinoma
- Micofenolato para neumonitis intersticial
- Micofenolato para trasplante de pulmón
- Nilotinib para LLA
- Raltegravir para VIH
- Sirolimus para fístula a-v pulmonar
- Tocilizumab para artritis asociada a EII

Pacientes adultos:

- Pazopanib para carcinoma de cérvix
- Tocilizumab para glomerulopatía con afectación articular y elevada IL-6
- Topotecán para dermatitis atópica
- Ustekinumab para dermatitis atópica.

El fármaco que se empleó en mayor número de indicaciones distintas, micofenolato, presentó niveles de evidencia muy diferentes: muy elevada en el caso de nefritis lúpica y sin estudios en los casos de neumonitis intersticial y trasplante pulmonar pediátricos.

En algunos casos señalamos en la tabla como *resultados discutibles* a aquellos en los que, a pesar de que los estudios puedan ser de buena calidad, los resultados no son concluyentes en cuanto a la eficacia del tratamiento, bien por

proporcionar un beneficio escaso, o por contar con poca potencia estadística, o bien por no ser realmente superiores a la terapia estándar, si bien podrían ser útiles en caso de fallo o contraindicación, como es el caso de la toxina botulínica en la acalasia¹³⁸⁻¹⁴¹.

En cuanto a los cambios en el nivel de evidencia desde el año de la solicitud hasta la actualidad, la tercera parte de los usos FFT han mejorado las pruebas que sustentan su empleo. Pero el máximo nivel de evidencia (1⁺⁺) sólo lo han alcanzado seis: bevacizumab para cáncer ovárico¹⁰⁹⁻¹¹¹, everolimus para trasplante hepático¹⁴²⁻¹⁴⁵, tenofovir para VIH en niños¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ (todos ellos con ampliación de indicación en la FT), y bevacizumab solo o en combinación con irinotecán para glioblastoma y rituximab para linfoma de células del manto¹²⁰⁻¹²⁵.

Ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov

De los 82 usos FFT diferentes, en 27 (32,92%) no se ha encontrado ningún estudio en marcha o finalizado según este registro internacional, como son los casos de colistimetato para bronquiectasias infectadas por *Pseudomona* (no fibrosis quística), o de micofenolato para neumonitis, trasplante pulmonar y vasculitis, todas ellas en Pediatría. Sin embargo, en seis de estas indicaciones, hay en curso más de 25-30 ensayos clínicos. Como ejemplos de esto último bevacizumab para cáncer ovárico y glioblastoma, bevacizumab+irinotecán para glioblastoma, lenalinomida para síndrome mielodisplásico, rituximab para linfoma de células del manto y temozolamida para melanoma. El resto presenta un número intermedio o bajo (2-4) de ensayos clínicos. Todos estos resultados aparecen detallados en la tabla XV al final de este apartado.

Nuevas indicaciones aprobadas

En los cinco años transcurridos tras las solicitudes de estos usos FFT, en 9 casos (11%) se ha producido una variación en ficha técnica ampliando una nueva indicación. Son las siguientes:

- Bevacizumab: cáncer de ovario
- Deferasirox: Sobrecarga férrica en niños mayores de 10 años con talasemia no dependiente de transfusiones
- Everolimus: trasplante hepático
- Lenalidomida: síndrome mielodisplásico
- Metotrexato: AIJ
- Raltegravir: VIH en niños
- Sildenafil: hipertensión arterial pulmonar en niños
- Sorafenib: carcinoma de tiroides
- Tenofovir: VIH en niños

Todos ellos son medicamentos de autorización reciente (posterior al año 2000), salvo metotrexato (1965) y sildenafil (1998).

Por otro lado, había usos FFT con estudios de calidad aceptable en el momento de la solicitud, pero que hasta el momento actual no han visto ampliada la indicación, por ejemplo micofenolato para nefritis lúpica, tacrolimus para trasplante de pulmón, temozolamida para melanoma, tobramicina para infección en bronquiectasias y toxina botulínica para acalasia. Durante los años de seguimiento de estas utilizaciones off-label, otros usos han alcanzado muy buen nivel de evidencia más recientemente, aunque en alguno de ellos no se ha ampliado la indicación (rituximab para linfoma células del manto¹²⁰⁻¹²⁵).

Gestión de las solicitudes y Existencia de Protocolos para los Usos Fuera de Ficha Técnica

En el Hospital Reina Sofía de Córdoba existía un listado (denominado *Anexo 1*) con todos los usos FFT que se habían venido solicitando y que habían sido aprobados por la AEMPS en los años anteriores, de modo que todos ellos eran automáticamente autorizados por la Comisión permanente de Farmacia sin

necesidad de mayor justificación. El listado incluía 208 usos, destacando entre todos ellos micofenolato con hasta 18 indicaciones diferentes y rituximab con 13. Aquellas otras solicitudes no incluidas en este *Anexo 1* debían acompañarse de aportación bibliográfica que sustentase su utilización para ser valoradas por parte de la Comisión de Farmacia. En caso de informe favorable, en términos de eficacia, seguridad, conveniencia y coste, la indicación pasaría a engrosar el listado positivo.

Durante el año en estudio, de los 82 usos, 43 estaban incluidos en el *Anexo 1* y el resto requirió de nueva evaluación. A pesar de que alguna solicitud tuvo una evaluación negativa o dudosa, finalmente la Comisión decidió aprobar su uso para la paciente en particular (pazopanib y carcinoma de cérvix). En el periodo analizado no hubo denegaciones.

La Comisión de Farmacia y Terapéutica difundió el procedimiento y publicó en la web del Hospital el *Anexo 1* (anexo 8), junto con las recomendaciones indicadas en el *RD 1015/2009* de justificar en la historia clínica la necesidad del uso FFT, la necesidad de consentimiento informado y de respeto hacia las restricciones que estuviesen ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento, así como de notificación de sospechas de reacciones adversas.

En cuanto a la existencia de protocolos, únicamente estuvo implementado el uso de inmunoglobulinas para distintas indicaciones. La realización de protocolo asistencial era preciso en caso de que se previese un uso frecuente y de que existiese suficiente evidencia. Posteriormente al periodo de estudio se protocolizó el uso de nifedipino para la amenaza de parto prematuro, EPO para protección neurológica en caso de EICH (enfermedad injerto contra huésped) y de metotrexato intralesional en neoadyuvancia para neoacantomas.

En la siguiente tabla se detallan todas las solicitudes de uso fuera de ficha técnica, así como datos del servicio solicitante, grupo ATC, año de autorización del fármaco, nivel de evidencia en el momento de la solicitud y en la actualidad, existencia de ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov, así como la posible variación en ficha técnica.

Tabla XV. Resumen de solicitudes de usos off-label (HURS Córdoba).

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
ABATACEPT	2	Reumatología (Pediátrico)	L04AA24	2007	Espondilitis anquilosante (OL x edad y x indicación)	3 / 4	1 ⁻ / 2b	-	-
ADALIMUMAB	1	Dermatología	L04AB04	2003	Enfermedad de Behçet	3 / 4	2 ⁻ / 2b	2	-
ADALIMUMAB	1	Reumatología (Pediátrico)	L04AB04	2003	AIJ oligoarticular (OL x indicación)	ninguna	3 / 4	-	-
ADALIMUMAB	1	Reumatología	L04AB04	2003	Uveitis	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ /1b	3	-
ADALIMUMAB	2	Pediatría	L04AB04	2003	Uveitis (OL x indicación)	1 ⁻ / 2b	s.c.	1	-
ALEMTUZUMAB	1	Hematología	L01XC04	2001	Micosis fungoide	1 ⁻ / 2b	s.c.	4	-
ANAKINRA	1	Reumatología	L04AC03	2002	Artrosis erosiva en manos	3 / 4	s.c.	-	-
BASILIXIMAB	2	Hematología	L04AC02	1998	EICH	1 ⁻ / 2b	s.c.	4	-
BEVACIZUMAB	1	Ginecología	L01XC07	2005	Cáncer de ovario	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	2011

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
BEVACIZUMAB	3	Oncología	L01XC07	2005	Glioblastoma	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	-
BEVACIZUMAB	1	Oncología (Pediátrico)	L01XC07	2005	Glioblastoma (OL x edad y x indicación)	3 / 4	1 ⁻ / 2b	3	-
BEVACIZUMAB/ IRINOTECAN	1	Oncología	L01XC07/ L01XX19	2005/1997	Glioblastoma	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	-
BORTEZOMIB	1	Hematología	L01XX32	2004	Macroglobulinemia de Waldenström	1 ⁻ / 2b	s.c.	12 (ttos combinados)	-
BOSENTAN	1	Pediatría	C02KX01	2002	Cardiopatía congénita (OL x edad y x indicación)	1 ⁻ / 2b	s.c.	4	-
BOSENTAN	3	Pediatría	C02KX01	2002	Cirugía Fontán (OL x edad y x indicación)	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b	1	-
BOSENTAN	6	Pediatría	C02KX01	2002	Hipertensión arterial pulmonar (OL x edad)	1 ⁻ / 2b	s.c.	7	-
CALCITRIOL	1	Pediatría	A11CC04	1982	Enteropatía pierde proteínas 2 ^a a Tx cardíaco (OL x edad y x indicación)	3 / 4	s.c.	-	-
CIDOFOVIR	1	Hematología	J05AB12	1997	Herpes simple resistente a aciclovir y foscarnet	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-
CITARABINA LIPOSOMAL	1	Oncología pediátrica	L01BC01	2004	Ependimoma anaplásico (OL x edad y x indicación)	3 / 4	s.c.	1	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
COLISTIMETATO DE SODIO	8	Neumología	J01XB01	2004	Bronquiectasias + pseudomonas no asociadas a fibrosis quística	3 / 4	s.c.	-	-
COLISTIMETATO DE SODIO	8	Neumología	J01XB01	2004	Trasplante de pulmón	3 / 4	s.c.	-	-
DEFERASIROX	1	Pediatría	V03AC03	2008	Hiperferritinemia (OL x indicación)	1 ⁺ / 1b	s.c.	2	2012
ETANERCEPT	1	Dermatología	L04AB01	2000	Hidrosadenitis	1 ⁻ / 2b Resultado discutible	s.c.	-	-
ETANERCEPT	1	Hematología	L04AB01	2000	EICH	1 ⁺ / 1b	s.c.	3	-
EVEROLIMUS	6	Digestivo	L01XE10	2004	Trasplante hepático	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	8	2012
EVEROLIMUS	1	Pediatría	L01XE10	2004	Poliquistosis hepato-renal (OL x edad y x indicación)	ninguna	3 / 4	1	-
EVEROLIMUS	7	Neumología	L01XE10	2004	Trasplante pulmón	1 ⁺ / 1b	s.c.	3	-
EVEROLIMUS	1	Pediatría	L01XE10	2004	Colangiocarcinoma (OL x edad y x indicación)	ninguna	s.c.	-	-
FINASTERIDA	3	Dermatología	D11AX10	1998	Alopecia androgénica en mujeres	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	2	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
FINASTERIDA	3	Dermatología	D11AX10	1998	Hidrosadenitis	3 / 4	s.c.	-	-
GONADOTROPINA CORIÓNICA	10	Endocrinología	G03GA08	2001	Fertilidad masculina	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
HORMONA DEL CRECIMIENTO	1	Neurología	H01AC01	2006	Esclerosis lateral amiotrófica	1 ⁻ / 2b Resultado discutible	1 ⁺ / 1b Resultado Discutible	-	-
INFLIXIMAB	1	Hematología pediátrica	L04AA12	1999	EICH (OL x edad y x indicación)	1 ⁻ / 2b	s.c.	4	-
INFLIXIMAB	1	Reumatología	L04AA12	1999	Osteoartritis	3 / 4	s.c.	-	-
LENALIDOMIDA	1	Hematología	L04AX04	2007	Linfoma no Hodgkin	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-
LENALIDOMIDA	1	Hematología	L04AX04	2007	Síndrome mielodisplásico	1 ⁺ / 1b	s.c.	>30	2013
METOTREXATO	1	Reumatología Pediátrica	L01BA01	1965	AIJ poliarticular (OL x edad y x indicación)	1 ⁺⁺ / 1a	s.c.	3	2011
MICOFENOLATO	8	Reumatología /Nefrología	L04AA06	1996	Nefritis lúpica	1 ⁺⁺ / 1a	s.c.	8	-
MICOFENOLATO	1	Neumología	L04AA06	1996	Neumonitis intersticial	3 / 4	2 ⁻ / 2b	1	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
MICOFENOLATO	1	Neumología Pediátrica	L04AA06	1996	Neumonitis intersticial (OL x edad y x indicación)	ninguna	s.c.	-	-
MICOFENOLATO	2	Pediatría	L04AA06	1996	Sínd. Nefrótico (OL x edad y x indicación)	1 ⁻ / 2b	s.c.	2	-
MICOFENOLATO	9	Neumología	L04AA06	1996	Trasplante de pulmón	1 ⁺ / 1b	s.c.	3	-
MICOFENOLATO	1	Neumología Pediátrica	L04AA06	1996	Trasplante de pulmón (OL x edad y x indicación)	ninguna	s.c.	-	-
MICOFENOLATO	1	Neurología	L04AA06	1996	Polineuropatía desmielinizante idiopática	3 / 4	s.c.	-	-
MICOFENOLATO	1	Reumatología	L04AA06	1996	Glomerulonefritis ANCA +	1 ⁻ / 2b	s.c.	1	-
MICOFENOLATO	1	Nefrología	L04AA06	1996	Vasculitis	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	3	-
MICOFENOLATO	2	Nefrología Pediátrica	L04AA06	1996	Vasculitis (OL x edad y x indicación)	3 / 4	s.c.	-	-
NILOTINIB	1	Hematología pediátrica	L01XE08	2007	Leucemia linfocítica aguda (OL x edad y x indicación)	ninguna	s.c.	2	-
PAMIDRONATO	1	Endocrinología pediátrica	M05BA03	1998	Osteogénesis imperfecta (OL x edad y x indicación)	3 / 4	1 ⁻ / 2b	2	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
PAMIDRONATO	1	Endocrinología pediátrica	M05BA03	1998	Osteopenia (OL x edad y x por indicación)	3 / 4	1 ⁺ / 1b	-	-
PAZOPANIB	1	Oncología	L01XE11	2010	Carcinoma epidermoide de cérvix	ninguna	1 ⁻ / 2b	2	-
PEMETREXED	1	Oncología	L01BA04	2004	Carcinoma urotelial de pelvis renal	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
RALTEGRAVIR	1	Pediatría	J05AX08	2007	VIH (OL x edad)	ninguna	1 ⁺ / 1b	8	2012
RITUXIMAB	2	Hematología	L01XC02	1998	Linfoma de células del manto	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	-
RITUXIMAB	1	Reumatología	L01XC02	1998	LES	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	2	-
RITUXIMAB	1	Nefrología	L01XC02	1998	Rechazo trasplante renal	1 ⁺ / 1b	s.c.	15	-
RITUXIMAB	2	Hematología	L01XC02	1998	Púrpura trombocitopénica trombótica	3 / 4	s.c.	4	-
RITUXIMAB	1	Hematología	L01XC02	1998	Linfoma MALT cutáneo	3 / 4	s.c.	5	-
RITUXIMAB	1	Hematología	L01XC02	1998	Sínd. Sjögren	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
SILDENAFILO	1	Pediatría	G04BE03	1998	Cirugía Fontán (OL x edad y x indicación)	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b	1	-
SILDENAFILO	3	Pediatría	G04BE03	1998	Hipertensión arterial pulmonar (OL x edad)	2 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	4	2011
SIROLIMUS	1	Oncología	L04AA10	2001	Sínd. hamartomatoso múltiple	3 / 4	2 ⁻ / 2b	-	-
SIROLIMUS	1	Pediatría	L04AA10	2001	Fístulas arteriovenosas pulmonares (OL x edad y x indicación)	ninguna	s.c.	-	-
SIROLIMUS 0.4% tópico (F. Magistral)	6	Dermatología	L04AA10	2001	Angiofibromas faciales	3 / 4	1 ⁻ / 2b	2	-
SORAFENIB	2	Oncología/ Endocrinología	L01XE05	2006	Carcinoma de tiroides	1 ⁻ / 2b	s.c.	5	2014
SUNITINIB	1	Oncología	L01XE04	2006	Liposarcoma refractario	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
SUNITINIB	1	Oncología	L01XE04	2006	Tumor neuroendocrino no pancreático	2 ⁺ / 2b	s.c.	3	-
TACROLIMUS	1	Nefrología	L04AD02	1996	LES	3 / 4	1 ⁻ / 2b	6	-
TACROLIMUS	2	Nefrología	L04AD02	1996	Glomerulonefritis membranosa	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
TACROLIMUS	1	Pediatría	L04AD02	1996	Sínd. Nefrótico (OL x edad y x indicación)	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	3	-
TACROLIMUS	26	Neumología	L04AD02	1996	Trasplante de pulmón	1 ⁺⁺ / 1b	s.c.	6	-
TAXOL (PACLITAXEL)	1	Oncología	L01CD01	1994	Carcinoma vesícula biliar	3 / 4	s.c.	-	-
TEMOZOLOMIDA	1	Oncología	L01AX03	1999	Melanoma	1 ⁺⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	25	-
TENOFOVIR	1	Pediatría	J05AF07	2002	VIH (OL x edad)	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b	-	2012
TOBRAMICINA	2	Neumología	J01GB01	1973	Bronquiectasias + pseudomonas (no asociadas a fibrosis quística)	1 ⁺⁺ / 1b	s.c.	2	-
TOCILUZUMAB	1	Reumatología	L04AC07	2009	Glomerulopatía con afectación articular y elevados niveles de IL-6	ninguna	3 / 4	-	-
TOCILUZUMAB	1	Reumatología pediátrica	L04AC07	2009	Artritis asociada a EII (OL x indicación)	ninguna	s.c.	-	-
TOLVAPTÁN	1	Cardiología	C03XA01	2009	Hiponatremia refractaria asociada a IC	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
TOPOTECÁN	3	Dermatología	L01XX17	2009	Dermatitis atópica refractaria	ninguna	3 / 4	2	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
TOXINA BOTULÍNICA	1	Digestivo	M03AX01	1997	Acalasia	1 ⁺⁺ / 1a Resultado discutible	s.c.	1	-
USTEKINUMAB	3	Dermatología	L04AC05	2009	Dermatitis atópica refractaria	ninguna	3 / 4	2	-
VALGANCICLOVIR	1	Pediatría	J05AB14	2002	Citomegalovirus congénito (OL x indicación)	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-

IV.4. EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

La solicitud de un medicamento vía uso compasivo, se tramitaba al Servicio de Farmacia, quien lo remitía a la AEMPS, y requería:

- El formulario de solicitud de autorización.
- Informe clínico justificativo del médico responsable del tratamiento, así como la conformidad del promotor cuando fuese requerida.

Se solicitaron usos compasivos para 15 medicamentos, dos de ellos para dos indicaciones diferentes: alitretinoína para eczema y psoriasis, y everolimus para carcinoma renal metastásico y tumor carcinoide. Nos referimos a everolimus de alta dosis (Afinitor[®]) destinado a terapia oncológica (mama, renal y neuroendocrino). Everolimus de dosis bajas estaba ya autorizado para profilaxis de rechazo en trasplantes (Certicán[®]). Las parejas medicamento-indicación fueron por tanto 17, solicitadas para un total de 46 pacientes. La más frecuente fue 5-ALA (ácido aminolevulínico) para marcaje en cirugía de astrocitoma (n=16). El 60% de medicamentos fueron del grupo L (antineoplásicos e inmunomoduladores). Pediatría y Oncología fueron los Servicios solicitantes más destacados.

La mayor parte de fármacos han conseguido autorización de comercialización a fecha actual, salvo figitumumab, gemtuzumab y treprostinil. Gemtuzumab fue declarado medicamento huérfano y posteriormente rechazada su comercialización por la EMA, mientras que figitumumab continúa en investigación para cáncer de próstata, mama y sarcoma de Ewing, una vez detenido su desarrollo inicial para carcinoma de pulmón por falta de eficacia. En el caso de defibrotida (huérfano en 2004), la EMA rechazó su autorización, si bien permitía su uso mediante Name Patient Program (NPP), hasta finales de 2013 en que ha sido autorizado en circunstancias excepcionales y bajo monitorización adicional.

Mención aparte merece la administración de células madre en isquemia crónica de miembros inferiores, cuya vía de tratamiento continúa siendo el uso compasivo. No todos eran medicamentos en investigación, cabe destacar la situación de cisaprida, retirado en 2004 por riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves, cuya única posibilidad de acceso era vía administrativa de uso compasivo.

Tabla XVI. Resumen de solicitudes de usos compasivos (HURS Córdoba).

FÁRMACO	N	SERVICIO	GR. ATC	INDICACIÓN	AEMPS/EMA	SITUACIÓN ACTUAL
Abiraterona (Zytiga)	1	Oncología	L02BX03	Cáncer próstata metastásico	2011/2011	Comercializado
Alitretinoína (Toctino)	5	Dermatología	L01XX22	Eczema (3) Psoriasis (2)	2009/ No	Comercializado (En EMA comercializada otra E.F. con otra F.F.)
5-ALA (Gliolan)	16	Neurocirugía	L01XD04	Cirugía de Astrocitoma	2009/ 2007	Comercializado M. Huérfano en 2002
Cél. Madre	2	Cardiovascular	-	Isquemia crónica crítica de mmii	-	Continúa como Uso Compasivo
Cisaprida	1	Pediatría	A03FA02	ERGE	No/ No	Retirado en 2005 Disponible sólo por Uso Compasivo
Fampridina (Fampyra)	1	Neurología	N07XX07	Esclerosis múltiple	2012/ 2011	Comercializado Huérfano para sínd. Gillain-Barré
Decitabina (Dacogen)	2	Hematología pediátrica	L01BC08	Leucemia linfocítica aguda	2012/ 2012	No comercializado Indicación autorizada: LMA en >65 años
Defibrotida (Defitelio)	5	Hematología	B01AX01	Enf. veno-oclusiva hepática	No/ 2013	Comercializado bajo seguimiento adicional M. Huérfano en 2004
Everolimus (Afinitor)	4	Oncología	L01XE10	Carcinoma renal metastásico T. carcinoide	2009	Comercializado M. Huérfano de 2007 a 2011
Figitumumab	1	Pediatría	L01XC	Sarcoma de Ewing	No/ No	No comercializado En desarrollo
Gemtuzumab (Mylotarg)	2	Hematología	L01XC05	LMA	No/ No	No comercializado M. Huérfano en 2004 Rechazado en 2008 por la EMA
Pazopanib (Votrient)	1	Oncología	L01XE11	Cáncer Cérvix metastásico	2010/ 2010	Comercializado*
Plerixafor (Mozobil)	2	Hematología	L03AX16	Movilización cél hematop. en Linfoma y Mieloma M.	2009/ 2009	Comercializado M. Huérfano en 2004
Treprostinil (Remodulin)	1	Neumología	B01AC21	Hipertensión pulmonar idiopática	No/ No	No comercializado Autorizado por la FDA M. Huérfano en 2013
Vit. A im (Retinol)	2	Pediatría	A11CA01	Prevención en prematuros de displasia broncopulmonar	-	No comercializado Se solicita como M. Extranjero M. Huérfano en 2014

* Con otra indicación: carcinoma renal y sarcoma de tejidos blandos

IV.5. USOS FFT Y COMPASIVOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

En el H. Reina Sofía de Córdoba destacó especialmente en comparación con el resto de centros el gran número de solicitudes de usos FFT y Compasivos para pacientes pediátricos, motivo por el cual se realiza mención aparte.

Los usos off-label destinados a niños supusieron la tercera parte del total de solicitudes, constituyéndose Pediatría como el Servicio que mayor proporción de fármacos y solicitudes realizó. De las 29 asociaciones fármaco-indicación, casi la mitad (14) formaban ya parte del *Anexo 1*. Sin embargo, otras muchas debían ser evaluadas de nuevo.

En nueve solicitudes no había evidencia alguna sobre el uso del fármaco en niños para la indicación solicitada, por ejemplo nilotinib para LLA, adalimumab para AIJ y everolimus en caso de poliquistosis hepatorenal. En la tercera parte de ellas (10 de las 29) había escasa evidencia, pero al menos se podía contar con publicación de casos o de algún estudio observacional, por ejemplo bevacizumab para glioblastoma. Y en otras 10 de las solicitudes hubo al menos algún ensayo clínico disponible, si bien de muy buena calidad sólo se encontró para el uso de metotrexato en AIJ.

En más de la mitad de las indicaciones no ha habido incremento posterior del número y/o calidad de los estudios que pudieran sustentarla, no habiendo mejorado por tanto su nivel de evidencia. Es el caso por ejemplo de infliximab para la Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH).

Por otro lado, situándonos en el momento actual, encontramos ensayos clínicos registrados y activos para el 62% de las indicaciones. No obstante, quedan aún usos FFT que no tuvieron buen nivel de evidencia en el momento de su solicitud y que a fecha actual tampoco presentan una actividad investigadora importante, ni ensayos registrados. Estos usos más experimentales son sirolimus para fístulas arteriovenosas pulmonares, tocilizumab para artritis en niños con enfermedad inflamatoria intestinal, everolimus para colangiocarcinoma y micofenolato para neumonitis intersticial y trasplante de pulmón en niños.

Finalmente, los usos que han conseguido su indicación pediátrica en FT son: deferasirox para hiperferritinemia, metotrexato para AIJ, sildenafilo para hipertensión pulmonar y raltegravir y tenofovir para VIH.

Tabla XVII. Resumen de las Características de los usos FFT en pacientes Pediátricos (HURS Córdoba).

Fármaco-indicación	Al menos un E.C.	Casos / Est. observacional	Ninguna referencia previa	Mayor n° publicaciones actualmente	EECC en Clinical. trials. gov
Raltegravir-VIH	No	No	Sí	Sí	8
Tenofovir-VIH	Sí	No	No	Sí	-
Valganciclovir-CMV congénito	Sí	No	No	No	3
Bosentán-Cardiopatía cong.	Sí	No	No	No	4
Bosentán-Cirugía Fontán	No	Sí	No	Sí	1
Bosentán-H.A. Pulmonar	Sí	No	No	No	7
Sildenafil-Cirugía Fontán	No	Sí	No	Sí	1
Sildenafil-H. A. Pulmonar	No	Sí	No	Sí	4
Sirolimus-Fístulas a-v pulm	No	No	Sí	No	-
Infliximab-EICH	Sí	No	No	No	4
Tocilizumab-Artritis + EII	No	No	Sí	No	-
Abatacept-Espondilitis Anq.	No	Sí	No	Sí	-
Metotrexato-AIJ	Sí	No	No	No	3
Adalimumab-AIJ	No	No	Sí	Sí	-
Pamidronato-Osteogénesis imp.	No	Sí	No	Si	2
Pamidronato-Osteopenia	No	Sí	No	Sí	-
Bevacizumab-Glioblastoma	No	Sí	No	Sí	3

Fármaco-indicación	Al menos un E.C.	Casos / Est. observacional	Ninguna referencia previa	Mayor nº publicaciones actualmente	EECC en Clinical. trials. gov
Nilotinib-LLA	No	No	Sí	No	2
Everolimus-Poliquistosis h-r	No	No	Sí	Sí	1
Everolimus-Colangiocarcinoma	No	No	Sí	No	-
Citarabina-Ependimoma anapl.	No	Sí	No	No	1
MMF-Neumonitis interst.	No	No	Sí	No	-
MMF-Tx. Pulmón	No	No	Sí	No	-
MMF-Vasculitis	No	Sí	No	No	-
MMF-Sínd. Nefrótico	Sí	No	No	No	2
Tacrolimus-Sínd. Nefrótico	Sí	No	No	Sí	3
Adalimumab-Uveitis	Sí	No	No	No	1
Calcitriol-Enteropatía p. prot.	No	Sí	No	No	-
Deferasirox-Hiperferritinemia	Sí	No	No	No	2
Total (n) (%)	10 (34,5%)	10 (34,5%)	9 (31%)	12 (41,4%)	18 (62%)

El Servicio de Pediatría también tuvo una actividad destacada en la solicitud de medicamentos en investigación, mediante el uso compasivo. Se trataba de enfermedades graves, como la LLA (decitabina) y el sarcoma de Ewing (figitumumab). Si bien, por otro lado, también se solicitaron medicamentos no disponibles en España como cisaprida que había sido retirada, o vitamina A parenteral para la prevención de displasia broncopulmonar en prematuros.

IV.6. DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO TORRECARDENAS (ALMERÍA)

Durante el periodo de estudio se solicitaron formalmente a la Comisión de Farmacia 37 indicaciones FFT distintas (binomio fármaco-indicación), que afectaban a un total de 24 medicamentos. El número global de solicitudes para cada caso no se encontraba registrado en este centro.

Servicios solicitantes: los Servicios Clínicos más implicados, al menos en cuanto a una mayor variedad de indicaciones y fármacos en estas condiciones, fueron Pediatría y Medicina Interna, siendo casi anecdóticos los usos off-label solicitados en el resto de especialidades.

Tabla XVIII. Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (CHT Almería).

SERVICIOS	nº Fcos	%	nº indicaciones	%
Reumatología	2	6,45	2	5,41
Dermatología	2	6,45	3	8,11
Medicina Interna	8	25,81	8	21,62
ORL	1	3,23	1	2,70
Pediatría	10	32,26	10	27,03
Digestivo	2	6,45	4	10,81
Hematología	2	6,45	3	8,11
Oncología	1	3,23	1	2,70
Neumología	1	3,23	1	2,70
Neurología	2	6,45	4	10,81

La mayor proporción de indicaciones distintas estuvo solicitada para pacientes pediátricos, para quienes también se hizo uso del mayor número de fármacos distintos, hasta 10. Fueron fármacos indicados fundamentalmente en el tratamiento de patología cardiovascular congénita (bosentán, sildenafilo, levosimendán), alteraciones renales (micofenolato, rituximab, rasburicasa), uveítis (infliximab), patología infecciosa (linezolid, interferón pegilado 2B) y tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral (toxina botulínica).

Año de Autorización de los medicamentos solicitados como Off-label: el 45% de los medicamentos solicitados (n=11) se correspondía con autorizaciones de comercialización posteriores al año 2000. Otros 12 medicamentos estaban comercializados antes de dicho año (detalle en la tabla XXIII). Hubo dos medicamentos que no estaban autorizados en España en la fecha de la solicitud: clormetina y 3,4 diaminopiridina. El primero de ellos autorizado por la FDA pero para otra indicación (por tanto, medicación extranjera y uso FFT), y designado posteriormente como medicamento huérfano por la EMA para linfoma cutáneo de células T (2012). El segundo de ellos se preparaba en farmacia como fórmula magistral, fue también designado como medicamento huérfano y ha sido recientemente comercializado para la indicación solicitada (2015). Otro fármaco que tuvo previamente la designación de huérfano fue bosentán.

Grupo ATC: El grupo terapéutico más solicitado como off-label fue el L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), no sólo en cuanto al número de fármacos solicitados de este grupo (hasta 11 de los 24), sino también y principalmente en cuanto al número de indicaciones distintas (51,35%). En segundo lugar, el grupo J (antiinfecciosos de uso sistémico), con 3 medicamentos distintos (linezolid, colistimetato e inmunoglobulina). El resto de los grupos ATC contribuyó con mucha menor variedad de fármacos. Se resumen estos datos en la siguiente tabla.

Tabla XIX. Distribución de los usos FFT según grupos ATC (CHT Almería).

Grupos ATC	nº Fcos	%	nº indicaciones	%
L	11	45,83	19	51,35
C	2	8,33	3	8,11
J	3	12,50	6	16,22
N	1	4,17	1	2,70
B	1	4,17	1	2,70
S	1	4,17	1	2,70
D	1	4,17	1	2,70
R	1	4,17	1	2,70
V	1	4,17	1	2,70
G	1	4,17	2	5,41
M	1	4,17	1	2,70

De los 11 medicamentos del grupo L, algo menos de la mitad (n=5) pertenecen al subgrupo L01 (antineoplásicos), entre ellos temozolamida, miltefosina, clormetina y dos anticuerpos monoclonales, bevacizumab y rituximab. El resto, son principalmente inmunosupresores (L04), como adalimumab, certolizumab, infliximab y micofenolato; el resto, filgastrim e interferón (L03).

El número de indicaciones fuera de ficha técnica para cada fármaco pudo oscilar desde una única (n=17, 70,83% de los fármacos) hasta cinco indicaciones distintas para el mismo, como ocurrió con micofenolato (Tabla XX). Indicaciones diferentes que reflejan distintos Servicios clínicos solicitantes, como Pediatría, Dermatología, Digestivo y Medicina Interna para micofenolato, o Pediatría, Reumatología y Medicina Interna en el caso de rituximab.

Tabla XX. Medicamentos con más de una indicación FFT (CHT Almería).

Nº Indic	N (%)	Medicamentos solicitados
Dos	4 (16,66%)	Adalimumab, bosentán, sildenafilo, temozolomida
Tres	1 (4,16%)	Rituximab
Cuatro	1 (4,16%)	Inmunoglobulina
Cinco	1 (4,16%)	Micofenolato

Hemos analizado hasta 37 solicitudes distintas de binomio fármaco-indicación, en la mayor parte de las patologías se solicitaba un único medicamento, salvo para VHC, síndrome nefrótico en niños e hipertensión pulmonar también en población pediátrica, procesos en los que se solicitaron dos usos off-label diferentes.

Tabla XX1. Indicaciones con más de un uso FFT (CHT Almería).

Indicación	Medicamentos solicitados
VHC	Filgrastim, interferón 2B
Sd. Nefrótico (pediátrico)	Rituximab, micofenolato
Hipertensión Pulmonar (pediátrico)	Bosentán, sildenafilo

Nivel de Evidencia de las solicitudes

Tras revisar la literatura científica disponible en el momento de la solicitud (año 2010), algo más de la mitad (19 de las 37 solicitudes, 51,3%) de los usos FFT solicitados se apoyaban en al menos algún ensayo clínico, si bien debe aclararse que se trataba de ensayos con riesgo de sesgos en la mayor parte de ellos, y en ningún caso de ensayos de muy buena calidad o de revisión sistemática (1⁺⁺). Hubo siete indicaciones sustentadas en algún EC con escaso riesgo de sesgos (1⁺) (certolizumab-E Crohn¹⁴⁸⁻¹⁵¹, clometina-L Hodgkin¹⁵²⁻¹⁵⁴, EPO-anemia VHC¹⁵⁵⁻¹⁵⁸, inmunoglobulina-miastenia gravis¹⁵⁹⁻¹⁶², interferón-VHC en paciente pediátrico¹⁶³⁻¹⁶⁴, rituximab-LES¹⁶⁵⁻¹⁶⁸, toxina botulínica-espasticidad en parálisis cerebral infantil¹⁶⁹⁻¹⁷¹). De todos ellos, sólo interferón ha ampliado posteriormente la indicación en FT. Y doce indicaciones basadas en ensayos con elevado riesgo de sesgos (1⁻). El resto de usos básicamente se sustentó en casos y series de casos publicados (Tabla XXII).

Tabla XXII. Nivel de Evidencia de las solicitudes de usos FFT (CHT Almería).

NIVEL DE EVIDENCIA NICE / CEBM	AÑO 2010 N, (Porcentaje)	CAMBIOS AÑO 2015 N, (Porcentaje)
1 ⁺⁺ / 1a	0 (0%)	2 (5,41%)
1 ⁺⁺ / 1b	0 (0%)	2 (5,41%)
1 ⁺ / 1b	7 (18,92%)	4 (10,81%)
1 ⁻ / 2b	12 (32,43%)	2 (5,41%)
2 ⁻ / 2b	4 (10,81%)	0 (0%)
2 ⁻ / 4	1 (2,70%)	0 (0%)
3 / 4	12 (32,43%)	0 (0%)
4 / 5	1 (2,70%)	0 (0%)
Ninguna (no información)	0 (0%)	N.A.
Sin cambio en 5 años	N.A.	27 (73,0%)

N.A.: no aplica

Revisada la evidencia en 2015 encontramos que prácticamente las tres cuartas partes de los usos FFT no habían incorporado estudios de mejor calidad que sustentasen su empleo (n=27, 73%). Tan sólo hubo 10 de estos usos (27%) que han mejorado su nivel de evidencia, destacando cuatro indicaciones que

pasaron a tener un nivel 1⁺⁺ (adalimumab-colitis ulcerosa¹⁷²⁻¹⁷⁶, bevacizumab-glioblastoma¹⁷⁷⁻¹⁸⁰, certolizumab-E. Crohn¹⁴⁸⁻¹⁵¹, toxina botulínica-espasticidad en parálisis cerebral infantil¹⁶⁹⁻¹⁷¹).

Los fármacos solicitados para más de una indicación diferente podían mostrar distintos niveles de evidencia según el uso. Por ejemplo, micofenolato para síndrome nefrótico en pediatría y para pénfigo vulgar disponía de algún ensayo clínico, pero ninguno para dermatitis atópica y hepatitis autoinmune. Algo similar ocurre con el uso de inmunoglobulinas: algún ensayo para su uso en miastenia gravis y polimiositis y ninguno para encefalomiелitis aguda diseminada y síndrome mioclonus-opsoclonus, ambos procesos clínicos más raros.

En el caso de rituximab para LES¹⁸¹⁻¹⁸³, a pesar de que los estudios pudieron ser de buena calidad (1⁺), los resultados no fueron concluyentes en cuanto a la eficacia del tratamiento, por lo que indicamos en el nivel de evidencia que el *resultado es discutible*.

Ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov

De los 37 usos FFT diferentes, en 17 casos (46%) no se ha encontrado ningún estudio en marcha o finalizado según este registro internacional, como es el uso de fluoresceína para la localización de fístula nasal, micofenolato para pénfigo y dermatitis, o isotretinoína para lesiones cutáneas por lupus. Sin embargo, en 20 de estos usos Off-label hay en curso al menos un ensayo clínico, destacando que bevacizumab para glioblastoma tiene registrados más de 30 estudios en distintas fases de ejecución. También se recoge una importante actividad investigadora para adalimumab en colitis ulcerosa y omalizumab en urticaria crónica, indicaciones que finalmente han conseguido evaluación positiva por la EMA, y para toxina botulínica en el caso de espasticidad por parálisis cerebral en niños, que sin embargo aún no ha conseguido ampliación de indicación. Todos estos resultados aparecen detallados en la tabla XXIII al final de este apartado.

Nuevas indicaciones aprobadas

En los cinco años transcurridos tras las solicitudes de estos usos FFT, sólo en 4 casos (10,8%) se ha producido una variación en ficha técnica ampliando una nueva indicación. Son las siguientes:

- Adalimumab: colitis ulcerosa
- Interferón 2B: VHC en pacientes pediátricos
- Omalizumab: Urticaria crónica
- Sildenafil: Hipertensión arterial pulmonar en pacientes pediátricos

Adalimumab, interferón 2B y omalizumab son medicamentos de autorización relativamente reciente (posterior al año 2000), y sildenafil de 1998.

Por otro lado, hay usos FFT con estudios de buena calidad pero que hasta el momento actual no han visto ampliada la indicación, como son los casos de bevacizumab en glioblastoma, certolizumab para E. Crohn y toxina botulínica para espasticidad no asociada a pie equino, en caso de niños con parálisis cerebral. En el caso de bevacizumab, la FDA sí autorizó su uso para glioblastoma en 2009, pero no así la EMA, que consideró en su valoración que los ensayos no eran de la suficiente calidad. Tampoco consideró un balance beneficio/riesgo aceptable para certolizumab en la E. De Crohn. Omalizumab en el tratamiento de urticaria crónica también ha refrendado estudios de calidad, cuenta ya con un informe EPAR favorable para dicha indicación y aunque ha aparecido publicada en los Boletines mensuales de la AEMPS la nueva indicación, aún no la tiene incluida en FT.

3,4-Diaminopiridina se consideró off-label debido a que se preparaba como fórmula magistral. Esta sal es amifampridina, que fue designado huérfano en 2002, autorizada posteriormente por la EMA a finales de 2009 y en España en 2015. En la revisión de estudios con 3,4-Diaminopiridina, se encuentra alguno de bioequivalencia con su equivalente fampridina., pero no ensayos clínicos de eficacia (realizados previamente con fampridina).

Gestión de las solicitudes y Existencia de Protocolos para los Usos Fuera de Ficha Técnica

En el H. Torrecárdenas se gestionaban estas solicitudes a través de una subcomisión de la Comisión de Farmacia, que era denominada “*Subcomisión de usos off-label y enfermedades raras*”.

Se automatizó y agilizó la solicitud de determinados usos a través de Protocolos, como fueron los siguientes:

- Toxina botulínica en las indicaciones de parálisis cerebral, síndrome miofascial y acalasia.
- Sildenafil para hipertensión pulmonar
- Inmunoglobulinas en miastenia gravis

Tabla XXIII. Resumen de solicitudes de uso off-label (CHT Almería).

FÁRMACO	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
ADALIMUMAB	Medicina Interna	L04AB04	2003	Uveitis	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	3	-
ADALIMUMAB	Digestivo	L04AB04	2003	Colitis ulcerosa	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b	12	2012
BEVACIZUMAB	Oncología	L01XC07	2005	Glioblastoma	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	-
BOSENTAN	Pediatría	C02KX01	2002	Hipertensión arterial pulmonar (OL x edad)	1 ⁻ / 2b	s.c.	7	-
BOSENTAN	Medicina Interna	C02KX01	2002	Raynaud (isquemia arterial crónica)	3 / 4	s.c.	-	-
CERTOLIZUMAB	Digestivo	L04AB05	2009	Enf. Crohn	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1a	3	-
CLORMETINA	Hematología	L01AA05	-	Enf. Hodking	1 ⁺ / 1b	s.c.	5	-
COLISTIMETATO DE SODIO	Neumología	J01XB01	2004	Bronquiectasias + pseudomonas no asociadas a fibrosis quísticas	3 / 4	s.c.	-	-
3,4-DIAMINOPIRIDINA (F. Magistral)	Neurología	N07XX05	2015	Sínd. Lambert-Eaton	1 ⁻ / 2b	s.c.	2	-

FÁRMACO	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
ERITROPOYETINA	Medicina Interna	B03AX	1990	VIH-VHC + Ribavirina	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-
FILGRASTIM	Digestivo	L03AA02	1991	VHC + Ribavirina	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
FLUORESCÉINA 5% intratecal	Otorrinolaringología	S01JA01	1961	Fístula nasal	3 / 4	s.c.	-	-
INFLIXIMAB	Pediatría	L04AA12	1999	Uveitis en niños con poliartritis (OL x edad y x indicación)	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
INMUNOGLOBULINA	Neurología	J06BA02	1968	Encefalomiелitis aguda diseminada	3 / 4	s.c.	-	-
INMUNOGLOBULINA	Neurología	J06BA02	1968	Sínd. mioclonus-opsoclonus	3 / 4	s.c.	-	-
INMUNOGLOBULINA	Reumatología	J06BA02	1968	Polimiositis refractaria	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
INMUNOGLOBULINA	Neurología	J06BA02	1968	Miastenia Gravis	1 ⁺ / 1b	s.c.	3	-
INTERFERÓN 2B	Pediatría	L03AB05	2000	VHC (OL x edad)	1 ⁺ / 1b	s.c.	1	2010
ISOTRETINOÍNA	Dermatología	D10BA01	1994	Lesiones cutáneas por LES	3 / 4	s.c.	-	-

FÁRMACO	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
LEVOSIMENDAN	Pediatría	C01CX08	2001	Insuficiencia cardiaca (OL x edad)	3 / 4	1 ⁻ / 2b	2	-
LINEZOLID	Pediatría	J01XX08	2001	Infección urinaria por enterococo (OL x edad y x indicación)	4 / 5	s.c.	-	-
MICOFENOLATO	Pediatría	L04AA06	1996	Sínd. Nefrótico (OL x edad y x indicación)	1 ⁻ / 2b	s.c.	2	-
MICOFENOLATO	Dermatología	L04AA06	1996	Pénfigo vulgar	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
MICOFENOLATO	Dermatología	L04AA06	1996	Dermatitis atópica severa	3 / 4	1 ⁻ / 2b	-	-
MICOFENOLATO	Digestivo	L04AA06	1996	Hepatitis autoimmune	2 ⁻ / 4	s.c.	-	-
MICOFENOLATO	Medicina Interna	L04AA06	1996	Enf. mixta de tej. Conectivo en embarazo con preeclampsia	3 / 4	s.c.	-	-
MILTEFOSINA	Medicina Interna	L01XX09	1999	Leishmaniosis visceral	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	- (Revocado en 2013)
OMALIZUMAB	Medicina Interna	R03DX05	2005	Urticaria crónica idiopática	3 / 4	1 ⁺ / 1b	9	2014
RASBURICASA	Pediatría	V03AF07	2001	IRA con hiperuricemia (no asociada a lisis tumoral) (OL x indicación)	3 / 4	s.c.	-	-

FÁRMACO	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
RITUXIMAB	Reumatología	L01XC02	1998	Sínd. Sjögren	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-
RITUXIMAB	Medicina Interna	L01XC02	1998	LES	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	2	-
RITUXIMAB	Pediatría	L01XC02	1998	Sínd. nefrótico corticorresistente (OL x edad y x indicación)	2 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	4	-
SILDENAFILO	Pediatría	G04BE03	1998	Hipertensión arterial pulmonar (OL x edad)	2 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	4	2011
SILDENAFILO	Medicina Interna	G04BE03	1998	Sínd. Antifosfolípido	2 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
TEMOZOLOMIDA	Hematología	L01AX03	1999	Linfoma de cel. del manto	2 ⁻ / 2b	s.c.	2	-
TEMOZOLOMIDA	Hematología	L01AX03	1999	LLA pre B	3 / 4	s.c.	3	-
TOXINA BOTULÍNICA	Pediatría	M03AX01	1997	Espasticidad (parálisis cerebral) (OL x indicación)	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1a	10	-

IV.7. EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL COMPLEJO HOSPITALARIO TORRECARDENAS (ALMERÍA)

La solicitud de un medicamento en fase de investigación al margen de un ensayo clínico (uso compasivo), se tramitaba al Servicio de Farmacia quien lo remitía a la AEMPS, e igualmente se requería:

- El formulario de solicitud de autorización.
- Informe clínico justificativo del médico responsable del tratamiento, así como la conformidad del promotor cuando fuese requerida.

Se solicitaron usos compasivos para 6 medicamentos, la mitad de ellos eran fármacos que realmente se encontraban en desarrollo (bendamustina, idebenona y gemtuzumab), pero el resto no, aunque su vía de acceso debía hacerse a través de la aplicación telemática de uso compasivo. Bendamustina ha sido finalmente autorizada y comercializada. Gemtuzumab fue declarado medicamento huérfano, pero posteriormente fue rechazada su comercialización por la EMA (2008) debido a problemas de diseño en los estudios y a datos preocupantes sobre seguridad. En la FDA obtuvo aprobación y posteriormente suspensión de comercialización (Octubre de 2010) por evidenciarse tasas de toxicidad fatal superiores al grupo control (5.7% vs 1.4%, respectivamente). Con idebenona ocurre algo similar, fue declarado medicamento huérfano para la ataxia de Friedreich, pero el CHMP denegó en 2008 la autorización de comercialización por falta de una clara demostración de eficacia, considerando que los beneficios no superaban a los posibles riesgos. Sin embargo, estaba autorizado en Italia y Portugal para esta indicación.

Cisaprida no era medicamento nuevo, sino que estuvo autorizado y fue retirado en 2004 por riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves. Sin embargo, su única posibilidad de acceso era vía administrativa de uso compasivo. En el caso de talidomida, declarada previamente como medicamento huérfano para mieloma múltiple, había que solicitar los tratamientos a la Compañía también vía uso compasivo, si bien actualmente se encuentra autorizada en nuestro país. Treprostinil sódico fue designado como huérfano en 2004 para hipertensión

pulmonar crónica de origen tromboembólico, y en 2010 el laboratorio titular retiró la solicitud de autorización tras el hallazgo de falta de seguimiento de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en las inspecciones realizadas. Posteriormente, en 2013, el mismo principio activo de otra Compañía ha recibido la designación de huérfano para esta misma indicación.

Tabla XXIV. Resumen de solicitudes de usos compasivos (CHT Almería).

FÁRMACO	N	SERVICIO	GR. ATC	INDICACIÓN	AEMPS/EMA	SITUACIÓN ACTUAL
Bendamustina (Ribomustin, Levact)	1	Hematología	L01AA09	LNH	2010/2010	Comercializado
Cisaprida	2	Pediatría	A03FA02	ERGE	No/ No	Retirado en 2005 Disponibile sólo por Uso Compasivo
Gemtuzumab (Mylotarg)	1	Hematología	L01XC05	LMA	No/ No	No comercializado M. Huérfano en 2004 Rechazado en 2008 por la EMA
Idebenona (Mnesis)	5	Neurología	N06BX13	Ataxia de Friedreich	No/ No	M. Huérfano (2004) Rechazado en 2008 por la EMA. (En 2015 la EMA autoriza otra E.F.)
Talidomida (Talidomida Celgene)	1	Oncohematol. Pediátrica	L04AX02	Tumor intracraneal	2013 / 2008	M. Huérfano (2001)para otras indicaciones Autorizado para otra indicación No comercializado (solicitud a Celgene por UC)
Treprostinil (Remodulin)	3	Medicina Interna	B01AC21	Hipertensión pulmonar idiopática	No/ No	No comercializado Autorizado por la FDA M. Huérfano en 2013

IV.8. DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA (MÁLAGA)

Las solicitudes recogidas durante el periodo de estudio implicaron a un total de 20 medicamentos distintos y hasta 31 indicaciones o condiciones clínicas diferentes (binomio fármaco-indicación). Sin embargo, no contamos con el número total de solicitudes para cada una de ellas. En este centro, todos aquellos usos fuera de ficha técnica que formasen parte de un protocolo, se autorizaban de forma automática sin registrarse individualmente en la base de datos.

Servicios solicitantes: la mayor proporción de indicaciones distintas estuvo solicitada por Oncología, seguido de Hematología, servicios que también hicieron uso del mayor número de fármacos distintos. La presencia de solicitudes realizadas desde Oftalmología destacó en este caso con hasta 6 indicaciones diferentes. Se presentan los datos en la siguiente tabla.

Tabla XXV. Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (HUVV Málaga).

SERVICIOS	nº Fcos	%	nº indicaciones	%
Oncología	8	30,80	10	32,25
Hematología	6	23,07	6	19,35
Oftalmología	3	11,53	6	19,35
Urología	1	3,84	1	3,23
Nefrología	3	11,53	3	9,68
Neumología	2	7,69	2	6,45
Neurología	1	3,84	1	3,23
Med. Interna	2	7,69	2	6,45

Año de Autorización de los medicamentos solicitados como Off-label: el 60% de los medicamentos solicitados se correspondían con autorizaciones de comercialización posteriores al año 2000.

Grupo ATC: El grupo farmacológico más solicitado como off-label fue el L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), no sólo en cuanto al número de fármacos de este grupo (75% del total) sino también en cuanto al número de

indicaciones distintas (84%). El resto de los grupos ATC contribuyó con mucha menor variedad de medicamentos.

Tabla XXVI. Distribución de los usos FFT según grupos ATC (HUVV Málaga).

Grupos ATC	nº Fcos	%	nº indicaciones	%
J	3	15	3	9,68
L	15	75	26	83,87
M	1	5	1	3,23
S	1	5	1	3,23

De los 15 medicamentos del grupo L, un 67% pertenecen al subgrupo L01 (antineoplásicos), destacando entre ellos algunos anticuerpos monoclonales (bevacizumab, rituximab, sorafenib). El resto, son inmunosupresores (L04), como adalimumab, lenalinomida, micofenolato, tacrólimus y timoglobulina.

El medicamento que tuvo el mayor número de indicaciones distintas fue bevacizumab (n=5). El 75% de los fármacos fueron solicitados para una única indicación.

Tabla XXVII. Medicamentos con más de una indicación FFT (HUVV Málaga).

Nº Indic	N (%)	Medicamentos solicitados
Dos	1 (5,0%)	Lenalidomida
Tres	3 (15,0%)	Micofenolato, rituximab, sorafenib
Cinco	1 (5,0%)	Bevacizumab

Hubo tres indicaciones para las que se emplearon dos fármacos distintos. En el resto, sólo fue solicitado un medicamento para uso off-label.

Tabla XXVIII. Indicaciones con más de un uso FFT (HUVV Málaga).

Indicación	Medicamentos solicitados
Leucemia mieloblástica aguda	Cladribina, clofarabina
Edema macular por obstrucción vascular venosa	Bevacizumab, ranibizumab
Bronquiectasia	Colistimetato, tobramicina

En general, para la patología ocular relacionada con edema y, fundamentalmente, neoformaciones vasculares, destaca el uso del antiangiogénico bevacizumab hasta en 4 indicaciones.

Nivel de Evidencia de las solicitudes

En el momento de la solicitud (año 2010), casi el 75% de usos FFT solicitados se apoyaban en la publicación de al menos algún ensayo clínico (niveles 1-, 1+, 1++ según la escala NICE), si bien no fueron de muy elevada calidad metodológica (el 48% de los usos estaban sustentados por ensayos pequeños y de elevado riesgo de sesgos por su diseño, en muchas ocasiones abierto y no controlado). El 25% restante contaba únicamente con la publicación de casos y series de casos (Tabla XXIX).

Revisada la evidencia en 2015 encontramos que algo más de la mitad de los usos FFT no habían incorporado estudios de mejor calidad (n=17, 54,84%). No obstante, hubo 14 de estos usos que mejoraron su nivel de evidencia, destacando cuatro indicaciones que pasaron a tener un nivel 1++, seis que pasaron a 1+ y tres a 1-.

Tabla XXIX. Nivel de Evidencia de las solicitudes de usos FFT (HUVV Málaga).

NIVEL DE EVIDENCIA NICE / CEBM	AÑO 2010 N, (Porcentaje)	CAMBIOS AÑO 2015 N, (Porcentaje)
1⁺⁺ / 1a	0	2 (6,45%)
1⁺⁺ / 1b	1 (3,23%)	2 (6,45%)
1⁺ / 1b	6 (19,35%)	6 (19,35%)
1⁺ / 2b	1 (3,23%)	0
1⁻ / 2b	15 (48,39%)	3 (9,68%)
2⁻ / 2b	0	1 (3,23%)
3 / 4	8 (25,81%)	0
Ninguna (no información)	0	N.A.
Sin cambio en 5 años	N.A.	17 (54,84%)

N.A.: no aplica

La indicación que presentaba un mayor nivel de evidencia en el momento de la solicitud fue el uso de tobramicina para síndrome bronquiectásico¹³⁵⁻¹³⁷ (infectado por pseudomonas). Le seguían bevacizumab para cáncer de ovario¹⁰⁹⁻¹¹¹

y ranibizumab para edema macular asociado a obstrucción vascular venosa¹⁸⁴⁻¹⁸⁷, así como toxina botulínica para vejiga neurógena¹¹⁵⁻¹¹⁹ y vinorelbina para cáncer de próstata¹⁸⁸⁻¹⁸⁹. A este mismo nivel, con ensayos clínicos de bajo riesgo de sesgos, se encuentran cladribina para leucemia mieloblástica aguda¹⁹⁰⁻¹⁹¹ y micofenolato de mofetilo para miastenia gravis¹⁹²⁻¹⁹⁴, sin embargo en estos dos casos los resultados obtenidos fueron discutibles o no del todo concluyentes.

Las cuatro indicaciones que mejoran y alcanzan en la actualidad el máximo nivel de evidencia (1⁺⁺) son: bevacizumab para cáncer de ovario¹⁰⁹⁻¹¹¹, bevacizumab para DMAE¹⁹⁵⁻¹⁹⁸, toxina botulínica para vejiga neurógena¹¹⁵⁻¹¹⁹ y ranibizumab para edema macular asociado a obstrucción vascular venosa¹⁸⁴⁻¹⁸⁷.

Ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov

De los 31 usos FFT diferentes, en 6 casos no se ha encontrado ningún estudio en marcha o finalizado según este registro internacional, como son los casos de colistimetato de sodio para bronquiectasias, micofenolato de mofetilo para síndrome antisintetasa y para miastenia gravis, pemetrexed para cáncer urotelial, sorafenib para leiomiosarcoma y valganciclovir para infección por CMV en pacientes con Linfoma no Hodgkin. En el resto de indicaciones (n=25) hay ensayos clínicos registrados y en marcha, entre los que podrían destacarse bevacizumab para cáncer de ovario, clofarabina para leucemia mieloblástica aguda, y , fundamentalmente, una amplia variedad de ensayos para el tratamiento con ranibizumab y bevacizumab de la patología edematosa macular, asociada o no a la edad. Todos estos resultados aparecen detallados en la tabla XXX al final de este apartado.

Nuevas indicaciones aprobadas

En los cinco años transcurridos tras las solicitudes de estos usos FFT, sólo en 4 casos se ha producido una variación en ficha técnica ampliando a una nueva indicación (12,9%). Son las siguientes:

- Bevacizumab: cáncer de ovario
- Ranibizumab: edema macular por obstrucción vascular venosa
- Sorafenib: cáncer de tiroides
- Toxina botulínica: vejiga neurógena

Todos ellos son medicamentos de autorización reciente (posterior al año 2000) excepto toxina botulínica (1997).

Según se ha descrito en el apartado anterior, hay usos FFT con estudios de buena calidad, pero que en la actualidad aún no han visto ampliada la indicación (por ejemplo bevacizumab para la DMAE).

Gestión de las solicitudes y Existencia de Protocolos para los Usos Fuera de Ficha Técnica

Las solicitudes de uso fuera de ficha técnica, así como de uso compasivo y extranjeros eran gestionadas por dos vías diferentes. Por un lado, todos los usos relacionados con el área de Oncohematología eran registrados en una base de datos; mientras que del resto de servicios clínicos no siempre se recogían los datos, motivo por el cual en nuestro análisis la mayor proporción de usos FFT proviene casi exclusivamente del registro proveniente de Oncohematología, y probablemente estén infraestimadas las solicitudes provenientes de otras áreas.

Las solicitudes no oncológicas aprobadas podían estar en algunos casos protocolizadas (bevacizumab, rituximab, ranibizumab, colistimetato, tobramicina, adalimumab, tacrolimus, toxina botulínica y micofenolato de mofetilo). Las oncohematológicas, sin embargo, recibían valoración individual de cara a una mejor evaluación de coste farmacéutico.

Es destacable mencionar que en este centro, al no existir servicio de Pediatría, no hubo usos off-label pediátricos.

En la siguiente tabla se detallan todas las solicitudes de uso fuera de ficha técnica, así como datos del servicio solicitante, grupo ATC, año de autorización del fármaco, nivel de evidencia en el momento de la solicitud y en la actualidad, existencia de ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov, así como la posible variación en ficha técnica.

Tabla XXX. Resumen de solicitudes de usos off-label (HUVV Málaga).

FÁRMACO	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
ADALIMUMAB	Oftalmología	L04AB04	2003	Uveítis	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	3	-
BEVACIZUMAB	Oncología	L01XC07	2005	Cáncer de ovario	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	2011
BEVACIZUMAB Intravítreo	Oftalmología	L01XC07	2005	Retinopatía diabética	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	8	-
BEVACIZUMAB Intravítreo	Oftalmología	L01XC07	2005	Degeneración macular asociada a la edad	1 ⁺ / 2b	1 ⁺⁺ / 1 ^a	5	-
BEVACIZUMAB Intravítreo	Oftalmología	L01XC07	2005	Miopía degenerativa	3 / 4	2 ⁻ / 2b	1	-
BEVACIZUMAB Intravítreo	Oftalmología	L01XC07	2005	Edema macular asociado a obstrucción vascular venosa	3 / 4	1 ⁻ / 2b	3	-
CETUXIMAB	Oncología	L01XC06	2004	Cáncer de mama	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-
CLADRIBINA	Hematología	L01BB04	1997	Leucemia mieloblástica aguda	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	8	-
CLOFARABINA	Hematología	L01BB06	2007	Leucemia mieloblástica aguda (OL x edad, no autorizado en adultos)	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	26	-

FÁRMACO	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
COLISTIMETATO DE SODIO	Neumología	J01XB01	2004	Bronquiectasias + pseudomonas (no asociadas a fibrosis quística)	3 / 4	s.c.	-	-
LENALIDOMIDA	Hematología	L04AX04	2007	Mielofibrosis con metaplasia mieloide	1 ⁻ / 2b	s.c.	1	-
LENALIDOMIDA	Oncología	L04AX04	2007	Linfoma no Hodgkin	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-
MICOFENOLATO DE MOFETILO	Medicina Interna	L04AA06	1996	Síndrome antisintetasa	3 / 4	s.c.	-	-
MICOFENOLATO DE MOFETILO	Nefrología	L04AA06	1996	Nefropatía IgA	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	2	-
MICOFENOLATO DE MOFETILO	Neurología	L04AA06	1996	Miastenia Gravis	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	-	-
NILOTINIB	Hematología	L01XE08	2007	Leucemia linfoblástica aguda	3 / 4	1 ⁻ / 2b	4	-
PANITUMUMAB	Oncología	L01XC08	2007	Cáncer cabeza y cuello	3 / 4	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	11	-
PEMETREXED	Oncología	L01BA04	2004	Cáncer urotelial	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
RANIBIZUMAB	Oftalmología	S01LA04	2007	Edema macular asociado a obstrucción vascular venosa	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1a	12	2011

FÁRMACO	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
RITUXIMAB	Hematología	L01XC02	1998	Tricoleucemia	1 ⁻ / 2b	s.c.	5	-
RITUXIMAB	Medicina Interna	L01XC02	1998	Púrpura trombocitopénica idiopática	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	6	-
RITUXIMAB	Nefrología	L01XC02	1998	Síndrome nefrótico	3 / 4	1 ⁻ / 2b	5	-
SORAFENIB	Oncología	L01XE05	2006	Angiosarcoma	1 ⁻ / 2b	s.c.	1	-
SORAFENIB	Oncología	L01XE05	2006	Leiomiomasarcoma	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
SORAFENIB	Oncología	L01XE05	2006	Cáncer de tiroides	1 ⁻ / 2b	s.c.	5	2014
TACROLIMUS	Nefrología	L04AD02	1996	Glomerulonefritis membranosa	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-
TIMOGLOBULINA	Hematología	L04AA04	1999	Síndrome mielodisplásico	3 / 4	s.c.	2	-
TOBRAMICINA	Neumología	J01GB01	1981	Bronquiectasias + pseudomonas (no asociadas a fibrosis quística)	1 ⁺⁺ / 1b	s.c.	2	-
TOXINA BOTULÍNICA	Urología	M03AX01	1997	Vejiga neurógena	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	12	2014

FÁRMACO	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
VALGANCICLOVIR	Oncología	J05AB14	2002	Infección por CMV en Linfoma no Hodgkin	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
VINORELBINA	Oncología	L01CA04	1993	Cáncer de próstata	1 ⁺ / 1b	s.c.	1	-

IV.9. EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA (MÁLAGA)

Al igual que el resto de centros, la solicitud de uso compasivo se tramitaba al Servicio de Farmacia quien lo remitía a la AEMPS. De forma análoga a los usos FFT, la mayor parte del registro recuperado pertenece a Oncohematología.

Se solicitaron 11 medicamentos distintos a través de la vía administrativa de uso compasivo (Tabla XXXI). Siete de ellos han conseguido autorización de comercialización: Abiraterona, bendamustina, cabacitaxel, everolimus, e ipilimumab ya comercializados; amiframpidina y olaparib con una muy reciente autorización, pero pendiente de la comercialización en España. Gemtuzumab fue declarado medicamento huérfano, pero posteriormente fue rechazada su comercialización por la EMA (2008) debido a problemas de diseño en los estudios y a datos preocupantes sobre seguridad. En la FDA obtuvo aprobación y posteriormente suspensión de comercialización (Octubre de 2010) por evidenciarse tasas de toxicidad fatal superiores al grupo control (5.7% vs 1.4%, respectivamente). Con idebenona ocurre algo similar, fue declarado medicamento huérfano para la ataxia de Friedreich, pero el CHMP denegó en 2008 la autorización de comercialización por falta de una clara demostración de eficacia, considerando que los beneficios no superaban a los posibles riesgos.

Iniparib y olaparib son inhibidores PARP (bloquean un tipo de polimerasas que ayudan a reparar el daño en ADN durante la división celular). Ambos medicamentos iniciaron su desarrollo hace cerca de 25 años. Los resultados de los EC fase III de iniparib en cáncer de mama fueron prometedores, por lo que la FDA inició un proceso acelerado de autorización del nuevo fármaco (Fast track); sin embargo, resultados posteriores no confirmaron su eficacia. Se continuaron ensayos para el cáncer de pulmón, pero en la Conferencia de la Sociedad Americana de Oncología Clínica de 2013 la empresa reveló que en la etapa tardía de los ensayos para el cáncer de pulmón tampoco se obtuvieron resultados positivos, por lo que pusieron fin a la investigación del fármaco.

Olaparib fue designado medicamento huérfano en 2007 para el tratamiento del cáncer de ovario, y finalmente ha sido recientemente autorizado (2015). Otros



que tuvieron esta designación de medicamento huérfano fueron: amifampridina, everolimus, gemtuzumab, idebenona y treprostnil.

Tabla XXXI. Resumen de solicitudes de usos compasivos (HUVV Málaga).

FÁRMACO	N	SERVICIO	GR. ATC	INDICACIÓN	AEMPS/ EMA	SITUACIÓN ACTUAL
Abiraterona (Zytiga)	1	Oncología	L02BX03	Cáncer próstata	2011/ 2011	Comercializado
Amifampridina (Firdapse)	1	Neurología	N07XX05	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	2015/ 2009	No comercializado M. Huérfano en 2002
Bendamustina (Ribomustin, Levact)	8	Oncología	L01AA09	Mieloma múltiple (4) Linfoma no Hodgkin (4)	2010/ 2010	Comercializado
Cabazitaxel (Jevtana)	2	Oncología	L01CD04	Cáncer próstata	2011/ 2011	Comercializado
Everolimus (Afinitor)	3	Oncología	L01XE10	Carcinoma renal metastásico (2) Linfoma no Hodgkin (1)	2009/ 2009	Comercializado M. Huérfano de 2007 a 2011
Gemtuzumab (Mylotarg)	1	Hematología	L01XC05	LMA	No/ No	No comercializado M. Huérfano en 2004 Rechazado en 2008 por la EMA
Idebenona (Mnesis)	4	Neurología	N06BX13	Ataxia de Friedreich	No/ No	M. Huérfano (2004) Rechazado en 2008 por la EMA (En 2015 la EMA autoriza otra E.F.)
Iniparib	1	Oncología	-	Cáncer de mama	No/ No	Fast-track por la FDA en 2009
Ipilimumab (Yervoy)	8	Oncología	L01XC11	Melanoma	2011/ 2011	Comercializado
Olaparib (Lynparza)	1	Oncología	L01XX46	Cáncer de ovario	2015/ 2014	No comercializado M. Huérfano en 2007
Treprostnil (Remodulin)	3	Neumología	B01AC21	Hipertensión pulmonar	No/ No	No comercializado Autorizado por la FDA M. Huérfano en 2013

IV.10. DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE VALME (SEVILLA)

Durante el periodo de estudio se solicitaron formalmente a la Comisión de Farmacia un total de 171 solicitudes de usos de fármacos fuera de ficha técnica. Estas solicitudes implicaron a un total de 23 medicamentos distintos y hasta 37 indicaciones o condiciones clínicas diferentes (binomio fármaco-indicación).

Servicios solicitantes: el mayor número de solicitudes provino del Servicio de Oftalmología, seguido de la Unidad del Dolor y Hematología. La mayor proporción de indicaciones distintas estuvo solicitada por Hematología (9) y Oftalmología (6). Sin embargo, en esta última área todas las solicitudes fueron a costa de un mismo medicamento (bevacizumab). Se presentan los datos en la siguiente tabla.

Tabla XXXII. Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (HUVV Sevilla).

SERVICIOS	nº Fcos	%	nº indicaciones	%	nº solicitudes	%
Reumatología	4	13,33	5	12,82	7	4,09
Dermatología	2	6,67	2	5,13	2	1,17
Oftalmología	1	3,33	6	15,38	108	63,16
Ap. Locomotor	1	3,33	1	2,56	1	0,58
Pediatría	1	3,33	1	2,56	1	0,58
Digestivo	2	6,67	2	5,13	5	2,92
Psiquiatría	1	3,33	1	2,56	1	0,58
Oncología	1	3,33	1	2,56	1	0,58
Hematología	6	20,0	9	23,08	13	7,60
Urología	1	3,33	1	2,56	1	0,58
Nefrología	1	3,33	1	2,56	1	0,58
Unidad del dolor	1	3,33	1	2,56	16	9,36
Neurología	1	3,33	1	2,56	1	0,58
Med. Interna	3	10,0	3	7,69	7	4,09
Infecioso	2	6,67	2	5,13	3	1,75
Cardiología	1	3,33	1	2,56	2	1,17
Sin servicio	1	3,33	1	2,56	1	0,58

En el caso de pacientes pediátricos, no se recogieron solicitudes formales de usos off-label durante el periodo de estudio, salvo ácido zoledrónico para un caso de osteogénesis imperfecta.

Es destacable la formulación magistral realizada en la Farmacia hospitalaria de este Centro, como son los casos de ciclosporina tópica para queratitis de Tygheson, infliximab tópico para eritema nodoso, melatonina para trastorno del ritmo circadiano y formulación de talidomida para pacientes con hemorragia digestiva.

Año de Autorización de los medicamentos solicitados como Off-label: el 52% (n=12) de los medicamentos solicitados se correspondían con autorizaciones de comercialización posteriores al año 2000.

Grupo ATC: A diferencia de otros hospitales, en V. de Valme hubo poca variabilidad en los grupos ATC (n=4) y medicamentos (n=23). El grupo farmacológico más solicitado como off-label fue el L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), tanto en el número de fármacos (74% del total), como también en cuanto al número de indicaciones distintas (81%) y de solicitudes (86%). El resto de los grupos ATC contribuyó de forma mucho más modesta. Se resumen estos datos en la siguiente tabla.

Tabla XXXIII. Distribución de los usos FFT según grupos ATC (HUVV Sevilla).

Grupos ATC	nº Fcos	%	nº indicaciones	%	nº solicitudes	%
B	2	8,70	2	5,41	4	2,34
L	17	73,91	30	81,08	147	85,96
M	2	8,70	3	8,11	18	10,53
N	2	8,70	2	5,41	2	1,17

De los 17 medicamentos del grupo L, la mitad (n=8) pertenecen al subgrupo L01 (antineoplásicos), destacando entre todos ellos bevacizumab. El resto (n=8), mayoritariamente son inmunosupresores (L04), como talidomida, abatacept o

adalimumab. Otro medicamento, filgrastim, pertenecía al subgrupo L03 (inmunoestimulantes).

El fármaco con mayor número de solicitudes fue bevacizumab (n=108, todas ellas desde Oftalmología), lo que supuso el 63.5% del total de solicitudes a la Comisión. Toxina botulínica con 17 solicitudes fue el segundo más requerido.

La mayor parte de medicamentos (n=17, 74%) se solicitaron para una única indicación, pero hubo 4 fármacos empleados para dos indicaciones distintas y otros 2 utilizados en hasta seis indicaciones diferentes. Tabla XXXIV.

Tabla XXXIV. Medicamentos con más de una indicación FFT (HUVV Sevilla).

Nº Indic	N (%)	Medicamentos solicitados
Dos	4 (17,3%)	Adalimumab, bortezomib, infliximab, toxina botulínica
Seis	2 (8,7%)	Bevacizumab, rituximab

Casi todas las enfermedades fueron tratadas con un único medicamento off-label, aunque para tres indicaciones se llegaron a solicitar dos o tres fármacos distintos.

Tabla XXXV. Indicaciones con más de un uso FFT (HUVV Sevilla).

Indicación	Medicamentos solicitados
VHC+Ribavirina	EPO, filgrastim
Macroglobulinemia de Waldeström	Bortezomib, cladribina, rituximab
Lupus Eritematoso Sistémico	Adalimumab, rituximab, , micofenolato

Hay 6 diagnósticos oftalmológicos, no recogidos como indicación única, pero posiblemente relacionados entre sí en su etiopatogenia, y en tratamiento con bevacizumab intravítreo como denominador común (Tabla XXXVII).

Nivel de Evidencia de las solicitudes

Tras revisar la literatura científica disponible en el momento de la solicitud (año 2010), algo más de la mitad (62%) de los usos FFT solicitados se apoyaban en

un buen nivel de evidencia (niveles 1-, 1+, 1++ según la escala NICE). Sin embargo, en un 38% de los mismos no había publicado ningún ensayo clínico, y prácticamente toda la información de la que se podía disponer era sobre casos y series de casos (Tabla XXXVI).

Revisada la evidencia en 2015 encontramos que la mayoría de los usos FFT no han incorporado estudios de mejor calidad (n=24, 64,8%). No obstante, hubo 13 de estos usos que mejoraron su nivel de evidencia, destacando dos indicaciones que pasaron a tener un nivel 1++, tres que pasaron a 1+ y cuatro a 1-. Se resumen estos datos en la siguiente tabla.

Tabla XXXVI. Nivel de Evidencia de las solicitudes de usos FFT (HUVV Sevilla).

NIVEL DE EVIDENCIA NICE / CEBM	AÑO 2010 N, (Porcentaje)	CAMBIOS AÑO 2015 N, (Porcentaje)
1 ⁺⁺ / 1a	1 (2,70)	1 (2,70)
1 ⁺⁺ / 1b	1 (2,70)	1 (2,70)
1 ⁺ / 1b	7 (18,92%)	3 (8,11%)
1 ⁺ / 2b	1 (2,70)	0
1 ⁻ / 2b	13 (35,14%)	4 (10,81%)
2 ⁻ / 2b	0	2 (5,41%)
3 / 4	12 (32,43%)	2 (5,41%)
Ninguna (no información)	2 (5,41%)	N.A.
Sin cambio en 5 años	N.A.	24 (64,86%)

N.A.: no aplica

Como ejemplos de ensayos clínicos con muy bajo riesgo de sesgos (1++) se encontraban dabigatrán para pacientes con fibrilación auricular⁹⁸⁻¹⁰², y micofenolato en nefritis lúpica¹⁰³⁻¹⁰⁸. Por el contrario, no presentaban ninguna evidencia adalimumab para lupus eritematoso sistémico, ni anakinra en el tratamiento de artropatía por fosfato cálcico.

Las dos indicaciones que han alcanzado en la actualidad el máximo nivel de evidencia son: bevacizumab para degeneración macular asociada a la edad (DMAE)¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ y toxina botulínica para vejiga neurógena¹¹⁵⁻¹¹⁹.

Ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov

De los 37 usos FFT diferentes, en 12 de ellos no se ha encontrado ningún estudio en marcha según este registro internacional, como ocurre con los tratamientos de pentostatina en micosis fungoide o rituximab para mistenia gravis. Sólo en el caso de rituximab, solicitado y empleado en la macroglobulinemia de Waldenström, hay en curso más de 30 ensayos clínicos. El resto presenta un número intermedio de ensayos clínicos (Tabla XXXVII).

Nuevas indicaciones aprobadas

En los cinco años transcurridos tras las solicitudes de estos usos FFT, sólo en los 5 casos siguientes (13,5%) se ha producido una variación en ficha técnica:

- Bortezomib: linfoma de células del manto
- Dabigatrán: fibrilación auricular
- Quetiapina: depresión + síntomas psicóticos
- Sorafenib: carcinoma de tiroides
- Toxina botulínica: vejiga neurógena

Todos ellos, con la excepción de toxina botulínica, son medicamentos de autorización reciente (posterior al año 2000).

De los usos FFT que disponían de estudios de buena calidad es reseñable que micofenolato no tenga ampliada la indicación para nefritis lúpica. En otros casos, con un progresivo aumento de la evidencia que sustenta su uso y con estudios activos, se encuentra bevacizumab para DMAE, que podría estar pendiente de la ampliación de la indicación.

Gestión de las solicitudes y Existencia de Protocolos para los Usos Fuera de Ficha Técnica

Las solicitudes eran evaluadas fundamentalmente por una Subcomisión permanente de la Comisión de Farmacia de la que formaban parte, entre otros, un farmacéutico y el director médico.

En cuanto a los Protocolos, estaban autorizados: midazolam para estatus epiléptico, misoprostol para interrupción del embarazo y EPO para el tratamiento de la anemia en casos de VHC en tratamiento con ribavirina.

Tabla XXXVII. Resumen de solicitudes de usos off-label (HUVV de Sevilla).

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
ABATACEPT	2	Reumatología	L04AA24	2007	Síndrome de Still	3 / 4	s.c.	-	-
ADALIMUMAB	1	Medicina Interna	L04AB04	2003	LES	ninguna	3 / 4	1	-
ADALIMUMAB	1	Aparato Locomotor	L04AB04	2003	Enf. Behçet	3 / 4	2 ⁻ / 2b	2	-
ANAKINRA	1	Reumatología	L04AC03	2002	Artropatía por fosfato cálcico	ninguna	3 / 4	-	-
BEVACIZUMAB Intravítreo	28	Oftalmología	L01XC07	2005	Retinopatía diabética	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	8	-
BEVACIZUMAB Intravítreo	23	Oftalmología	L01XC07	2005	Degeneración macular asociada a la edad	1 ⁺ / 2b	1 ⁺⁺ / 1a	5	-
BEVACIZUMAB Intravítreo	22	Oftalmología	L01XC07	2005	Miopía degenerativa	3 / 4	2 ⁻ / 2b	1	-
BEVACIZUMAB Intravítreo	25	Oftalmología	L01XC07	2005	Edema macular asociado a obstrucción vascular venosa	3 / 4	1 ⁻ / 2b	3	-
BEVACIZUMAB Intravítreo	7	Oftalmología	L01XC07	2005	Glaucoma neovascular	3 / 4	1 ⁻ / 2b	2	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
BEVACIZUMAB Intravítreo	3	Oftalmología	L01XC07	2005	Edema macular quístico	3 / 4	1 ⁻ / 2b	-	-
BORTEZOMIB	1	Hematología	L01XX32	2004	Linfoma células del manto	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	19	2014
BORTEZOMIB	1	Hematología	L01XX32	2004	Macroglobulinemia de Waldenström	1 ⁻ / 2b	s.c.	12 (ttos combinados)	-
CICLOSPORINA Tópica (F. magistral)	1	Dermatología	L04AA01	1985	Queratitis Tygheson	3 / 4	s.c.	-	-
CLADRIBINA	1	Hematología	L01BB04	1997	Macroglobulinemia de Waldenström	3 / 4	s.c.	2	-
DABIGATRAN	2	Cardiología	B01AE07	2008	Fibrilación auricular	1 ⁺⁺ / 1b	s.c.	14	2011
ERITROPOYETINA	2	Infeccioso	B03XA	1990	VHC + Ribavirina	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-
ETANERCEPT	1	Dermatología	L04AB01	2000	Hidrosadenitis	1 ⁻ / 2b Resultado discutible	s.c.	-	-
FILGRASTIM	2	Digestivo	L03AA02	1991	VHC + Ribavirina	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
GEMCITABINA	2	Hematología	L01BC05	1995	Linfoma Hodgkin	1 ⁻ / 2b	s.c.	13	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
INFLIXIMAB Tópica (F. magistral)	1	Reumatología	L04AA12	1999	Eritema nodoso	3 / 4	s.c.	-	-
INFLIXIMAB	1	Hematología	L04AA12	1999	Sarcoidosis	1 ⁺ / 1b	s.c.	1	-
MELATONINA (F. magistral)	1	-	N05CH01	2007	Trastorno del ritmo circadiano	1 ⁺ / 1b	s.c.	7	-
MICOFENOLATO	2	Medicina Interna/ Nefrología	L04AA06	1996	Nefritis lúpica	1 ⁺⁺ / 1a	s.c.	8	-
MILTEFOSINA	1	Infeccioso	L01XX09	1999	Leishmaniosis visceral	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	- (Revocado en 2013)
PENTOSTATINA (DEOXICOFORMICINA)	2	Hematología	L01XX08	1994	Micosis fungoide	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
QUETIAPINA	1	Psiquiatría	N05AH04	2000	Depresión + síntomas psicóticos	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	2010
RITUXIMAB	1	Neurología	L01XC02	1998	Miastenia Gravis	3 / 4	s.c.	-	-
RITUXIMAB	6	Reumatología(1) Medicina Interna (5)	L01XC02	1998	LES	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	2	-
RITUXIMAB	1	Hematología	L01XC02	1998	Púrpura trombocitopénica idiopática	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	6	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
RITUXIMAB	1	Hematología	L01XC02	1998	Linfoma MALT cutáneo	3 / 4	s.c.	5	-
RITUXIMAB	3	Hematología	L01XC02	1998	Macroglobulinemia de Waldenström	1 ⁻ / 2b	s.c.	>30	-
RITUXIMAB	2	Reumatología	L01XC02	1998	Sínd. Sjögren	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-
SORAFENIB	1	Oncología	L01XE05	2006	Carcinoma de tiroides	1 ⁻ / 2b	s.c.	5	2014
TALIDOMIDA (F. magistral)	3	Digestivo	L04AX02	2013	Hemorragias digestivas	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
TOXINA BOTULÍNICA	1	Urología	M03AX01	1997	Vejiga neurógena	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	12	2014
TOXINA BOTULÍNICA	16	Unidad del dolor (Anestesia)	M03AX01	1997	Dolor miofascial	1 ⁺ / 1b	s.c.	4	-
ZOLEDRÓNICO	1	Pediatría	M05BA08	2001	Osteogénesis imperfecta (OL x edad y x indicación)	3 / 4	1 ⁻ / 2b	1	-

IV.11. EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE VALME (SEVILLA)

Se solicitaron 4 medicamentos distintos a través de la vía administrativa de uso compasivo (Tabla XXXVIII). Todos ellos han sido posteriormente autorizados para las indicaciones solicitadas. Entre ellos se encuentra la solución para pulverización bucal de 9-tetrahidrocannabinol+cannabidiol (*Sativex*[®]), destinado al tratamiento para la mejoría de síntomas en pacientes con espasticidad moderada o severa debida a esclerosis múltiple. La designación de medicamento huérfano fue previa para everolimus (*Afinitor*[®]) en el tratamiento de carcinoma renal metastásico.

Debe señalarse que no disponemos del registro completo de todos los usos compasivos que se solicitaron durante el periodo de estudio, por lo que muy probablemente esta valoración esté infraestimada.

Tabla XXXVIII. Resumen de solicitudes de usos compasivos (HUVV Sevilla).

FÁRMACO	N	SERVICIO	GR. ATC	INDICACIÓN	AEMPS/ EMA	SITUACIÓN ACTUAL
Bendamustina (Ribomustin, Levact)	2	Hematología	L01AA09	Linfoma folicular (1) / Leucemia linfocítica crónica (1)	2010/ 2010	Comercializado
Fingolimod (Gilenya)	1	Neurología	L04AA27	Esclerosis múltiple	2011/ 2011	Comercializado M. Huérfano en 2010 para otra indicación
Nabiximols (Sativex)	1	Neurología	N02BG1 0	Esclerosis múltiple	2010/ 2010	Comercializado
Everolimus (Afinitor)	3	Oncología	L01XE10	Carcinoma renal metastásico	2009/ 2009	Comercializado M. Huérfano de 2007 a 2011

La ruta administrativa del uso compasivo se compartía con la medicación extranjera. En este Hospital hubo un importante número de medicamentos solicitados por esta vía, como anticuerpos antidigoxina, benznidazol (Chagas), dapsona (infección por *Mycobacterium avium* intracelular en pacientes con VIH, dermatitis herpetiforme), fenoxibenzamina (feocromocitoma), o fenitoína en suspensión oral para crisis epilépticas en paciente neonato.

IV.12. DATOS SOBRE USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR (CÁDIZ)

Durante el periodo de estudio se solicitaron formalmente a la Comisión de Farmacia un total de 441 solicitudes de usos de fármacos fuera de ficha técnica. Estas solicitudes implicaron a un total de 39 medicamentos distintos y hasta 74 indicaciones o condiciones clínicas diferentes (binomio fármaco-indicación).

Servicios solicitantes: el mayor número de solicitudes en este hospital provino del Servicio de Ginecología, seguido a gran distancia de Hematología, Oftalmología y Oncología. Este último servicio fue el que mayor número de fármacos distintos solicitó, mientras que la mayor proporción de indicaciones diferentes estuvo en Hematología.

Tabla XXXIX. Distribución de las solicitudes de uso FFT por Servicios (HUPM Cádiz).

SERVICIOS	nº Fcos	%	nº indicaciones	%	nº solicitudes	%
Reumatología	3	5,36	7	9,46	8	1,81
Dermatología	3	5,36	3	4,05	7	1,59
Oftalmología	3	5,36	7	9,46	21	4,76
M.Interna	6	10,71	6	8,11	9	2,04
Pediatría	6	10,71	7	9,46	16	3,63
Digestivo	2	3,57	2	2,70	18	4,08
Ginecología	2	3,57	2	2,70	274	62,13
Oncología	12	21,43	12	16,22	20	4,54
Hematología	7	12,50	14	18,92	25	5,67
Nefrología	5	8,93	5	4,05	14	3,17
Neumología	3	5,36	4	5,41	7	1,59
Neurología	1	1,79	1	1,35	6	1,36
Anestesia	1	1,79	1	1,35	1	0,23
UCI	1	1,79	1	1,35	1	0,23
Urología	1	1,79	2	2,70	14	3,17

Para pacientes pediátricos únicamente se solicitaron quince usos FFT con seis medicamentos para siete indicaciones distintas. Fueron: bevacizumab intravítreo para retinopatía del prematuro, infliximab en dermatomiositis juvenil,

linezolid para bacteriemia por estafilococo en neonato y para otras infecciones por Gram positivos en niños, mitomicina C intraoperatoria en glaucoma congénito, raltegravir para infección por VIH y zonisamida para tratar un niño con síndrome de West.

Año de Autorización de los medicamentos solicitados como Off-label: el 51% de los medicamentos solicitados (n=20) se correspondían con autorizaciones de comercialización posteriores al año 2000.

Grupo ATC: El grupo farmacológico con mayor número de solicitudes en este centro, y a diferencia del resto, fue el A (tracto alimentario y metabolismo), no solicitado por Digestivo sino por Ginecología, al tratarse del uso off-label de misoprostol como fármaco para inducción al parto por muerte fetal. Por otro lado, el mayor número de indicaciones (n=41) y medicamentos diferentes (n=21) fue para el grupo L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), seguido del grupo J (antiinfecciosos de uso sistémico), con siete antibióticos distintos. Se resumen estos datos en la siguiente tabla.

Tabla XL. Distribución de los usos FFT según grupos ATC (HUPM Cádiz).

Grupos ATC	nº Fcos	%	nº indicaciones	%	nº solicitudes	%
A	1	2,56	1	1,35	273	61,90
B	3	7,69	7	9,46	13	2,95
C	1	2,56	1	1,35	2	0,45
G	1	2,56	2	2,70	2	0,45
H	2	5,13	2	2,70	9	2,04
J	7	17,95	15	20,27	27	6,12
L	21	53,85	41	55,41	95	21,54
M	1	2,56	2	2,70	14	3,17
N	1	2,56	1	1,35	1	0,23
R	1	2,56	2	2,70	5	1,13

De los medicamentos del grupo L, el 71% (n=15) pertenecen al subgrupo L01 (antineoplásicos) destacando entre ellos algunos anticuerpos monoclonales (bevacizumab, rituximab), antibiótico citotóxico como mitomicina C o inhibidores de la tirosinkinasa (sunitinib). El resto, mayoritariamente son inmunosupresores (L04), como adalimumab, lenalidomida, micofenolato y tacrolimus.

El fármaco con mayor número de solicitudes fue misoprostol (n=273), seguido de bevacizumab (n=20), rituximab, mitomicina C y doxorubicina (n=15) y toxina botulínica (n=14).

El número de indicaciones fuera de ficha técnica para cada fármaco pudo oscilar desde una única (n=25, 64% de los fármacos) hasta ocho indicaciones distintas para el mismo, como ocurrió con rituximab. Tabla XLI.

Tabla XLI. Medicamentos con más de una indicación FFT (HUPM Cádiz).

Nº Indic	N (%)	Medicamentos solicitados
Dos	5 (12,82%)	Colistimetato, danazol, micofenolato, omalizumab, tox. Botulínica
Tres	3 (7,69%)	Lenalidomida, linezolid, mitomicina C
Cuatro	1 (2,56%)	Adalimumab
Cinco	1 (2,56%)	Eritropoyetina
Seis	1 (2,56%)	Inmunoglobulina
Siete	1 (2,56%)	Bevacizumab
Ocho	1 (2,56%)	Rituximab

Para la mayor parte de los problemas clínicos se solicitó un único medicamento FFT (91%), pero hubo indicaciones para las que se pudieron emplear varios fármacos off-label.

Tabla XLII. Indicaciones con más de un uso FFT (HUPM Cádiz).

Indicación	Medicamentos solicitados
Sd. Mielodisplásicos	Azacitidina, eritropoyetin, lenalidomida, romiplostim
Glomerulonefritis	Rituximab, tacrolimus, micofenolato
Lupus Eritematoso Sist.	Rituximab, micofenolato
Cáncer de cabeza-cuello	Erlotinib, paclitaxel
Bronquiectasias	Colistimetato, tobramicina (inh)
Glioblastoma	Fotemustina, bevacizumab+irinotecán
Anemia H. Autoinm.	Rituximab, danazol
Desensibilización tx. renal	Inmunoglobulina, rituximab

Por otro lado, hay entidades clínicas que pueden presentar cierto solapamiento, pero que aparecen bien diferenciadas en las solicitudes, como es el caso de la anemia, de la que podemos encontrar varios tipos como son: anemia por tratamiento con ribavirina en pacientes con VHC, anemia diseritropoyética congénita tipo II, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune, anemia sideroblástica refractaria y anemia por quimioterapia en testigo de Jehová, que fueron tratadas con medicamentos distintos.

Nivel de Evidencia de las solicitudes

En el momento de la solicitud (año 2010), la mitad (37 de las 74 solicitudes) de los usos FFT solicitados se apoyaban en un aceptable nivel de evidencia (niveles 1-, 1+, 1++ según la escala NICE). Sin embargo, para el resto no había publicado ningún ensayo clínico, y prácticamente toda la información de la que se podía disponer era sobre casos y series de casos, y algunas pequeñas cohortes. También había hasta un 8% de los usos para los que no había información ni evidencia disponible sobre ningún estudio (Tabla XLIII).

Revisada la evidencia en el momento actual (año 2015) encontramos que después de 5 años, algo más de la mitad de los usos FFT no habían incorporado estudios de mejor calidad (n=41, 55,4%). El resto (n=33) mejoró su nivel de evidencia, destacando seis indicaciones que pasaron a tener un nivel 1++, ocho que pasaron a 1+ y once a 1-. Se resumen estos datos en la siguiente tabla.

Tabla XLIII. Nivel de Evidencia de las solicitudes de usos FFT (HUPM Cádiz).

NIVEL DE EVIDENCIA NICE / CEBM	AÑO 2010 N, (Porcentaje)	CAMBIOS AÑO 2015 N, (Porcentaje)
1⁺⁺ / 1a	1 (1,35%)	2 (2,70%)
1⁺⁺ / 1b	1 (1,35%)	4 (5,40%)
1⁺ / 1b	13 (17,57%)	8 (10,81%)
1⁻ / 2b	22 (29,73%)	11 (14,86%)
2⁻ / 2b	9 (12,16%)	5 (6,75%)
3 / 4	22 (29,72%)	3 (4,05%)
4 / 5	1 (1,35%)	0 (0%)
Ninguna (no información)	5 (6,75%)	N.A.
Sin cambio en 5 años	N.A.	41 (55,41%)

N.A.: no aplica

Hubo dos solicitudes apoyadas en ensayos clínicos de muy buena calidad metodológica en el momento de la solicitud (1⁺⁺): micofenolato para nefritis lúpica¹⁰³⁻¹⁰⁸ y tobramicina para infección por *Pseudomonas* en pacientes con bronquiectasias¹³⁵⁻¹³⁷.

En el polo opuesto, sin ningún estudio que sustentase el uso FFT ni casos publicados en el momento de la solicitud, hubo seis indicaciones. Son las siguientes:

Pacientes Pediátricos:

- Raltegravir para VIH

Pacientes adultos:

- Colistimetato para colonización por *Haemophilus influenzae*
- Lenalidomida para citopenia refractaria con displasia multilineal
- Sunitinib para dermatofibrosarcoma protuberans
- Pazopanib para carcinoma epidermoide de cervix
- Toxina botulínica para cistitis folicular.

El fármaco que se empleó en mayor número de indicaciones distintas, rituximab, presentó niveles de evidencia diferentes: elevada en el caso de desensibilización en trasplante renal¹⁹⁹⁻²⁰¹, y apoyada únicamente en series de casos para la glomerulonefritis proliferativa. En el caso de rituximab para LES¹⁸¹⁻¹⁸³, a pesar de que los estudios pudieron ser de buena calidad o con bajo riesgo de sesgos en su diseño (1⁺), los resultados no fueron concluyentes en cuanto a la eficacia del tratamiento, por lo que indicamos en el nivel de evidencia que el *resultado es discutible*.

A fecha actual, el máximo nivel de evidencia (1⁺⁺) lo han alcanzado seis usos: misoprostol para inducción al parto por muerte fetal²⁰²⁻²⁰⁴, bevacizumab para cáncer ovárico¹⁰⁹⁻¹¹¹, bevacizumab+irinotecán para glioblastoma¹⁷⁷⁻¹⁸⁰, mitomicina C para cirugía lagrimal²⁰⁵⁻²⁰⁶, toxina botulínica para vejiga neurógena¹¹⁵⁻¹¹⁹ y adalimumab para hidrosadenitis supurativa²⁰⁷⁻²⁰⁹.

Ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov

En un 60% de los usos solicitados existe actualmente actividad investigadora, destacando cuatro de ellos con más de 30 ensayos clínicos registrados y en marcha: bevacizumab-cáncer de ovario, bevacizumab+irinotecán-glioblastoma, lenalidomida-síndromes mielodisplásicos y misoprostol-inducción al parto por muerte fetal. Sin embargo, de los 74 usos FFT diferentes, en 29 (39,18%) no se ha encontrado ningún estudio en marcha o finalizado según este registro internacional, como por ejemplo son los casos de zonisamida para Síndrome de West en niños, mitocina C para glaucoma congénito, cidofovir para LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva) o inmunoglobulinas para encefalitis autoinmune. El resto presenta un número intermedio o bajo (2-4) de ensayos clínicos. Todos estos resultados aparecen detallados en la tabla XLIV al final de este apartado.

Nuevas indicaciones aprobadas

En los cinco años transcurridos tras las solicitudes de estos usos FFT, sólo en cinco casos (6,75%) se ha producido una variación en ficha técnica ampliando una nueva indicación. Son las siguientes:

- Adalimumab: hidrosadenitis supurativa
- Bevacizumab: cáncer de ovario
- Lenalidomida: síndrome mielodisplásico
- Raltegravir: VIH en niños
- Toxina botulínica: vejiga neurógena

Al igual que en otros centros, todos, salvo toxina botulínica, son medicamentos de autorización reciente (posterior al año 2000).

Por otro lado, había usos FFT con estudios de calidad aceptable en el momento de la solicitud, pero que hasta el momento actual no han visto ampliada la indicación, por ejemplo la asociación bevacizumab+irinotecán para glioblastoma, tobramicina para infección en bronquiectasias y mitomicina C para cirugía del conducto lagrimal. Es destacable reseñar que la administración de misoprostol 200 mg por vía vaginal para los casos de inducción al parto por

muerte fetal ha alcanzado el máximo nivel de evidencia, y que este sustento científico ha servido para la autorización de otras presentaciones específicas de misoprostol 200 mg en comprimidos vaginales (Misive[®] y Misofar[®]) para esta indicación, aunque no para Cytotec[®] 200 mg comprimidos vía oral, que fue el empleado como off-label, tanto por la indicación como por la vía de administración.

Gestión de las solicitudes y Existencia de Protocolos para los Usos Fuera de Ficha Técnica

En el Hospital Puerta del Mar de Cádiz existía una Comisión Permanente derivada de la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital, con participación del representante de la Dirección Médica, en la que se valoraban las solicitudes de usos off-label y compasivos. Todos ellos debían acompañarse de un informe con la bibliografía que sustentase dicho uso realizado por el médico responsable, informe que era evaluado por esta Subcomisión. Una vez evaluado, si la opinión era afirmativa, los siguientes casos no requerían de nueva valoración científica.

La realización de protocolo asistencial era precisa en caso de que se previese un uso frecuente y de que existiese suficiente evidencia. Durante el periodo de estudio estuvieron implementados: el uso de inmunoglobulinas para distintas indicaciones (como miastenia gravis, miositis o desensibilización en trasplante renal), EPO para VHC+ribavirina, quimioembolización con doxorubicina, irinotecán para glioblastoma, mitomicina C para uso oftálmico, rituximab para desensibilización en trasplante renal, toxina botulínica para vejiga neurógena, bevacizumab intravítreo para edema macular y otras alteraciones de la retina, y misoprostol para inducción al parto por muerte fetal.

Tabla XLIV. Resumen de solicitudes de usos off-label (HUPM Cádiz).

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE /CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
ADALIMUMAB	2	Dermatología	L04AB04	2003	Hidrosadenitis supurativa	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b	1	2015
ADALIMUMAB	1	Reumatología	L04AB04	2003	Enfermedad de Birdshot	3 / 4	S.C.	-	-
ADALIMUMAB	1	Reumatología	L04AB04	2003	Uveítis	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	3	-
ADALIMUMAB	1	Oftalmología	L04AB04	2003	Uveítis en Enf. de Behçet	3 / 4	2 ⁻ / 2b	2	-
AZACITIDINA	1	Hematología	L01BC07	2009	Sínd. Mielodisplásico riesgo intermedio IPSS11	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	3	-
BEVACIZUMAB	1	Oncología	L01XC07	2005	Cáncer de ovario	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	2011
BEVACIZUMAB Intravítreo	1	Pediatría	L01XC07	2005	Retinopatía del prematuro (OL x edad, x indicación y x vía de administración)	2 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	5	-
BEVACIZUMAB intravítreo	2	Oftalmología	L01XC07	2005	Retinopatía diabetic	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	8	-
BEVACIZUMAB Intravítreo	4	Oftalmología	L01XC07	2005	Miopía degenerativa	3 / 4	2 ⁻ / 2b	1	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE /CEBM 2010	N. Evidencia NICE /CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
BEVACIZUMAB Intravítreo	1	Oftalmología	L01XC07	2005	Glaucoma neovascular	3 / 4	1 ⁻ / 2b	2	-
BEVACIZUMAB Intravítreo	5	Oftalmología	L01XC07	2005	Edema macular asociado a obstrucción vascular venosa	3 / 4	1 ⁻ / 2b	3	-
BEVACIZUMAB/ IRINOTECAN	6	Oncología	L01XC07/ L01XX19	2005/ 1997	Glioblastoma	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b	>30	-
CAPECITABINA	1	Oncología	L01BC06	2001	Cáncer de páncreas	1 ⁻ / 2b	s.c.	10	-
CICLOSPORINA Oftálmica	2	Hematología	L04AA01	1985	Tx de córnea	1 ⁻ / 2b	s.c.	1	-
CIDOFOVIR	1	Medicina Interna	J05AB12	1997	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b	-	-
CINACALCET	6	Nefrología	H05BX01	2004	Hipercalcemia por hiperparatiroidismo 2º a trasplante renal	3 / 4	1 ⁻ / 2b	2	-
COLISTIMETATO DE SODIO	4	Neumología	J01XB01	2004	Bronquiectasias + pseudomonas no asociadas a fibrosis quística	3 / 4	s.c.	-	-
COLISTIMETATO DE SODIO	1	Neumología	J01XB01	2004	Colonización por Haemophilus influenzae	ninguna	3 / 4	-	-
DANAZOL	1	Hematología	G03AX01	1981	Anemia hemolítica autoinmune	3 / 4	s.c.	-	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE /CEBM 2010	N. Evidencia NICE /CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
DANAZOL	1	Hematología	G03AX01	1981	Anemia aplásica	3 / 4	2 ⁻ / 2b	1	-
DOXORUBICINA	15	Digestivo	L01DB01	1973	Quimioembolización transarterial en hepatocarcinoma	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	7	-
ERITROPOYETINA	5	Hematología	B03XA	1990	Síndrome Mielodisplásico	1 ⁺ / 1b	s.c.	4	-
ERITROPOYETINA	1	Hematología	B03XA	1990	Leucemia mielonormocítica crónica	3 / 4	s.c.	-	-
ERITROPOYETINA	3	Hematología	B03XA	1990	VHC + Ribavirina	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-
ERITROPOYETINA	1	Hematología	B03XA	1990	Anemia diseritropoyética congénita tipo II	3 / 4	s.c.	-	-
ERITROPOYETINA	1	Oncología	B03XA	1990	Anemia por quimioterapia en testigo de Jehová	3 / 4	2 ⁻ / 2b	-	-
ERLOTINIB	1	Oncología	L01XE03	2005	Cáncer de cabeza y cuello	1 ⁻ / 2b	s.c.	9	-
ERTAPENEM intramuscular	2	Medicina interna	J01DH03	2002	Infección por pseudomona sensible y mixta. Adm. Intramuscular	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-
FACTOR VII RECOMBINANTE (EPTACOG ALFA)	1	Anestesia	B02BD08	2008	Sangrado postquirúrgico (cirugía valvular)	1 ⁺ / 1b	s.c.	-	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE /CEBM 2010	N. Evidencia NICE /CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
FOTEMUSTINA	3	Oncología	L01AD05	1999	Glioblastoma	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
INFLIXIMAB	1	Pediatría	L04AB02	1999	Dermatomiositis juvenil (OL x edad y x indicación)	3 / 4	s.c.	-	-
INMUNOGLOBULINA	1	Nefrología	J06BA02	1968	Desensibilización tx renal	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b	3	-
INMUNOGLOBULINA	1	Ginecología	J06BA02	1968	Profilaxis de varicela en embarazada	3 / 4	s.c.	-	-
INMUNOGLOBULINA	1	UCI	J06BA02	1968	Encefalitis autoinmune	3 / 4	s.c.	-	-
INMUNOGLOBULINA	6	Neurología	J06BA02	1968	Miastenia gravis	1 ⁺ / 1b	s.c.	3	-
INMUNOGLOBULINA	1	Medicina Interna	J06BA02	1968	Sínd. hemofagocítico	3 / 4	s.c.	-	-
INMUNOGLOBULINA	1	Reumatología	J06BA02	1968	Miositis	1 ⁻ / 2b	s.c.	1	-
LENALIDOMIDA	1	Hematología	L04AX04	2007	Anemia sideroblástica refractaria	3 / 4	s.c.	-	-
LENALIDOMIDA	1	Hematología	L04AX04	2007	Citopenia refractaria con displasia multilineal	ninguna	3 / 4	-	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE /CEBM 2010	N. Evidencia NICE /CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
LENALIDOMIDA	3	Hematología	L04AX04	2007	Síndrome Mielodisplásico	1 ⁺ / 1b	s.c.	>30	2013
LINEZOLID	1	Medicina interna	J01XX08	2001	Tuberculosis resistente	1 ⁻ / 2b	s.c.	4	-
LINEZOLID	4	Pediatría	J01XX08	2001	Infección por G+ en pacientes pediátricos (OL x edad)	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
LINEZOLID	1	Pediatría	J01XX08	2001	Bacteriemia por S. epidermidis en neonato (OL x edad)	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
MICOFENOLATO DE MOFETILO	2	Medicina Interna	L04AA06	1996	Nefritis lúpica	1 ⁺⁺ / 1a	s.c.	8	-
MICOFENOLATO DE MOFETILO	1	Nefrología	L04AA06	1996	Glomerulonefritis membranosa	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-
MISOPROSTOL (Cytotec) intravaginal	273	Ginecología	A02BB01	1989	Inducción al parto por muerte fetal (OL x indicación y x v.adm)	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1a	>30	-
MITOMICINA C	7	Pediatría	L01DC03	1962	Glaucoma congénito (8OL x edad y x indicación)	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b	-	-
MITOMICINA C	3	Oftalmología	L01DC03	1962	Pterigium	1 ⁺ / 1b	s.c.	1	-
MITOMICINA C	5	Oftalmología	L01DC03	1962	Cirugía lagrimal	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1a	1	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE /CEBM 2010	N. Evidencia NICE /CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
OCTEÓTRIDO	3	Digestivo	H01CB02	1993	Hemorragias digestivas/angiodisplasias	2 ⁻ / 2b	s.c.	1	-
OMALIZUMAB	4	Dermatología	R03DX05	2005	Dermatitis atópica	1 ⁻ / 2b Resultado discutible	s.c.	1	-
OMALIZUMAB	1	Neumología	R03DX05	2005	Sínd. Churg-Strauss	3 / 4	s.c.	-	-
PACLITAXEL	2	Oncología	L01CD01	1994	Cáncer de cabeza y cuello	1 ⁻ / 2b	s.c.	11	-
PAZOPANIB	1	Oncología	L01XE11	2010	Carcinoma epidermoide de cervix	ninguna	1 ⁻ / 2b	2	-
RALTEGRAVIR	1	Pediatría	J05AX08	2007	VIH (OL x edad)	ninguna	1 ⁺ / 1b	8	2012
RITUXIMAB	3	Hematología	L01XC02	1998	Púrpura trombocitopénica autoinmune	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	6	-
RITUXIMAB	1	Hematología	L01XC02	1998	Anemia hemolítica autoinmune	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b.	1	-
RITUXIMAB	2	Reumatología	L01XC02	1998	LES	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	2	-
RITUXIMAB	1	Reumatología	L01XC02	1998	Sínd. Sjögren	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE /CEBM 2010	N. Evidencia NICE /CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
RITUXIMAB	5	Nefrología	L01XC02	1998	Desensibilización tx renal	1 ⁺ / 1b	s.c.	15	-
RITUXIMAB	1	Reumatología	L01XC02	1998	Glomerulonefritis proliferative	3 / 4	2 ⁻ / 2b	5	-
RITUXIMAB	1	Dermatología	L01XC02	1998	Dermatomiositis	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b Resultado discutible	1	-
RITUXIMAB	1	Reumatología	L01XC02	1998	Vasculitis ANCA+	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b	6	-
ROMIPLOSTIN	1	Hematología	B02BX04	2009	Sínd. Mielodisplásico	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b	1	-
SUNITINIB	1	Oncología	L01XE04	2006	Dermatofibrosarcoma protuberans	4 / 5	3 / 4	-	-
TACROLIMUS	1	Nefrología	L04AD02	1996	Glomerulonefritis membranosa	1 ⁻ / 2b	s.c.	3	-
TEMOZOLOMIDA/ IRINOTECAN	1	Oncología	L01AX03/ L01XX19	1999/ 1997	Sarcoma de Ewing	3 / 4	1 ⁻ / 2b	1	-
TEMSIROLIMUS	1	Oncología	L01XE09	2007	Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas	3 / 4	s.c.	1	-
TOBRAMICINA	1	Neumología	J01GB01	1973	Bronquiectasias + pseudomonas (no asociadas a fibrosis quística)	1 ⁺⁺ / 1b	s.c.	2	-

FÁRMACO	N	SERVICIO	ATC	AÑO AUTORIZ.	INDICACIÓN	N. Evidencia NICE /CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	EECC EN CURSO Clinical trials.gov	VARIACIÓN F.T.
TOLVAPTAN	2	Medicina Interna	C03XA01	2009	Hiponatremia refractaria asociada a IC	1 ⁻ / 2b	s.c.	-	-
TOXINA BOTULÍNICA	13	Urología	M03AX01	1997	Vejiga neurógena	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b	2014	-
TOXINA BOTULÍNICA	1	Urología	M03AX01	1997	Cistitis folicular	ninguna	s.c.	-	-
TRABECTEDINA	1	Oncología	L01CX01	2007	Hemangiopericitoma cerebral	3 / 4	s.c.	-	-
ZONISAMIDA	1	Pediatría	N03AX15	2005	Sínd. de WEST (OL x edad y x indicación)	2 ⁻ / 2b	s.c.	-	-

IV.13. EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR (CÁDIZ)

Se solicitaron usos compasivos para 12 medicamentos, dos de ellos para tres indicaciones diferentes: everolimus para carcinoma renal metastásico, tumor carcinoide y L. Hodgkin, y talidomida para pioderma gangrenoso, liquen plano y prúrigo nodular.

Las parejas medicamento-indicación fueron 16, solicitadas para un total de 35 pacientes. El 75% de medicamentos fueron del grupo L (antineoplásicos e inmunomoduladores). Oncología y Dermatología fueron los Servicios que mayor número de solicitudes realizó.

La mayor parte de fármacos han conseguido autorización de comercialización a fecha actual, salvo treprostinil, picibanil, talidomida e idebenona.

Habían sido designados como Medicamentos Huérfanos: everolimus, fingolimod, idebenona, plerixafor, talidomida y treprostinil. Everolimus se encuentra comercializado e incluye las indicaciones de carcinoma renal, tumores neuroendocrinos y cáncer de mama HER-2 positivo; sin embargo, no tiene autorizada la indicación de L. Hodgkin.

Idebenona (Mnesis[®]), como se ha señalado previamente, no cuenta con autorización de comercialización por la EMA (rechazado en 2008 por un balance beneficio/riesgo no favorable). Sin embargo, en 2015 se ha autorizado otra especialidad farmacéutica con este mismo principio activo, pero en diferente concentración. Se trata de Raxone[®], indicado para tratar trastornos visuales en adultos y mayores de 12 años con neuropatía óptica de Leber. Esta patología es una enfermedad rara, por lo que también esta presentación de idebenona fue designada como M. Huérfano en 2007. A Raxone[®] se le denomina “*medicamento híbrido*”, es decir “similar a un medicamento de referencia” que contiene el mismo principio activo, pero con una concentración distinta (el medicamento de

referencia para Raxone[®] es Mnesis[®], la idebenona solicitada como uso compasivo para el tratamiento de la ataxia de Friedreich).

Tabla XLV. Resumen de solicitudes de usos compasivos (HUPM Cádiz).

FÁRMACO	N	SERVICIO	GR. ATC	INDICACIÓN	AEMPS/EMA	SITUACIÓN ACTUAL
Abiraterona (Zytiga)	1	Oncología	L02BX03	Cáncer próstata metastásico	2011/ 2011	Comercializado
Alitretinoína (Toctino)	3	Dermatología	L01XX22	Eczema crónico en manos	2009/ No	Comercializado (En EMA comercializada otra E.F. con otra F.F)
Bendamustina (Ribomustin, Levact)	3	Oncología	L01AA09	Mieloma múltiple	2010/ 2010	Comercializado
Everolimus (Afinitor)	7	Urología/ Oncología/ Hematología	L01XE10	Carcinoma renal T.neuroendocrino Linfoma Hodgkin	2009/ 2009	Comercializado M. Huérfano de 2007 a 2011
Fingolimod (Gilenya)	2	Neurología	L04AA27	Esclerosis múltiple	2011/ 2011	Comercializado M. Huérfano en 2010
Idebenona (Mnesis)	1	Pediatría	N06BX13	Ataxia de Friedreich	No/ No	M. Huérfano (2004) Rechazado en 2008 por la EMA. (En 2015 la EMA autoriza otra E.F.)
Ipilimumab (Yervoy)	4	Oncología	L01XC11	Melanoma metastásico	2011/ 2011	Comercializado
Picibanil (OK-432)	1	ORL		Linfangioma cervical	No/ No	No comercializado
Plerixafor (Mozobil)	1	Hematología	L03AX16	Movilización cél hematop. en Linfoma	2009/ 2009	Comercializado M. Huérfano en 2004
Talidomida (Talidomida Celgene)	7	Dermatología	L04AX02	Pioderma gangrenoso Liquen plano Prurigo nodular	2008 / 2013	M. Huérfano (2001) No comercializado (solicitud a Celgene por UC)
Treprostinil (Remodulin)	2	Neumología	B01AC21	Hipertensión pulmonar idiopática	No/ No	No comercializado Autorizado por la FDA M. Huérfano en 2013
Vinflunina (Javlor)	3	Oncología	L01CA05	Carcinoma urotelial	2009/ 2009	Comercializado

IV. 14. EVALUACIÓN DE LOS USOS COMPASIVOS DEL HOSPITAL COSTA DEL SOL (MARBELLA)

En este centro únicamente hemos tenido disponible los datos relativos a las solicitudes gestionadas a través de la aplicación de la AEMPS para Compasivos y Extranjeros, motivo por el cual no podemos ofrecer datos de los usos off-label.

Se solicitaron usos compasivos para 6 medicamentos, todos comunes a otros centros andaluces ya analizados. En total se cursaron 56 solicitudes, suponiendo en el caso de bendamustina casi el 50% de las mismas. Debe aclararse que para un único paciente podía haber varias solicitudes, puesto que había que repetir la gestión en cada uno de los ciclos o administraciones del medicamento (por ejemplo, paciente con ocho solicitudes de bendamustina o paciente con seis de cisaprida).

Tabla XLVI. Resumen de solicitudes de usos compasivos (HCS Marbella).

FÁRMACO	N	SERVICIO	GR. ATC	INDICACIÓN	AEMPS/EMA	SITUACIÓN ACTUAL
Alitretinoína (Toctino)	1	Dermatología	L01XX22	Eczema crónico	2009/ No	Comercializado (En EMA comercializada otra E.F. con otra F.F.)
Bendamustina (Ribomustin, Levact)	13	Oncohematología	L01AA09	L. no Hodgkin M. Waldenström	2010/ 2010	Comercializado
Cisaprida	1	Digestivo	A03FA02	Obstrucción intestinal en VIH	No/ No	Retirado en 2015 Disponible solo por Uso Compasivo
Everolimus (Afinitor)	2	Oncología	L01XE10	Carcinoma renal	2009/ 2009	Comercializado M. Huérfano de 2007 a 2011
Talidomida (Talidomida Celgene)	2	Oncohematología	L04AX02	Anemia x mielofibrosis Anemia x gastropatía vascular	2008 / 2013	M. Huérfano (2001) No comercializado (solicitud a Celgene por UC)
Treprostinil (Remodulin)	1	Pediatría/ M. Interna	B01AC21	Hipertensión pulmonar idiopática	No/ No	No comercializado Autorizado por la FDA M. Huérfano en 2013

Aunque no fue objetivo del presente trabajo analizar los *medicamentos extranjeros*, presentamos a modo de ejemplo las solicitudes más frecuentes

realizadas en este centro, que pueden reflejar de algún modo el tipo de medicamento gestionado por esta vía. Algunos de ellos no autorizados en territorio europeo pero sí en otros mercados, como el caso de fomepizol, benznidazol, ivermectina, nifurtimox o dactinomicina. Son los siguientes:

- Benznidazol y nifurtimox para tripanosomiasis americana
- Ivermectina para escabiosis
- Pilocarpina en comprimidos para síntomas orales en Sd. De Sjögren
- Dactinomicina para Sarcoma de Ewing
- Tapentadol en comprimidos para dolor cicatricial secundario a fractura
- Fomepizol para dos casos pediátricos de intoxicación etílica (neonatos)
- Fenitoína en suspensión oral para crisis focales en neonato.
- Lidocaína en apósito adhesivo (*Versatis*[®]) para pacientes con dolor de tipo neurálgico, que fue la medicación más solicitada (n=33), lo que convertía al Servicio de Anestesia-Dolor en el mayor solicitante de extranjeros.

IV.15. RESULTADOS GLOBALES: USOS OFF-LABEL

Se analizaron entre los seis centros hospitalarios un total de 1043 solicitudes, que implicaron a 101 medicamentos distintos. Algunos de ellos, de uso extendido y en común entre los centros, como es el caso de adalimumab, bevacizumab, micofenolato y rituximab. El número de indicaciones diferentes fue de 256. En la tabla siguiente se muestran el número total de solicitudes, fármacos y binomios fármaco-indicación por cada hospital, así como los porcentajes que representan con respecto al cómputo global. Los porcentajes sumados de fármacos e indicaciones de todos los centros sumarían más del 100% porque en estos casos hay repeticiones entre hospitales.

Tabla XLVII. Distribución del nº de solicitudes, fármacos e indicaciones en los seis centros estudiados.

	HUVN (Granada)	HURS (Córdoba)	CHT (Almería)	HUVV (Málaga)	HUVV (Sevilla)	HUPM (Cádiz)
Nº solicitudes	173	190			171	441
(% del total)	(17,74%)	(19,48%)	-	-	(17,53%)	(45,23%)
Nº fármacos	44	44	24	20	23	39
(% del total)	(43,56%)	(43,13%)	(23,52%)	(19,80%)	(22,54%)	(38,23%)
Indicaciones	77	82	37	31	37	74
(% del total)	(30,07%)	(32,03%)	(14,45%)	(12,10%)	(14,45%)	(28,90%)

- datos no disponibles

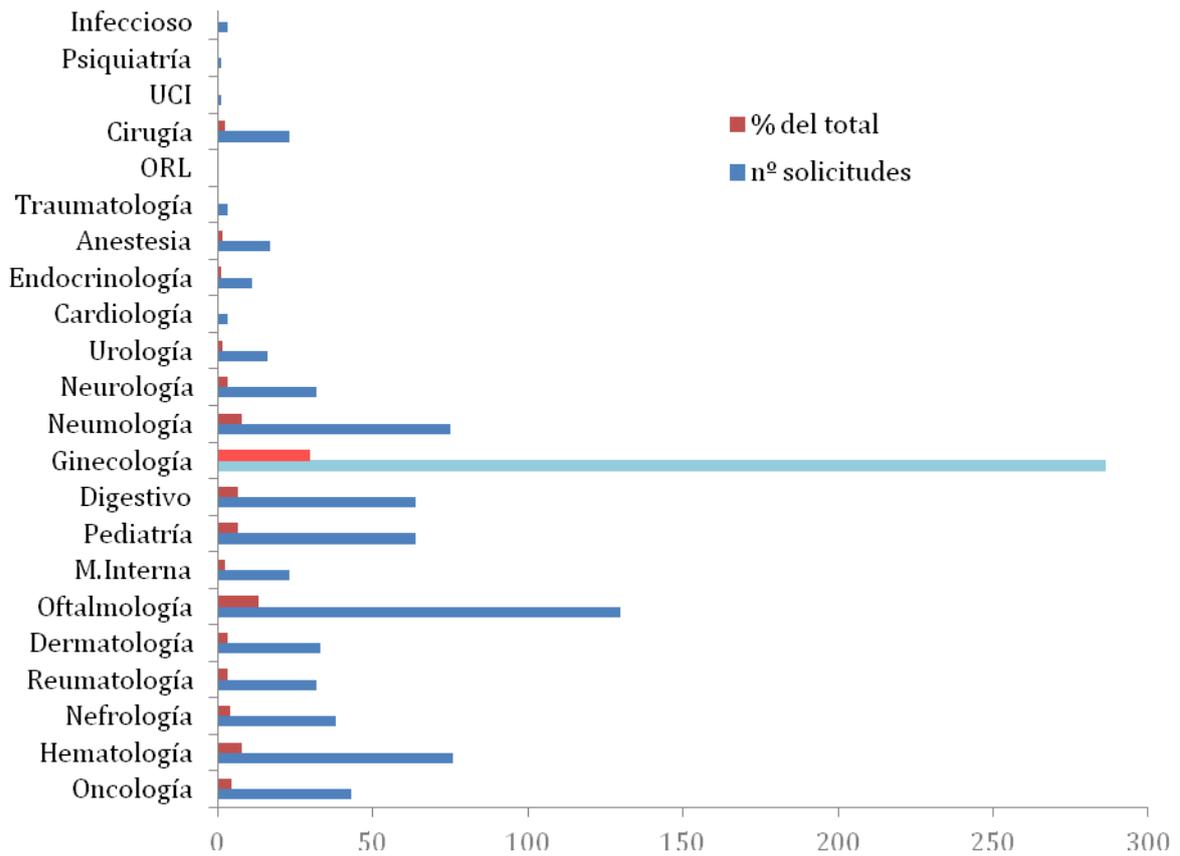
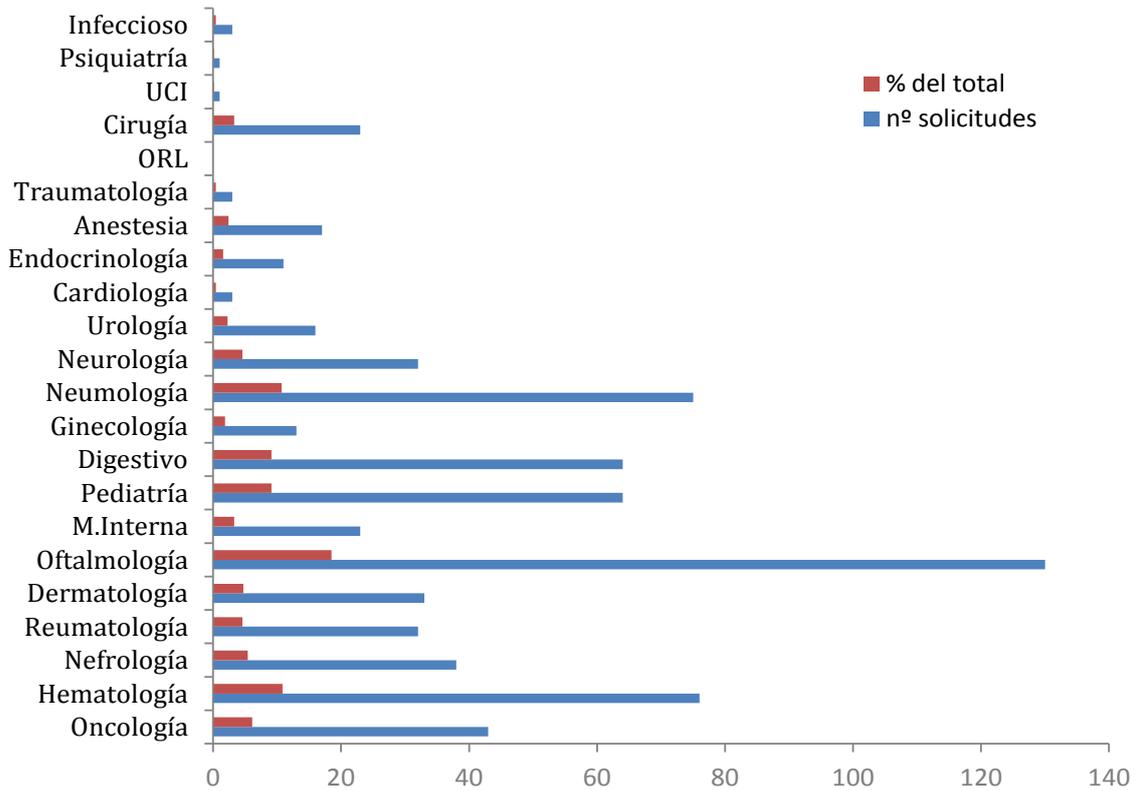
El mayor número de indicaciones distintas fueron solicitadas desde los Servicios de Onco-Hematología. Puede comprobarse la distribución de indicaciones por cada Servicio y en todos los Hospitales en la Tabla XLVIII.

El nº de solicitudes también varió según las distintas áreas clínicas. Los Servicios de Oftalmología, Hematología y Neumología fueron los que mayor volumen registraron. Teniendo en cuenta que de forma muy particular el HUPM de Cádiz tuvo 273 solicitudes para misoprostol, lo que convertiría sesgadamente a Ginecología-Obstetrica en el Servicio de mayor actividad para usos off-label, presentamos la distribución por Servicios incluyendo o no este uso (Figuras 7, 8).

Tabla XLVIII. Nº de Indicaciones por Servicio Clínico de cada Hospital.

SERVICIOS	HUVN (Granada)	HURS (Córdoba)	CHT (Almería)	HUVV (Málaga)	HUVV (Sevilla)	HUPM (Cádiz)
Oncología	5	10	1	10	1	12
Hematología	17	11	3	6	9	14
Nefrología	6	5	-	3	1	5
Reumatología	7	6	2	-	5	7
Dermatología	4	7	3	-	2	3
Oftalmología	1	-	-	6	6	7
Med. Interna	5	-	8	2	3	6
Pediatría	5	29	10	-	1	7
Digestivo	10	2	4	-	2	2
Ginecología	2	1	-	-	-	2
Neumología	3	7	1	2	-	4
Neurología	10	2	4	1	1	1
Urología	1	-	-	1	1	2
Cardiología	-	1	-	-	1	-
Endocrino	-	2	-	-	-	-
Anestesia	-	-	-	-	1	1
Traumatología	1	-	-	-	1	-
ORL	-	-	1	-	-	-
Cirugía	3	-	-	-	-	-
UCI	-	-	-	-	-	1
Psiquiatría	-	-	-	-	1	-
Infeccioso	-	-	-	-	2	-

Figuras 7 y 8. Nº global de solicitudes entre los distintos Servicios Clínicos (sin/con misoprostol)



FÁRMACOS USADOS COMO OFF-LABEL: Distribución por grupos ATC

Tabla XLIX. Distribución de los fármacos (N=101) entre las distintas categorías de la ATC.

A (n=2, 1,98%)		Misoprostol, calcitriol
B (n=5, 4,90%)		Eritropoyetina, factor VII recombinante, romiplostin, dabigatrán, clopidogrel
C (n=3, 2,97%)		Bosentán, tolvaptán, levosimendán
D (n=3, 2,97%)		Acitretina, finasterida, isotretinoína
G (n=3, 2,97%)		Gonadotropina coriónica, sildenafilo, danazol
H (n=3, 2,97%)		H. crecimiento, cinacalcet, octeótrido
J (n=11, 10,89%)		Cidofovir, colistimetato, ertapenem, inmunoglobulina, linezolid, raltegravir, tobramicina, levofloxacino, tenofovir, valganciclovir, entecavir
L (n=56, 55,44%)	01	Alemtuzumab, azacitidina, bevacizumab, bortezomib, capecitabina, cetuximab, citarabina, cladribina, clofarabina, clormetina, doxorubicina, erlotinib, etopósido, everolimus, fotemustina, gemcitabina, imatinib, irinotecan, metotrexato, miltefosina, mitomicina C, nilotinib, paclitaxel, panitumumab, pazopanib, pemetrexed, pentostatina, rituximab, sorafenib, sunitinib, temozolomida, temsirolimus, topotecan, trabectedina, vinorelbina
	02	Triptorelina
	03	Filgrastim, interferón 2B
	04	Abatacept, adalimumab, anakinra, basiliximab, certolizumab, ciclosporina, etanercept, infliximab, lenalidomida, micofenolato, sirolimus, tacrolimus, talidomida, timoglobulina, tocilizumab, ustekinumab
M (n=4, 3,96%)		Tox. Botulínica, pamidronato, zoledrónico, osigraft
N (n=6, 5,94%)		Melatonina, quetiapina, donepecilo, rivastigmina, zonisamida, 3,4 diaminopiridina
R (n=1, 0,99%)		Omalizumab
S (n=2, 1,98%)		Ranibizumab, fluoresceína
V (n=2, 1,98%)		Deferasirox, rasburicasa

Código ATC:

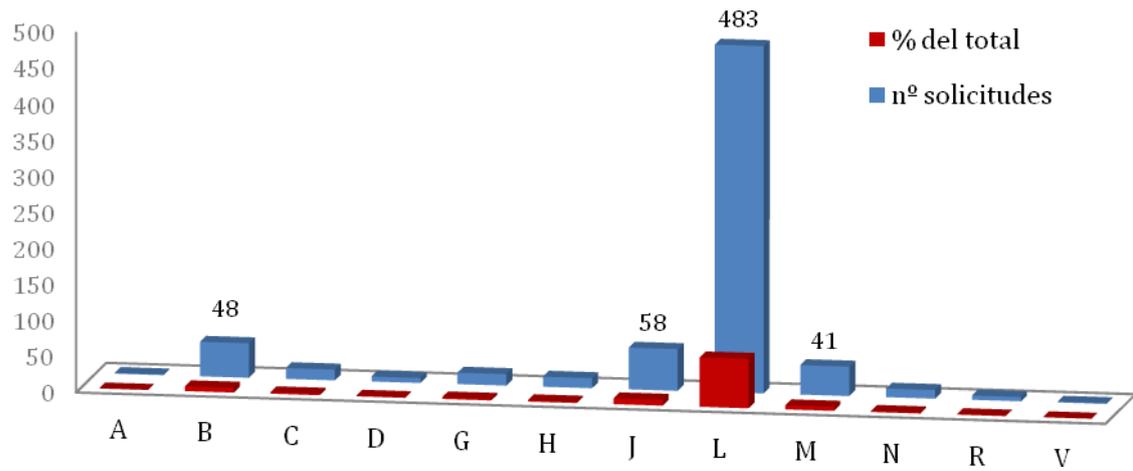
- Grupo A Sistema digestivo y metabolismo
- Grupo B Sangre y órganos hematopoyéticos
- Grupo C Sistema cardiovascular
- Grupo D Medicamentos Dermatológicos
- Grupo G Sistema genitourinario y hormonas sexuales
- Grupo H Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas
- Grupo J Antiinfecciosos para uso sistémico
- Grupo L Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (01- Agentes antineoplásicos, 02- Terapia endocrina, 03- Inmunoestimulantes, 04- Inmunosupresores)
- Grupo M Sistema musculoesquelético
- Grupo N Sistema nervioso
- Grupo P Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
- Grupo R Sistema respiratorio
- Grupo S Órganos de los sentidos
- Grupo V Varios

De los 101 medicamentos empleados de forma off-label, 56 de ellos pertenecen al grupo L (55,44 %), predominando dentro de esta categoría los agentes antineoplásicos (n=37, 66%) y los inmunosupresores (n=16, 28,5%). El siguiente grupo en variedad de fármacos fue el de antiinfecciosos.

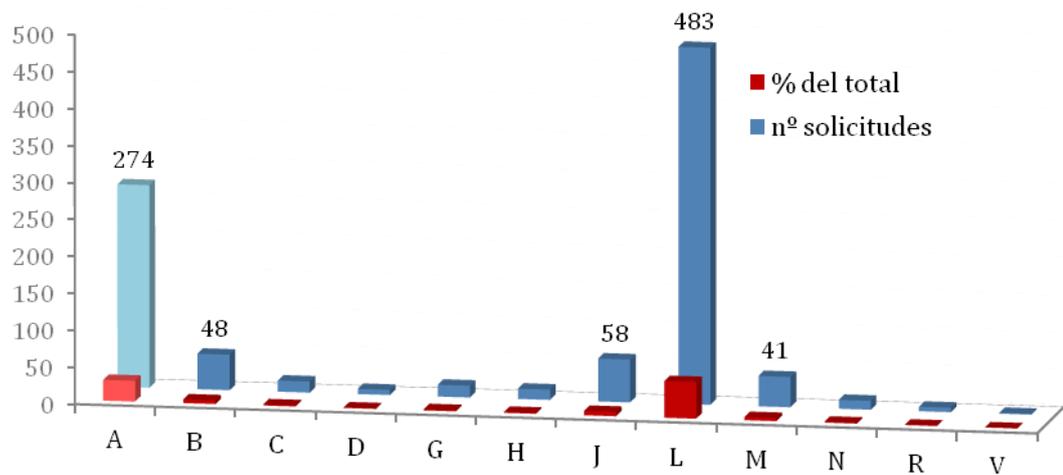
Refiriéndonos ahora, no al número de medicamentos distintos, sino al número de solicitudes realizadas, nuevamente destaca el grupo de antineoplásicos e inmunomoduladores.

Considerando de nuevo que el uso de misoprostol tuvo un registro muy elevado de casos, pero únicamente en uno de los Hospitales, presentamos la distribución del número de solicitudes en función de los grupos farmacológicos ATC en dos gráficos distintos: el primero de ellos, sin tener en consideración este uso, y el segundo de ellos incorporando las solicitudes de misoprostol (gráficos 9, 10). En el primer caso, al grupo L le siguen en frecuencia los grupos J y B, mientras que en la segunda gráfica, al contabilizar misoprostol, el grupo A se convierte en el segundo con mayor número de solicitudes.

Figuras 9. Distribución del nº de solicitudes en función de los grupos ATC sin misoprostol



Figuras 10. Distribución del nº de solicitudes en función de los grupos ATC con misoprostol



FÁRMACOS USADOS COMO OFF-LABEL: los más prevalentes

Se presenta a continuación el listado de los medicamentos con mayor volumen de solicitudes, así como el número de las mismas por cada centro. Globalmente destacan bevacizumab, micofenolato, rituximab y toxina botulínica, solicitados en todos los Hospitales incluidos en el estudio.

Tabla L. Fármacos más prevalentes y nº de solicitudes para cada uno de ellos en cada Hospital.

FÁRMACOS	HUVN (Granada)	HURS (Córdoba)	CHT (Almería)	HUVV (Málaga)	HUVV (Sevilla)	HUPM (Cádiz)
Bevacizumab (n=157)	17	6	1	5	108	20
Micofenolato (n=61)	21	27	5	3	2	3
Rituximab (n=55)	12	8	3	3	14	15
Tox. Botulínica (n=35)	1	1	1	1	17	14
Tacrolimus (n= 34)	2	30	-	1	-	1
Colistimetato (n= 28)	5	16	1	1	-	5
Everolimus (n= 25)	10	15	-	-	-	-
Sirolimus (n= 19)	11	8	-	-	-	-
Eritropoyetina (n=19)	5	-	1	-	2	11
Adalimumab (n=18)	3	5	2	1	2	5
Inmunoglobulina (n=16)	1	-	4	-	-	11
Bosentan (n=14)	2	10	2	-	-	-
Lenalidomida (n=13)	4	2	-	2	-	5
Misoprostol (n=273)	-	-	-	-	-	273
Clopidogrel (n=20)	20	-	-	-	-	-
Doxorubicina (n=15)	-	-	-	-	-	15
Mitomicina C (n=15)	-	-	-	-	-	15

Hay fármacos que, sin embargo, no se solicitan en todos los centros, algunos incluso en un único Hospital, como puede ser el caso de clopidogrel en Granada, o los de doxorubicina, mitomicina C y misoprostol en Cádiz.

Para terminar de resumir este apartado de fármacos más prevalentes se presentan a continuación los cinco medicamentos más empleados de forma off-label en cada uno de los centros participantes. Esta tabla pone de manifiesto las diferencias existentes en los perfiles de prescripción.

Tabla LI. Fármacos con mayor nº de solicitudes, en orden decreciente, para cada centro participante.

HUVN (Granada)	HURS (Córdoba)	CHT (Almería)	HUVV (Málaga)	HUVV (Sevilla)	HUPM (Cádiz)
Micofenolato	Tacrolimus	Micofenolato	Bevacizumab	Bevacizumab	Misoprostol
Clopidogrel	Micofenolato	Inmunoglob.	Micofenolato	T. botulínica	Bevacizumab
Bevacizumab	Colistimetato	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab
Rituximab	Everolimus	Adalimumab	Sorafenib	Talidomida	Mitomicina C
Sirolimus	Bosentán	Bosentán	Lenalidomida	Adalimumab	Doxorubicina

INDICACIONES: Número de indicaciones o usos distintos para cada medicamento

El 56,43% de los fármacos (n=57), fueron solicitados para una única indicación, mientras que el resto (n=44) han podido tener desde 2 hasta 22 indicaciones distintas. Son casos como los de bevacizumab con 11, rituximab con 19, y el caso más destacable, micofenolato, que ha llegado a tener hasta 22 usos off-label diferentes. Estos datos se tabulan a continuación.

Tabla LII. Medicamentos con más de una indicación off-label (n=44 fármacos).

Nº Indic	N (%)	Medicamentos
Dos	16 (15,84%)	Anakinra, basiliximab, bortezomib, cetuximab, cidofovir, cladribina, danazol, donepecilo, finasterida, nilotinib, paclitaxel, pentostatina, romiplostim, tobramicina, topotecán, valganciclovir
Tres	9 (8,91%)	Abatacept, colistimetato, mitomicina C, omalizumab, pamidronato, sildenafil, sorafenib, sunitinib, tocilizumab
Cuatro	6 (5,94%)	Bosentán, dabigatrán, etanercept, everolimus, linezolid, quetiapina
Cinco	5 (4,95%)	Ciclosporina, lenalidomida, tacrolimus, temozolomida, toxina botulínica
Seis	2 (1,98%)	Eritropoyetina, infliximab
Ocho	2 (1,98%)	Adalimumab, sirolimus
Diez	1 (0,99%)	Inmunoglobulina
Once	1 (0,99%)	Bevacizumab
Diecinueve	1 (0,99%)	Rituximab
Veintidós	1 (0,99%)	Micofenolato

INDICACIONES: Niveles de evidencia

En este apartado hemos seleccionado los 10 fármacos más relevantes por su variado uso (mayor número de indicaciones), resumiendo los niveles de evidencia para cada caso. Se presentan ordenados alfabéticamente. En cada uno, las indicaciones están ordenadas en orden decreciente, según el número de solicitudes. Se presentan en la siguiente tabla.

Tabla LIII. Nivel de evidencia de los usos FFT de los fármacos más relevantes.

ADALIMUMAB		
Indicación	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015
Uveitis	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b
Uveitis en pediatría	1 ⁻ / 2b	s.c.
Enfermedad de Behçet	3 / 4	2 ⁻ / 2b
Hidrosadenitis supurativa	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b
Colitis ulcerosa	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b
Enfermedad de Birdshot	3 / 4	s.c.
LES	Ninguna	3 / 4
Artritis idiopática juvenil oligoarticular	Ninguna	3 / 4
BEVACIZUMAB		
Indicación	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015
Retinopatía diabética	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b
Edema macular asociado a obstrucción vascular venosa	3 / 4	1 ⁻ / 2b
Degeneración macular asociada a la edad	1 ⁺ / 2b	1 ⁺⁺ / 1a
Miopía degenerativa	3 / 4	2 ⁻ / 2b
Glioblastoma	1 ⁻ / 2b	1 ⁺⁺ / 1b
Cáncer de mama	1 ⁺⁺ / 1b	s.c.
Glaucoma neovascular	3 / 4	1 ⁻ / 2b
Cáncer de ovario	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b
Retinopatía del prematuro	2 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b
Edema macular quístico	3 / 4	1 ⁻ / 2b
Glioblastoma en pediatría	3 / 4	1 ⁻ / 2b

ERITROPOYETINA			
Indicación	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	
VHC + ribavirina	1 ⁺ / 1b	s.c.	
Síndrome mielodisplásico	1 ⁺ / 1b	s.c.	
Anemia + VIH	1 ⁻ / 2b	s.c.	
Anemia por quimioterapia en testigo de Jehová	3 / 4	2 ⁻ / 2b	
Leucemia mielonormocítica crónica	3 / 4	s.c.	
Anemia diseritropoyética congénita tipo II	3 / 4	s.c.	
INFLIXIMAB			
Indicación	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	
Sarcoidosis	1 ⁺ / 1b	s.c.	
Uveitis en niño con poliartritis	1 ⁻ / 2b	s.c.	
EICH en pediatría	1 ⁻ / 2b	s.c.	
Osteoartritis	3 / 4	s.c.	
Eritema nodoso	3 / 4	s.c.	
Dermatomiositis juvenil	3 / 4	s.c.	
INMUNOGLOBULINA			
Indicación	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015	
Miastenia gravis	1 ⁺ / 1b	s.c.	
Trombofilia en embarazada	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.	
Miositis	1 ⁻ / 2b	s.c.	
Polimiositis refractaria	1 ⁻ / 2b	s.c.	
Desensibilización en trasplante renal	2 ⁻ / 2b	s.c.	

Encefalitis autoinmune	3 / 4	s.c.
Profilaxis de varicela en embarazada	3 / 4	s.c.
Síndrome hemofagocítico	3 / 4	s.c.
Encefalomielitis aguda diseminada	3 / 4	s.c.
Síndrome mioclonus-opsoclonus	3 / 4	s.c.
MICOFENOLATO		
Indicación	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015
Nefritis lúpica	1 ⁺⁺ / 1a	s.c.
Miastenia gravis	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.
Trasplante de pulmón	1 ⁺ / 1b	s.c.
Esclerodermia	2 ⁻ / 2b	s.c.
Síndrome nefrótico en pediatría	1 ⁻ / 2b	s.c.
Neumonitis intersticial	3 / 4	2 ⁻ / 2b
EICH en trasplante de médula ósea	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.
Nefropatía IgA	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b
Vasculitis	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b
Glomerulonefritis ANCA+	1 ⁻ / 2b	s.c.
Glomerulonefritis membranosa	1 ⁻ / 2b	s.c.
Pénfigo vulgar	1 ⁻ / 2b	s.c.
Hepatitis autoinmune	2 ⁻ / 4	s.c.
Dermatitis atópica severa	3 / 4	1 ⁻ / 2b
Dermatomiositis	3 / 4	s.c.
Síndrome antisintetasa	3 / 4	s.c.
Vasculitis en pediatría	3 / 4	s.c.

Polineuropatía desmielinizante idiopática	3 / 4	s.c.
Enf. mixta del tejido conectivo en embarazo con preeclampsia	3 / 4	s.c.
Encefalitis límbica	4 / 5	3 / 4
Trasplante de pulmón en pediatría	Ninguna	s.c.
Neumonitis intersticial en pediatría	Ninguna	s.c.
RITUXIMAB		
Indicación	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015
LES	1 ⁺ / 1b Resultado discutible	s.c.
Rechazo en trasplante renal	1 ⁺ / 1b	s.c.
Linfoma de células del manto	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b
Púrpura trombocitopénica idiopática	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b
Síndrome de Sjögren	1 ⁻ / 2b	s.c.
Macroglobulinemia de Waldenström	1 ⁻ / 2b	s.c.
Linfoma MALT cutáneo	3 / 4	s.c.
Miastenia gravis	3 / 4	s.c.
Tricoleucemia	1 ⁻ / 2b	s.c.
Anemia hemolítica autoinmune	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b
Vasculitis ANCA+	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b
Síndrome nefrótico corticorresistente en pediatría	2 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b
Dermatomiositis	2 ⁻ / 2b	1 ⁻ / 2b Resultado discutible
Granulomatosis de Wegener	3 / 4	1 ⁺⁺ / 1b
Síndrome nefrótico	3 / 4	1 ⁻ / 2b
Glomerulonefritis proliferativa	3 / 4	2 ⁻ / 2b

Polimiositis	3 / 4	s.c.
Púrpura trombocitopénica trombótica	3 / 4	s.c.
Trombocitopenia amegacariocítica	3 / 4	s.c.
SIROLIMUS		
Indicación	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015
Angiofibromas faciales	3 / 4	1 ⁻ / 2b
Trasplante hepático por hepatocarcinoma	3 / 4	s.c.
Poliquistosis	1 ⁻ / 2b Resultado discutible	s.c.
EICH en trasplante de médula ósea	3 / 4	1 ⁻ / 2b
Trasplante hepático no por hepatocarcinoma	3 / 4	s.c.
Síndrome hamartomatoso múltiple	3 / 4	2 ⁻ / 2b
Colangiocarcinoma	3 / 4	s.c.
Fístulas arteriovenosas pulmonares en pediatría	ninguna	s.c.
TACROLIMUS		
Indicación	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015
Trasplante de pulmón	1 ⁺⁺ / 1b	s.c.
Glomerulonefritis membranosa	1 ⁻ / 2b	s.c.
Miastenia gravis	3 / 4	1 ⁻ / 2b
Síndrome nefrótico en pediatría	1 ⁻ / 2b	1 ⁺ / 1b
LES	3 / 4	1 ⁻ / 2b
TOXINA BOTULÍNICA		
Indicación	N. Evidencia NICE / CEBM 2010	N. Evidencia NICE / CEBM 2015
Vejiga neurógena	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1b

Dolor miofascial	1 ⁺ / 1b	s.c.
Acalasia	1 ⁺⁺ / 1a Resultado discutible	s.c.
Espasticidad en pediatría	1 ⁺ / 1b	1 ⁺⁺ / 1a
Cistitis folicular	Ninguna	s.c.

Centrándonos en el total de indicaciones (n=256), para la mitad de estos usos (n=126, 49,2%) se disponía de al menos un ensayo clínico. Otros 105 usos (41%) estaban sustentados únicamente por casos, series de casos y estudios observacionales, mientras que en el resto no había ninguna evidencia científica o información disponible (n=25, 9,8%). Tras revisar la evidencia disponible actualmente, ésta se ha visto incrementada para el 32% de estas indicaciones.

Por otro lado, hay indicaciones para las que se solicitan varios medicamentos distintos. Destacamos las enfermedades en las que se emplean mayor número de medicamentos off-label, es decir, las de mayor variedad en la terapéutica.

- EICH: basiliximab, etanercept, imatinib, infliximab, micofenolato, sirolimus
- LES: adalimumab, micofenolato, rituximab, tacrolimus, triptorelina
- Sd. Mielodisplásico: azacitidina, eritropoyetina, lenalidomida, romiplostim, timoglobulina
- Miastenia gravis: inmunoglobulina, micofenolato, rituximab, tacrolimus
- Dermatitis atópica: micofenolato, omalizumab, topotecán, ustekinumab

VARIACIONES EN FICHA TÉCNICA: nuevas indicaciones autorizadas

Del análisis global de todos los usos off-label, y tras la revisión de fichas técnicas e informes mensuales de la AEMPS, sólo 22 de las 256 indicaciones solicitadas han sido objeto de ampliación en las fichas técnicas de los fármacos correspondientes, lo que supone un 8,59% del total de indicaciones.

Es reseñable que aproximadamente el 77% de estas variaciones (n=17) han tenido lugar para medicamentos de reciente autorización (año 2000 o posterior).

Tabla LIV. Listado de las nuevas indicaciones incluidas en ficha técnica.

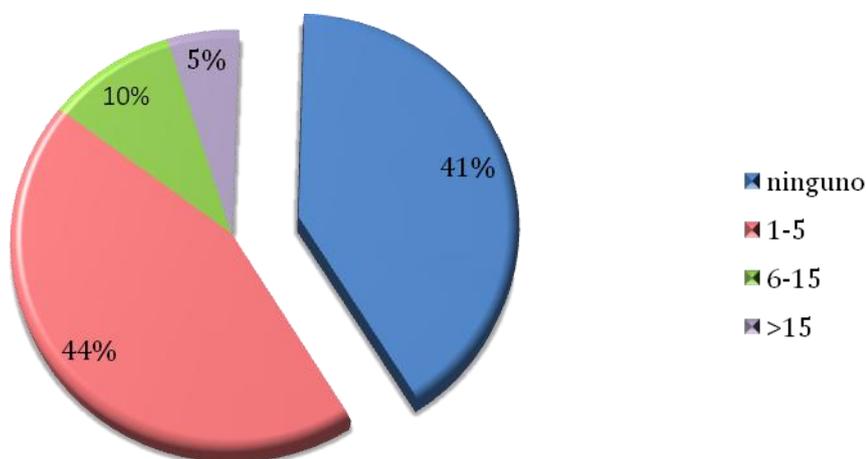
FÁRMACO	INDICACIÓN AUTORIZADA	AÑO VARIACIÓN
ACITRETINO	Liquen plano	2011
ADALIMUMAB	Hidrosadenitis supurativa	2015
	Colitis ulcerosa	2012
BEVACIZUMAB	Cáncer de ovario	2011
	C. mama metastásico en combinación con paclitaxel	2010
BORTEZOMIB	Linfoma de células del manto	2014
DABIGATRÁN	Fibrilación auricular	2011
DABIGATRÁN	Trombosis venosa profunda	2014
DEFERASIROX	Hiperferritinemia	2012
EVEROLIMUS	Trasplante hepático	2012
INTERFERÓN 2B	VHC en niños	2010
LENALIDOMIDA	Síndrome mielodisplásico	2013
METOTREXATO	Artritis idiopática juvenil poliarticular	2011
OMALIZUMAB	Urticaria crónica	2014
QUETIAPINA	Depresión + síntomas psicóticos	2010
RALTEGRAVIR	VIH en niños	2012
RANIBIZUMAB	Edema macular por obstrucción vascular venosa	2011
RITUXIMAB	Granulomatosis de Wegener	2013
SILDENAFILO	Hipertensión arterial pulmonar en niños	2011
SORAFENIB	Cáncer de tiroides	2014
TENOFOVIR	VIH en niños	2012
TOX. BOTULÍNICA	Vejiga neurógena	2014

ACTIVIDAD INVESTIGADORA: ensayos activos en ClinicalTrials.gov

Del total de indicaciones solicitadas, encontramos que hay al menos un ensayo clínico en marcha en el 60% de las mismas (n=152 indicaciones), según este Registro Internacional. Lo que significa que en casi la mitad de los usos no encontramos ningún ensayo registrado.

En la siguiente figura se muestra la proporción de indicaciones que tienen en marcha de 1-5, de 6-15 o más de 15 ensayos clínicos en marcha.

Figura 11. Nº de ensayos activos registrados en ClinicalTrials.gov para las indicaciones solicitadas



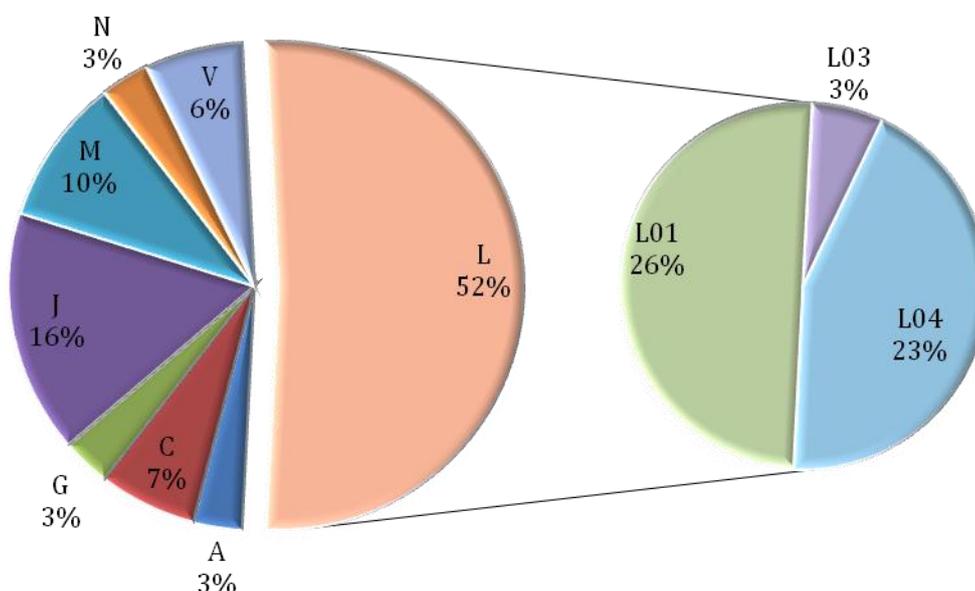
Las áreas clínicas que presentan mayor actividad investigadora o, al menos, mayor número de ensayos clínicos registrados son Oncología y Hematología, seguidas de Nefrología (fundamentalmente para glomerulonefritis y trasplante renal).

USOS OFF-LABEL EN PEDIATRÍA

Dadas sus características particulares se presenta el resumen de datos para este grupo especial. En conjunto se presentaron un total de 74 solicitudes de usos FFT para 47 indicaciones distintas, que implicaron a 31 fármacos diferentes.

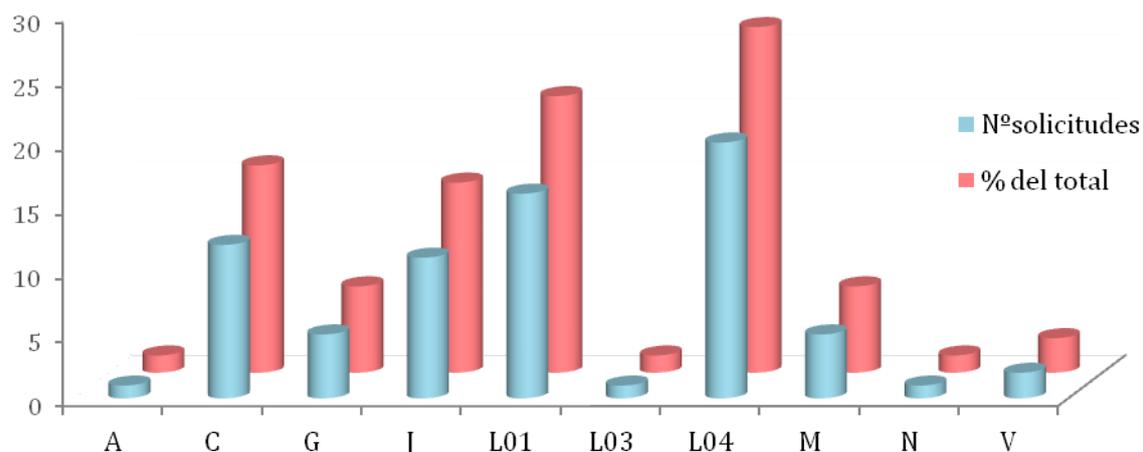
De forma similar al análisis general, el grupo ATC que mayor número de solicitudes tuvo fue el L, principalmente los subgrupos antineoplásicos (L01) e inmunosupresores (L04), seguido de los antiinfecciosos (grupo J). Destaca el incremento detectado en los fármacos cardiovasculares (grupo C).

Figura 12. Distribución de los fármacos (n=31) por categorías de la ATC



Si nos referimos al total de solicitudes en lugar de al número de medicamentos, éstas se distribuyeron también de forma mayoritaria en el grupo L. Estos datos se representan en la siguiente figura.

Figura 13. Distribución del nº de solicitudes (n=74) entre los distintos grupos ATC



El medicamento con mayor número de solicitudes pediátricas fue bosentán (n=11) para tres indicaciones diferentes, seguido por micofenolato (n=7) para cuatro indicaciones diferentes, y mitomicina (n=7) para una única indicación.

El 67,74% de los fármacos se solicitaron para una única indicación, el resto pudo emplearse en más de una patología.

Tabla LV. Medicamentos con más de una indicación off-label en pacientes pediátricos (n=10 fármacos).

Nº Indic	N (%)	Medicamentos
Dos	5 (16,12%)	Adalimumab, bevacizumab, everolimus, sildenafil, tocilizumab
Tres	4 (12,90%)	Bosentán, infliximab, linezolid, pamidronato
Cuatro	1 (3,22%)	Micofenolato

Por otro lado, haciendo la lectura complementaria, para el tratamiento del 85,10% de las indicaciones (n=40), se solicitó un único medicamento, mientras que para el 14,89% restante (n=7) hubo mayor variedad en la terapéutica, habiéndose solicitado más de uno.

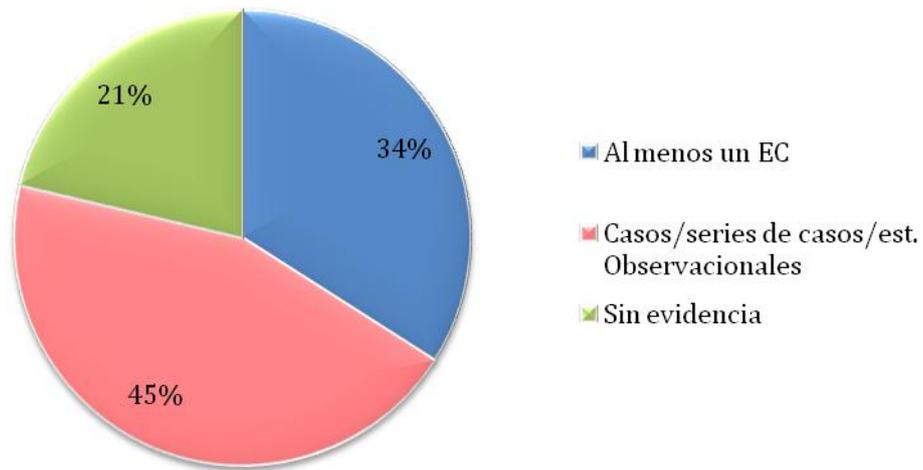
Tabla LVI. Indicaciones pediátricas para las que se solicita más de un medicamento off-label.

Indicación en paciente pediátrico	Medicamentos solicitados
Sd. Nefrótico	Tacrolimus, micofenolato, rituximab
Cirugía de Fontán	Bosentán, sildenafilo
HT Pulmonar	Bosentán, sildenafilo
VIH	Raltegravir, tenofovir
AIJ	Adalimumab, metotrexato
Uveitis	Adalimumab, infliximab
Osteogénesis imperfecta	Zoledrónico, pamidronato

NIVELES DE EVIDENCIA. Casi la mitad de los usos off-label pediátricos (n=21) estaban sustentados únicamente por casos, series de casos y estudios observacionales, mientras que en dieciséis de ellos si se disponía de al menos un ensayo clínico. Para las diez indicaciones restantes no había ninguna evidencia científica o al menos ninguna información disponible. Este resultado se expresa en la siguiente gráfica.

No obstante, en 18 de las indicaciones (38,29%) ha habido una mejoría en la calidad de los estudios a lo largo del tiempo (2010-2015), con el consecuente aumento del nivel de evidencia

Figura 14. Tipos de Estudios que sustentan los usos off-label pediátricos



Finalmente, se han producido 6 variaciones en ficha técnica (12,76% de los 47 usos solicitados en pediatría).

- Deferasirox- hiperferritinemia
- Interferón 2b- VHC
- Metotrexato- artritis idiopática juvenil
- Raltegravir- VIH
- Sildenafil- hipertensión arterial pulmonar
- Tenofovir- VIH

IV. 16. RESULTADOS GLOBALES: USOS COMPASIVOS

Entre todos los centros hubo 185 solicitudes de uso compasivo, correspondientes a 30 fármacos para 48 indicaciones distintas.

Figura 15. Nº global de solicitudes de Uso Compasivo entre los distintos Servicios Clínicos

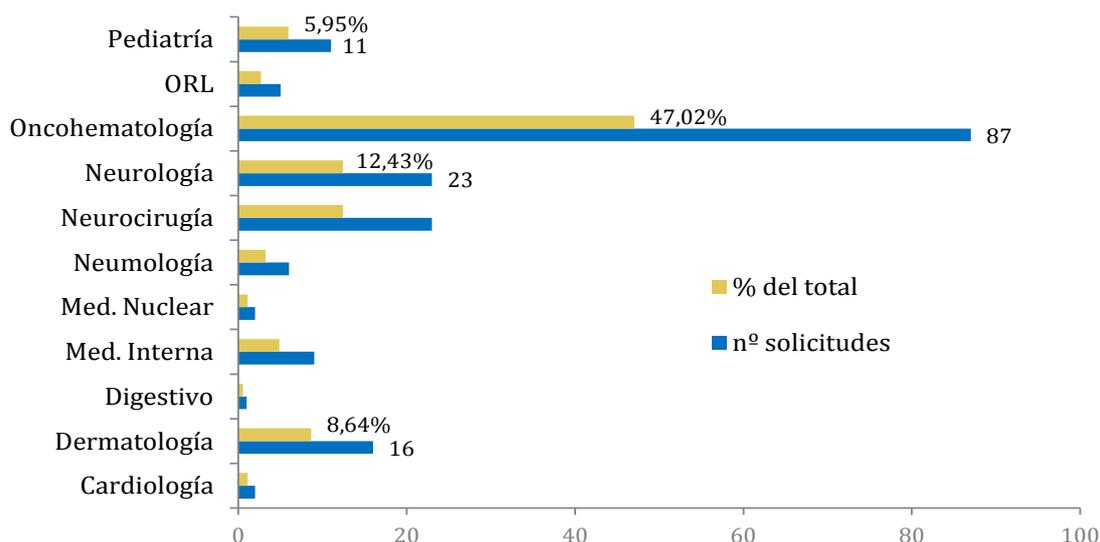
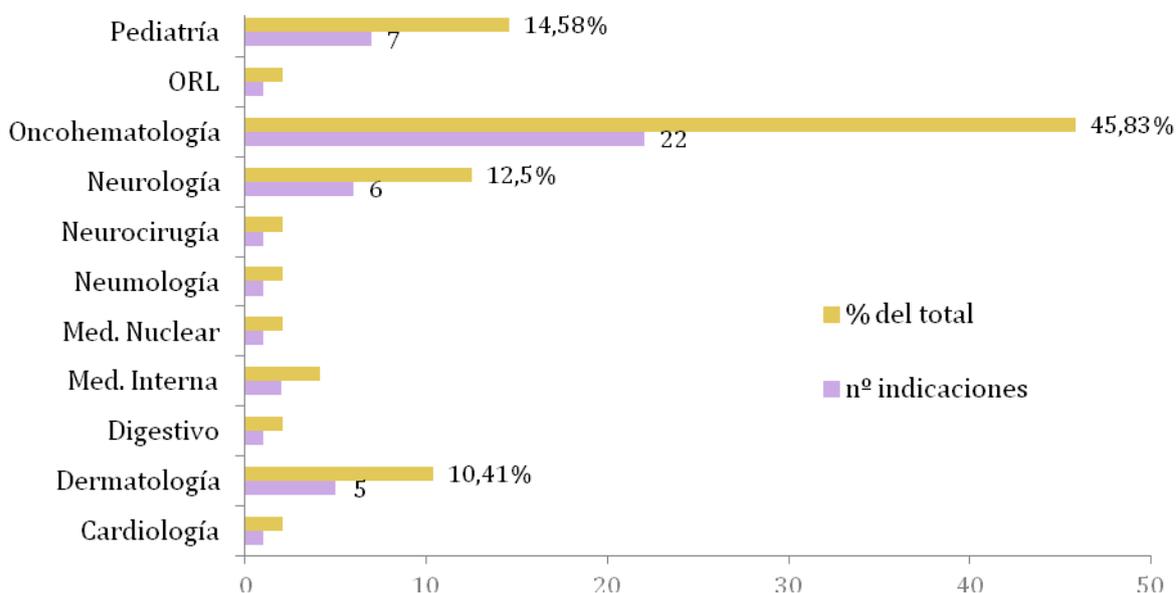


Figura 16. Nº global de Indicaciones para Uso Compasivo entre los distintos Servicios Clínicos



El fármaco con mayor número de solicitudes en el conjunto de los centros fue bendamustina (*Levact*[®], *Ribomustina*[®]), que recibió 28 peticiones (15,1%), seguido por 5-ALA (*Gliolán*[®]) con 23 (12,4%) y por everolimus (*Afinitor*[®]) con 19 (10,2%).

Aunque el perfil de medicamentos en fase de investigación variaba entre los 7 hospitales, hubo algunos en común, como idebenona para ataxia de Friedreich, gemtuzumab para leucemia mieloide aguda y treprostínil para hipertensión pulmonar idiopática.

El 40% de los medicamentos tuvo designación como *huérfano* para las indicaciones que se solicitaban (5- ALA, amifampridina, defibrotida, estiripentol, gemtuzumab, idebenona, olaparib, plerixafor, treprostínil, vitamina A y everolimus, que fue designado huérfano para dos de las cinco indicaciones solicitadas). También se da el caso de algún medicamento designado huérfano para una enfermedad distinta a la solicitada como uso compasivo en estos hospitales, como fampridina para el síndrome de Guillain-Barré y pazopanib para cáncer renal.

Los medicamentos en investigación solicitados para pacientes pediátricos fueron: decitabina, idebenona, figitumumab, treprostínil. También por la vía administrativa de uso compasivo se solicitaron talidomida, retinol y cisaprida.

De los 30 medicamentos solicitados como uso compasivo, la mayoría se empleó para una única indicación (n=22, 73,3%), si bien el resto fue solicitado hasta para 6 usos compasivos diferentes, como es el caso de talidomida.

Para esclerosis múltiple se solicitaron tres medicamentos distintos: fingolimod, nabiximols y fampridina, todos ellos autorizados actualmente para esta indicación. Y en el caso de cáncer de próstata se solicitaron dos: abiraterona y cabazitaxel.

AUTORIZACIÓN.

Después del seguimiento de cinco años, un 70% de los fármacos que se encontraban en fase de investigación (n=21) han sido autorizados, aunque alguno de ellos para una indicación distinta a la aquí solicitada. Éste es el caso de decitabina, autorizada para leucemia mieloide aguda en adultos, y solicitada para leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos; idebenona, solicitada para el tratamiento de la ataxia de Friedreich y, posteriormente autorizada para neuropatía óptica hereditaria de Leber; pazopanib, solicitado para el tratamiento de cáncer de cérvix y autorizado para el tratamiento de cáncer renal y sarcoma de tejidos blandos; y talidomida, solicitada para distintos usos, pero ninguno coincide con la indicación autorizada, el mieloma múltiple.

En la siguiente tabla se resume el conjunto de medicamentos solicitados como uso compasivo.

Tabla LVII. Medicamentos solicitados como uso compasivo (n=30).

Fármaco	Indicación	Autorización
ABIRATERONA	Cáncer de próstata	2011
5-ALA	Cirugía de astrocitoma	2009
ALITRETINOÍNA	Eczema Psoriasis	2009
AMIFAMPRIDINA	Sínd. miasténico de Lambert-Eaton	2015
BENDAMUSTINA	Linfoma folicular Linfoma del manto Linfoma no Hodgkin Mieloma múltiple Leucemia linfocítica crónica Macroglobulinemia de Waldenström	2010
CABAZITAXEL	Cáncer de próstata	2011
CÉLULAS MADRE	Isquemia crónica crítica de miembros inferiores	-
DECITABINA	Leucemia linfoide aguda	2012
DEFIBROTIDA	Enfermedad veno-oclusiva hepática	2013
DIACETILMORFINA	Dependencia a opiáceos	-
ESTIRIPENTOL	Síndrome de Dravet	2009
EVEROLIMUS	Carcinoma renal Tumor carcinoide Linfoma Hodgkin Linfoma no Hodgkin Tumor neuroendocrino	2009
FAMPRIDINA	Esclerosis múltiple	2012

FIGITUMUMAB	Sarcoma de Ewing	-
FINGOLIMOD	Esclerosis múltiple	2011
GEMTUZUMAB	Leucemia mieloide aguda	Rechazada
IDEBENONA	Ataxia de Friedreich	2015
INIPARIB	Cáncer de mama	-
IPILIMUMAB	Melanoma	2011
NABIXIMOLS	Esclerosis múltiple	2010
NORCOLESTEROL	Diagnóstico adenoma suprarrenal	2009
OLAPARIB	Cáncer de ovario	2015
PAZOPANIB	Cáncer de cérvix metastásico	2010
PICIBANIL	Linfangioma cervical	-
PLERIXAFOR	Movilización de células hematopoyéticas	2009
TREPROSTINIL	Hipertensión pulmonar idiopática	-
VINFLUNINA	Cáncer urotelial	2009
VITAMINA A	Prevención de displasia broncopulmonar en prematuros	-
CISAPRIDA	ERGE en niños Obstrucción intestinal en VIH	Retirado
TALIDOMIDA	Tumor intracraneal Anemia por mielofibrosis Anemia por gastropatía vascular Pioderma gangrenoso Liquen plano Prúrigo nodular	2013



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

V. DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

V.- DISCUSIÓN

En primer lugar, se discutirá sobre el diseño y las posibles limitaciones del estudio; seguidamente, acerca de los resultados obtenidos de los usos fuera de ficha técnica y usos compasivos; y, finalmente, sobre cómo se realiza la valoración de estas solicitudes en los centros hospitalarios, así como otros aspectos ético-legales relacionados.

V.1.- LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Los resultados del presente estudio pueden no ser generalizables, principalmente por tratarse de un procedimiento de una enorme variabilidad, la cual es inherente no sólo a las propias decisiones médicas, sino atribuible también a las diferencias existentes entre centros y al distinto nivel de complejidad que tengan. Sin embargo, al haberse realizado en un contexto multicéntrico y en provincias diferentes opinamos que los datos encontrados pueden suponer un buen reflejo de lo que ocurre de forma general con estas situaciones especiales en el entorno hospitalario.

CALIDAD DE LOS DATOS

Para la recogida de datos de usos off-label no hemos dispuesto de una base de datos unificada, ni de un software común que organizara de forma homogénea las solicitudes. La gestión de éstas ha sido, por el contrario, muy heterogénea entre los distintos centros. Así, nos hemos encontrado desde una perfectamente organizada base de datos ad-hoc para todos los usos off-label en el hospital Reina Sofía de Córdoba, lo que nos permitió el volcado directo de los listados, hasta la situación opuesta, que obligaba a una recogida manual una por una de las solicitudes en papel dentro de los archivos físicos de algunos de los servicios. En estos casos, al disponer únicamente de las solicitudes originales o de los informes de las Comisiones Farmacoterapéuticas (CFT) que hubieran permanecido archivados, pensamos que el cómputo infraestima el número real de solicitudes. En

otro caso ocurría que tras una primera solicitud, una vez era aprobada, las siguientes se autorizaban pero no se computaban. Para minimizar en lo posible sesgos de selección, recogíamos el listado ofrecido por el servicio de Farmacia y lo complementábamos con la búsqueda manual mencionada. Los usos compasivos, al poder consultarlos por la aplicación web pudieron oscilar menos.

Esta heterogeneidad en la gestión de los usos off-label no es un hallazgo particular de este estudio, sino que refleja una situación bastante generalizada. De hecho en una encuesta realizada por el grupo GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH) y GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos), además de encontrar variabilidad en los criterios (sobre lo que se discutirá más adelante), se detectaron también diferencias en los procedimientos y gestión de estos usos²¹⁰. Sería bueno por tanto poder contar con programas informáticos que facilitasen y homogenizasen la gestión de estos medicamentos. Y existe ya alguna experiencia al respecto recientemente publicada. Se trata del programa *Pk_Usos^R*, resultado del trabajo de un grupo multidisciplinar, que ha puesto en marcha su pilotaje y funcionamiento en el H. Ramón y Cajal de Madrid, permitiendo en entorno web consultar la situación del expediente en tiempo real. Es una herramienta eficiente y dinámica, que permite la optimización de tiempos a todos los profesionales implicados en este proceso, desapareciendo la información en papel. Ventajas añadidas son la facilitación de los trámites a la AEMPS, el seguimiento de los tratamientos y la posibilidad de explotación de los datos derivados de estos usos en situaciones especiales²¹¹.

BÚSQUEDA DE EVIDENCIA Y SU CLASIFICACIÓN

En primer lugar no podemos descartar que en la búsqueda de evidencia exista cierto sesgo de información, como el que representan las publicaciones negativas, o aquellos casos clínicos comunicados únicamente en resúmenes de congresos no publicados, o a los que no hayamos tenido acceso. Pero opinamos que la búsqueda exhaustiva de estudios que se ha realizado sobre las fuentes

disponibles (PubMed y otras) ofrece una valoración bastante óptima de las publicaciones y estudios sobre cada una de las indicaciones.

Algunas de las dificultades que se han tenido en la búsqueda de evidencia están relacionadas con la denominación en ocasiones tan genérica con la que se solicitaban algunas de las indicaciones, otras veces con el solapamiento de entidades (como la anemia aplásica y los síndromes mielodisplásicos; o la amplia gama de glomerulonefritis), o bien porque se entremezclan varios subtipos diagnósticos (variedades de tumores relacionados entre sí como los de la esfera de los sarcomas y de las leucemias). Es decir, entidades difíciles y a veces poco especificadas. Por otro lado, también en algunos casos fue difícil valorar la eficacia del medicamento cuando en los ensayos clínicos se estudiaban tratamientos combinados.

En cuanto a la metodología para valorar el soporte científico de estos usos, ha habido otras formas de hacerlo como, hace algún tiempo y en Estados Unidos, a través de panel de expertos y de compendios (DrugDex)^{38,75}, lo que limitaba esos estudios sólo a un seleccionado grupo de medicamentos. En un trabajo más reciente²¹² se han empleado los criterios proporcionados por la corriente de la medicina basada en la evidencia, como es el CEBM de Oxford. En nuestro caso, la clasificación de los niveles de evidencia nos parecía más completa y enriquecedora si se utilizaban simultáneamente los dos criterios de referencia: el SIGN-NICE⁸³ y el CEBM Oxford⁸⁴.

Debe mencionarse que ambos criterios no tienen una concordancia total, de hecho, una revisión sistemática de ensayos clínicos tiene siempre clasificación 1a por CEBM Oxford, pero para NICE puede ser 1-, 1+ o 1++, según los ensayos clínicos incluidos en la revisión hayan tenido elevado riesgo de sesgos, bajo riesgo de sesgos o muy bajo riesgo de sesgos, respectivamente. Nos parece más acertada la clasificación del NICE porque entendemos que la calidad de la revisión sistemática no la otorga el hecho de incluir varios ensayos, sino la calidad individual de los mismos (si en la batidora se incorporan malos ingredientes, el batido será malo).



De forma similar la equivalencia de un nivel 1b de CEBM (ECA individual) puede tener dos equivalentes en la clasificación NICE, 1+ o 1++. Así, para poder matizar mejor los resultados y detallar el tipo de estudios o de evidencia, hemos mostrado los resultados con ambos criterios, de forma que se complementan.

El establecimiento del nivel de evidencia se hacía siempre de forma consensuada entre dos de los investigadores del grupo (AMG y EBR). A la hora de clasificar los estudios, tanto los ensayos potentes y con rigor metodológico por un lado, como los casos u opinión de expertos por otro, no ofrecían dudas en su clasificación. Pero sí hemos de reconocer cierta dificultad en la clasificación de ensayos abiertos y de escaso tamaño muestral, que obtienen según estos criterios una calidad de la evidencia no muy buena. Sin embargo, se comprende que tuviesen que ser diseñados de este modo en el contexto de enfermedades de baja prevalencia y con ausencia de alternativas terapéuticas establecidas, lo que justificaría la naturaleza más bien exploratoria de estos estudios, cuyo objetivo probablemente era más terapéutico asistencial que científico. Por tanto, pensamos que la “mala” calidad de algunos ensayos debe ser matizada y tener en consideración la existencia de cierta disociación entre la calidad o rigor científico y el interés terapéutico.

DISEÑO Y VARIABLES

A pesar del importante número de variables que medimos, no se incluyeron entre ellas datos de efectividad, seguridad, ni costes. En primer lugar porque no eran los objetivos principales del estudio, y en segundo término porque no se disponía de seguimiento ni de informe clínico en la mayoría de los casos. Pensamos que medir resultados en salud es fundamental para mejorar la práctica asistencial y complementar los datos de la investigación clínica. En el caso de los usos off-label esta evaluación adquiere aún mayor relevancia, ya que no siempre están bien sustentados. Lo planteamos como línea complementaria y futura de investigación, siempre y cuando sea posible planificar una intervención destinada a asegurar la presencia y calidad de dicha información. No obstante, y de forma independiente,

la opción ideal sería disponer de registros que recojan prospectivamente datos de efectividad y seguridad sobre los usos de medicamentos en indicaciones distintas a las autorizadas.

Opinamos que el diseño del estudio fue el adecuado para los objetivos planteados, y que el enfoque de seguimiento durante 5 años incorporó un interés añadido: valorar qué áreas o indicaciones presentaban un mayor dinamismo investigador. En pocos años un uso off-label con inadecuado nivel de evidencia podría pasar a tener un buen nivel de evidencia, e incluso su autorización como nueva indicación. Se trata por tanto de un enfoque más integral y novedoso.

En cuanto al espacio temporal del estudio, éste fue planificado justo tras la publicación del Real Decreto de Disponibilidad de Medicamentos en Situaciones Especiales, coincidiendo por tanto con un periodo de cambio.

V.2.- SOBRE LOS RESULTADOS DERIVADOS DE LA EVALUACIÓN DE LOS USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA

V.2.1.- Usos fuera de ficha técnica. Características generales

VOLUMEN Y TIPO DE SOLICITUDES FUERA DE FICHA TÉCNICA

Se analizaron un total de 1043 solicitudes, que implicaron a 101 medicamentos en 256 indicaciones distintas. No hay publicado ningún trabajo de estas características con un volumen tan importante de datos. Danés y cols, en un interesante estudio realizado en 5 hospitales catalanes, evaluaron 102 indicaciones distintas²¹².

No podemos ofrecer el dato de incidencia de estas prescripciones fuera de ficha técnica puesto que no contamos con el denominador del total de prescripciones realizadas en estos hospitales, pero podemos decir que la prevalencia es elevada, y que además muy probablemente esté siendo infraestimada. No sólo porque en algunos centros no se cuantificaran todas las

solicitudes cuando eran repetidas, o porque no se hayan recogido todos los registros, sino más bien por motivos relacionados con la falta de solicitud formal de las mismas. Esto puede estar relacionado con cierto desconocimiento en general sobre la repercusión legal de no hacer seguimiento de la ficha técnica, y con la naturaleza “habitual” de muchos tratamientos, incluso protocolizados, lo que para el clínico se hace sinónimo de uso autorizado. Además, muchos profesionales tienen la percepción de que el proceso supone retrasos en los tratamientos y trabas administrativas. Debe tenerse en cuenta también que el estudio se realizó justo en el momento de implementación de la nueva normativa (2010), por lo que no había habido un recorrido suficiente como para una buena difusión entre los médicos.

Se nos ocurren varios usos off-label que probablemente fuesen comunes a todos los centros y que, sin embargo, no aparecen registrados en todos ellos, como por ejemplo clopidogrel, dabigatrán, eritropoyetina o misoprostol. Pero es especialmente en Pediatría donde percibimos con más claridad la baja tasa de usos off-label solicitados formalmente (n=74, concentrados prácticamente en el H.U. Reina Sofía de Córdoba), cuando precisamente existen evidencias a nivel internacional, y concretamente en nuestro país, de que la tasa de prescripciones de este tipo está, según el ámbito sanitario, al menos entre un 27%-52%⁴⁹⁻⁵². Las prevalencias de estos estudios no se han estimado a partir de solicitudes a Farmacia, sino atendiendo a una valoración directa de las prescripciones realizadas por los médicos a distintos niveles (ambulatorio y hospitalario). Por tanto, pensamos que en este estudio el volumen solicitado de usos off-label en niños puede representar tan sólo la parte visible de un iceberg, sobre todo si tenemos en cuenta que se trata de pacientes hospitalizados y que se incluyen neonatos. Para hacernos una idea, en un reciente estudio multicéntrico en Italia sobre 107 Unidades de Neonatología se ha detectado que los usos off-label o unlicensed supusieron el 73% del total de prescripciones y que el 87% de los recién nacidos recibe al menos una de estas prescripciones. Sin embargo, cuando se analizaron los tratamientos en función de las directrices dadas en la guía de práctica clínica elaborada por la Sociedad Italiana de Neonatología, se comprueba que la adherencia a las recomendaciones es muy buena (incluso del 100% en

prescripciones como la de ampicilina-sulbactam, y del 80% para ampicilina, fluconazol, fentanilo y vancomicina). Este hallazgo sugiere la necesidad de actualización de las fichas técnicas o documentos equivalentes, algo con lo que estamos plenamente de acuerdo²¹³.

De los 256 usos off-label diferentes que se evaluaron, el motivo más frecuente fue el empleo del medicamento en una indicación distinta de la autorizada (n=200, 78,12%), seguido de su utilización en distinto grupo de edad (n=9, 3,51%) y de diferente vía de administración (n=2, 0,78%). Hubo un conjunto de n=45 usos que fueron off-label por utilizarse el fármaco en más de una condición distinta de la reflejada en ficha técnica (17,57%), edad e indicación (n=28, 10,93%), vía de administración e indicación (n=16, 6,25), y edad, vía de administración e indicación (n=1, 0,39%). A modo de ejemplo tenemos el uso de bevacizumab intravítreo, que es off-label por indicación y también por vía de administración.

Y también se recogió información sobre los medicamentos elaborados en farmacia por formulación magistral, como 3,4-diaminopiridina (Síndrome Lambert-Eaton), melatonina (trastorno ritmo circadiano), infliximab (eritema nodoso), ciclosporina (queratitis de Thygeson), talidomida (hemorragia digestiva) y pomada de sirolimus 0.4% (preparada a partir de comprimidos comerciales, y que se usó para el tratamiento tópico de angiofibromas faciales en pacientes con esclerosis tuberosa)²¹⁴.

Particularmente para población pediátrica hubo también varios tipos de prescripciones off-label, así como mezcla de ellas. De los 47 usos fuera de ficha técnica en niños, por criterio único de edad fueron 9 (por ejemplo tenofovir y raltegravir para infección por VIH, levosimendán para insuficiencia cardiaca, o sildenafil para hipertensión arterial pulmonar); pero la edad unida a otras causas ya supuso el 80.85% (n=38). Únicamente por indicación hubo 9 solicitudes (por ejemplo, tocilizumab para cuadro de artritis asociado a enfermedad inflamatoria intestinal). Se resumen estos datos en la siguiente tabla.

Tabla LVIII. Distribución de los distintos motivos de prescripciones Off-label en pacientes pediátricos.

Causa de FFT	Otras causas	N (%)
Edad	-	9 (19,14%)
	Indicación	28 (59,57%)
	Indicación y vía de administración	1 (2,12%)
Indicación	-	9 (19,14%)

En general, los motivos para prescribir fuera de ficha técnica pueden ser de diversa índole. Por un lado la falta de interés en desarrollar medicamentos para determinadas poblaciones y/o enfermedades y la necesidad de tratar a los pacientes ante estas “lagunas” terapéuticas. Pero por otro, la justificación de su empleo parece sustentarse por un presumible efecto de clase, por extensión a otras indicaciones o condiciones relacionadas en su base fisiopatológica, o incluso ante procesos que se solapan y tienen en común algunos síntomas.

De cualquier modo, la necesidad de tratar se impone y esto se contempla incluso en documentos éticos como la Declaración de Helsinki, que en su última actualización (Fortaleza, 2013)²¹⁵, artículo 37, dice: *“Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen, u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o del representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público”*. Este artículo 37 aplicaría a ambas situaciones especiales: off-label y compasivos.

SERVICIOS SOLICITANTES

Los servicios solicitantes variaron entre los diferentes centros. De forma común Oncohematología fue la especialidad clínica con mayor variedad de usos y medicamentos diferentes. Este hecho puede entenderse teniendo en cuenta que esta área, por la gravedad y pronóstico de los procesos, es una de las que tiene mayores necesidades terapéuticas, mayor número de fármacos en desarrollo y se encuentra en constante actividad investigadora. Además, existen a su vez muchos tipos de tumores, algunos de ellos considerados raros, y también subtipos que pueden compartir ciertas características moleculares y de sensibilidad a los agentes terapéuticos. Hay datos que estiman que la tercera parte de los pacientes oncológicos reciben al menos un tratamiento off-label de antineoplásicos, y que el 27% de éstos se prescriben para indicaciones distintas de las aprobadas⁵⁸. También Oftalmología solicitó una elevada proporción de usos fuera de indicación, fundamentalmente por el empleo de bevacizumab en DMAE y otros procesos relacionados.

Sin embargo, el mayor número de solicitudes en números absolutos, fue para Ginecología-Obstetricia, en base a un único medicamento (misoprostol) y centro (H.U. Puerta del Mar, Cádiz). No pensamos que la indicación de misoprostol para aborto diferido fuese exclusiva de este centro, probablemente es que sólo los médicos de este servicio habían adquirido el hábito de realizar la solicitud formal correspondiente. De hecho, según datos del Servicio Madrileño de Salud, misoprostol para esta misma indicación fue la solicitud más frecuente durante 2008 (n=1186), alejada claramente de la segunda (bevacizumab=560) y tercera (toxina botulínica para hiperhidrosis palmar)²¹⁶.

Por otro lado, cada hospital tiene un perfil particular que refleja su nivel de especialización. En el caso del H.U. Reina Sofía, el mayor volumen de prescripciones provino de Neumología, servicio con escaso protagonismo en otros centros. Esto es debido a las solicitudes de tacrolimus en la profilaxis de rechazo en trasplante pulmonar, indicación para la que este hospital es centro de referencia autonómica y nacional.

MEDICAMENTOS

Más de la mitad de los fármacos solicitados pertenecen al grupo de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (grupo L). En particular, el elevado uso del subgrupo de los inmunosupresores está probablemente relacionado con el amplio abanico de enfermedades que tienen una base inmunitaria como denominador común, pudiendo ser solicitados para diferentes indicaciones dermatológicas, oftalmológicas, vasculitis, sarcoidosis, o lupus eritematoso sistémico (LES), entre otras. No se descarta además cierto efecto de “moda” en el empleo de estos medicamentos.

Este perfil farmacológico se asemeja al de publicaciones recientes^{217,218}, pero dista mucho del encontrado en los primeros estudios realizados sobre usos off-label, en los que los grupos terapéuticos de los sistemas cardiovascular y nervioso (gabapentina y amitriptilina, fundamentalmente) fueron los más relacionados con estas prescripciones³⁸. Hay que señalar que el importante y pionero trabajo de Radley se realizó antes de la irrupción de los anticuerpos monoclonales y también que el ámbito de estudio no fue hospitalario, sino comunitario y a nivel de médicos generales. Estudios posteriores a este nivel siguen poniendo de manifiesto el uso erróneo y abusivo de fármacos del sistema nervioso como los antipsicóticos atípicos, en especial de quetiapina, que ha visto incrementar su empleo off-label durante los últimos años, y en muchas ocasiones en condiciones no bien sustentadas por la evidencia científica²¹⁹. Como hemos venido señalando, los usos fuera de ficha técnica son una práctica extendida, que tiene lugar incluso en entornos como el quirúrgico y con medicamentos como los anestésicos²²⁰.

Concretamente los medicamentos que individualmente han tenido mayor número de peticiones en nuestro trabajo fueron bevacizumab, micofenolato y rituximab, los mismos que mayor variedad de uso presentaron: hasta 22 indicaciones en el caso de micofenolato, 19 rituximab y 11 bevacizumab. Sin embargo, hubo diferencias claras en el patrón de uso entre los distintos hospitales,

algo que evidencia nuevamente las diferencias estructurales de los centros, el nivel de sofisticación de los mismos y la propia variabilidad en la práctica médica. Esta diversidad se confirma cuando nos comparamos con el estudio multicéntrico catalán. En su caso, los más solicitados fueron rituximab, toxina botulínica y omalizumab, con 22 y 5 usos distintos, respectivamente²¹². Pero no sólo varían los medicamentos, sino también las indicaciones; por ejemplo, toxina botulínica ha tenido un empleo común en ambos estudios para el tratamiento de la acalasia y del dolor miofascial, pero se usó también para fisura anal e hiperhidrosis generalizada en el multicéntrico catalán y para vejiga neurógena y cistitis folicular en el andaluz. No existe por tanto una concordancia total, y lo mismo ocurre con los usos de otros medicamentos.

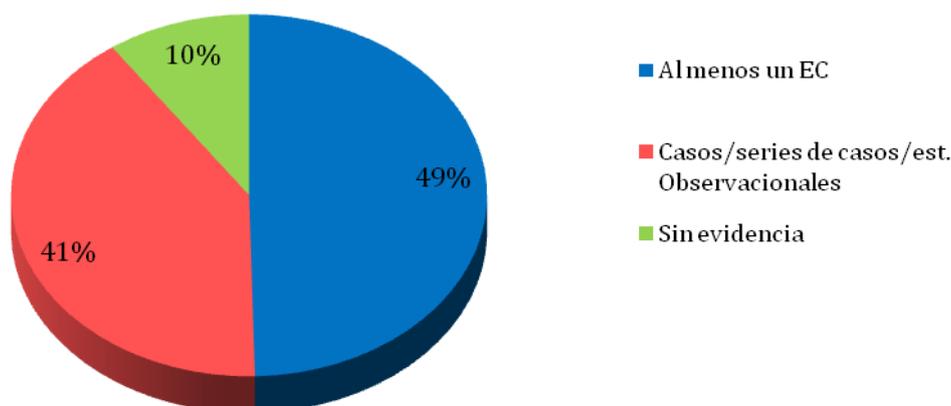
En cualquier caso, los fármacos que con más frecuencia se han solicitado son de reciente comercialización, sofisticados, caros, y con mayor complejidad de uso, lo que obliga a una evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo/costes, principalmente para los nuevos biológicos.

V.2.2.- Niveles de evidencia, Cambios en la evidencia y Ensayos Clínicos

En cuanto al sustento científico de todas estas indicaciones, se contó con un bajo nivel de evidencia en al menos la mitad de los casos (51.4%), cifras que no difieren mucho de las de trabajos similares, como es el de Danés y colaboradores (51.8%)²¹². En el estudio de Radley, aunque se le debe señalar una sensible limitación de la información necesaria para valorar evidencia (sólo por medio de la consulta del compendio DrugDex), se llegó a un 73% de prescripciones no basadas en una fuerte evidencia³⁸.

Es cierto que no hay una homogeneidad total a la hora de categorizar los niveles de evidencia como elevado y bajo; en nuestro caso, de acuerdo con otras publicaciones^{38,40,61}, se simplificó como elevado nivel de evidencia todo aquel uso que contaba con al menos un ensayo clínico.

Fig. 17. Distribución del nivel de evidencia en el total de solicitudes fuera de ficha técnica



La situación más común fue la de ensayos clínicos de no muy elevada calidad metodológica, circunstancia que ya comentábamos previamente puede estar relacionada con la dificultad de conducir ECA técnicamente exigentes en patologías raras y graves. También es destacable señalar que hasta un 10% de los usos no contaban en el momento de su solicitud con información o evidencia alguna sobre su eficacia (ni siquiera casos u opinión de expertos), lo que los sitúa como los tratamientos de mayor experimentalidad, como por ejemplo fue sirolimus para el tratamiento de fístula arteriovenosa pulmonar en neonatos, everolimus para colangiocarcinoma o dabigatrán para trombosis arterial ocular.

Parece ser que los médicos con formación orientada por la medicina basada en la evidencia es menos probable que prescriban off-label (OR 0.93; IC95% 0.88-0.99), según análisis de un estudio canadiense realizado a nivel de Atención Primaria. Pero es bastante discutible que este resultado se pueda extrapolar al ámbito hospitalario, en el que los escenarios clínicos y los requerimientos terapéuticos son completamente diferentes.

Querer conocer los cambios en los niveles de evidencia y las posibles mejoras en el sustento de estas indicaciones a lo largo del tiempo nos parecía una forma indirecta de valorar la actividad científica en estas áreas, algo que ocurrió en

aproximadamente la tercera parte (32%) de las indicaciones. Paralelamente, buscar la puesta en marcha de ensayos clínicos también podía reflejar cierto dinamismo investigador, lo que se constató en el 60% de los usos, habiéndose detectado el mayor número de ensayos registrados en el área de enfermedades oncológicas como cáncer de ovario, glioblastoma, linfoma de células del manto y melanoma, así como en las nefrológicas (glomerulonefritis y trasplante renal). Para poder contrastar nuestros hallazgos el estudio de Danés y cols vuelve a servirnos de referencia. En este caso también con cifras similares, puesto que localizan ensayos clínicos en el 54% de las indicaciones de su serie²¹². En este trabajo, además de valorar los niveles de evidencia, incorporaron el análisis de variables de respuesta a través de la recogida de información sobre eficacia seis meses después de la solicitud. En este sentido, detectaron que el 36% de los pacientes presentaron una respuesta clínica parcial, mientras que la respuesta fue completa en el 31%, y permanecieron estables el 4.9%. Una cuarta parte de ellos presentó efectos adversos, que fueron graves en el 4.9% de los casos.

Subyace por tanto el dato de que en el 40% de las indicaciones no se están realizando ensayos. Aunque no debe perderse de vista que es muy difícil poner en marcha ensayos clínicos para cada medicamento y para cada enfermedad, sobre todo en el caso de diagnósticos raros.

V.2.3.- Sobre las Variaciones en Ficha Técnica

Sólo un 8.5% de los usos fuera de ficha técnica han visto autorizado el empleo del medicamento en la nueva indicación o condición de uso, correspondiéndose de forma muy clara con medicamentos de reciente autorización y de perfil biológico. En estos casos la investigación es intensa y el interés por ampliar indicaciones alto. También es reseñable que 6 de las 22 variaciones tuviesen lugar para población pediátrica, destacando los antirretrovirales raltegravir y tenofovir, que pasaron en relativamente poco tiempo de casi no tener estudios a presentar resultados de eficacia en varios ECA

(hecho probablemente relacionado con las iniciativas reguladoras sobre investigación en niños ya mencionadas).

Puede parecer un porcentaje de variaciones bajo, pero no hay ningún estudio con el que poder compararnos que haya explorado este aspecto. Podríamos interpretar la autorización de estas variaciones como la culminación de un proceso en el que se van sumando pruebas que refrendan dicho uso. De hecho, existe una buena correlación, por otro lado lógica, entre los usos que tuvieron muy buen nivel de evidencia con las posteriores autorizaciones en ficha técnica de los mismos. Sin embargo, observamos que hay algunos usos off-label que mostraron buen nivel de evidencia y que no han conseguido la variación, como fueron micofenolato para nefritis lúpica, tacrolimus para trasplante pulmonar, temozolamida para melanoma, tobramicina para bronquiectasias y toxina botulínica para acalasia. Y más recientemente, rituximab para linfoma del manto, mitomicina C para cirugía del lagrimal, ciclosporina para colitis ulcerosa, bevacizumab sólo o con irinotecán para glioblastoma y misoprostol para la inducción de aborto por muerte fetal. Las causas son de distinta índole, así en el caso de misoprostol es porque ya se han autorizado otras presentaciones distintas a Cytotec® (como son Misofar®, MisoOne®, Misive®, Misodel®). En otros casos este hecho puede estar relacionado con cierta disociación entre la calidad metodológica de los estudios y ciertos resultados de eficacia discutibles o no concluyentes, pero también con otra serie de factores entre los que pueden encontrarse las exigencias de las autoridades sanitarias de cara a autorizar la nueva indicación o la falta de interés de las compañías farmacéuticas por solicitarla.

Un buen reflejo de usos fuera de ficha técnica con estudios disponibles de calidad pero resultados no concluyentes puede ser el caso de rituximab en el tratamiento del LES, ya que los ensayos clínicos no han confirmado la eficacia observada en series de casos y en cohortes, de ahí la frase "*Rituximab and lupus: Good in real life, bad in controlled trials*", probablemente porque los criterios para valorar eficacia hayan sido diferentes²²¹. En otros casos hemos calificado la evidencia como "discutible o no concluyente" por encontrar resultados contradictorios entre los estudios (micofenolato en miastenia gravis y sirolimus en

poliquistois, por ejemplo) o por falta de claro beneficio en términos de supervivencia (temozolamida para melanoma).

V.3.- SOBRE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LOS USOS COMPASIVOS

En total, 30 medicamentos y 48 indicaciones distintas. Y al igual que con los usos fuera de ficha técnica, se puso de manifiesto la variabilidad entre los centros.

La mayor parte de ellos, hasta un 70%, han obtenido la autorización de comercialización. De estos 21 nuevos medicamentos comercializados, el 62% son del grupo L (n=13), sobre todo antineoplásicos (n=9), seguido de medicamentos del sistema nervioso (n=5, 23.8%).

Se da el caso de medicamentos que han sido autorizados para una indicación diferente a la solicitada como uso compasivo, como son decitabina, idebenona y pazopanib, que ahora tendrían que ser solicitados vía off-label para leucemia linfocítica aguda en niños, ataxia de Friedreich y cáncer de cérvix, respectivamente. De forma análoga, medicamentos que fueron solicitados para varias indicaciones, han sido autorizados sólo para alguna/s de ellas. Alitretinoína, solicitada para eczema y psoriasis, cuenta actualmente con la indicación para el tratamiento del eczema. Bendamustina, que ha sido autorizada para leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, también fue solicitado para otras indicaciones (linfoma folicular, linfoma del manto y enfermedad de Waldenström). Everolimus, solicitado para linfoma no Hodgkin, tumor carcinoide, linfoma Hodgkin, cáncer renal y tumor neuroendocrino, tiene autorizadas en ficha técnica las dos últimas, además de cáncer de mama. Mención especial merece talidomida, solicitada para seis indicaciones diferentes, no coincidiendo ninguna de ellas con la autorizada en ficha técnica.

Los medicamentos que no han obtenido la autorización de comercialización se encuentran en distintas etapas de desarrollo. Figitumumab continúa en fase de investigación; con iniparib, se ha puesto fin a su desarrollo; gemtuzumab ya había

completado fases avanzadas de investigación, y había sido designado medicamento huérfano para la indicación solicitada (leucemia mieloide aguda), pero la EMA denegó la autorización de comercialización por considerar su balance beneficio-riesgo desfavorable.

Hay varios medicamentos que no se encuentran propiamente en fase de investigación, pero su única vía de acceso es como uso compasivo. Este es el caso de picibanil, células madre de médula ósea, diacetilmorfina y vitamina A. El caso de cisaprida es diferente, pues se trata de un fármaco que estuvo autorizado durante años, pero debido a las reacciones adversas detectadas (riesgo de arritmias ventriculares graves), fue retirado en 2005 y sólo se encuentra disponible por esta vía.

Algunos de ellos tuvieron designación como huérfanos, pues se utilizaron en enfermedades o procesos considerados como raros. En la evaluación de estos medicamentos, aunque discutible, podría aceptarse cierta amplitud de miras, en el sentido de que quizás no sólo deba evaluarse estrictamente la eficacia y la seguridad del fármaco, sino también tener en cuenta la calidad de vida relacionada con el impacto sobre la salud, el consumo de recursos sanitarios evitados, y los posibles gastos individuales y sociales eludidos.

En los últimos años ha habido una serie de políticas públicas españolas a favor de los afectados por las enfermedades raras: en junio de 2009 se aprobó la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, que consta de siete líneas estratégicas: información sobre enfermedades raras, prevención y detección precoz, atención sanitaria, terapias, atención sociosanitaria, investigación y formación. En el ámbito organizativo destaca la creación del *Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER)*²²². Y, con el fin de consolidar estructuras estables de investigación cooperativa de excelencia, tanto básica como clínica, se ha creado el *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)*, todo ello desde el Instituto de Salud Carlos III, desde dónde también se ha impulsado la creación del Registro de Enfermedades Raras, una herramienta imprescindible para la comunidad médica e investigadora. También desde la AEMPS se toman iniciativas dirigidas a enfermos y familiares,

como por ejemplo han sido las Jornadas de Puertas Abiertas AEMPS FEDER en el contexto de las celebraciones conmemorativas del día mundial de las Enfermedades Raras^{223,224}.

V.4.- VALORACIÓN Y AUTORIZACIÓN DE LAS SOLICITUDES: papel de las Administraciones y aspectos ético-legales de estos usos.

PAPEL DE LAS ADMINISTRACIONES Y COMISIONES DE FARMACOTERAPEUTICA

Con el RD de disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, se simplifica y facilita la utilización de medicamentos fuera de ficha técnica. Pero podría ocasionarse, si no existen mecanismos adecuados de control, un uso creciente y no bien justificado de los mismos. Por ello es de interés una buena colaboración entre administraciones sanitarias y centros asistenciales, de cara a garantizar un uso óptimo de los mismos. Teniendo en cuenta además lo que supone la financiación de estos usos, las decisiones acerca de su utilización deberían verse apoyadas por criterios explícitos comunes.

Así, diversas Comunidades Autónomas han establecido una normativa propia que suele definir aspectos como el ámbito de aplicación, la necesidad de informe médico y de consentimiento, así como la difusión de protocolos. Concretamente en Andalucía, desde la Dirección Gerencia del SAS²²⁵, se ha publicado muy recientemente la Resolución SA 0081/15 sobre *“Instrumentos y procedimientos para una más adecuada, eficiente y homogénea selección y utilización de los medicamentos en el ámbito de la prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía”*. Según ésta, se constituye una “Comisión Central para la optimización y armonización farmacoterapéutica” (CCOAF), encargada de adoptar las medidas necesarias para garantizar que la selección y utilización de medicamentos, en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, sea la más adecuada, conforme a la evidencia científica disponible, y la más eficiente y homogénea posible, en todos los centros. También se constituye en cada Hospital, Áreas de Gestión Sanitaria y Distritos de Atención Primaria una Comisión multidisciplinar para el uso racional de medicamentos (CMURM) con el mismo fin.



La CCOAFT tiene entre otras funciones acordar los medicamentos que, para su utilización en las situaciones especiales a que hace referencia el RD 1015/2009, requieran para su dispensación de un dictamen favorable de las propuestas de tratamiento que formulen los facultativos, decidiendo también si este dictamen tiene que ser dado por la CCOAFT o por la CMURM de su centro, así como los criterios y procedimientos que deban seguirse. La CCOAFT contará con un Comité técnico para la utilización de medicamentos en situaciones especiales y de los no incluidos en la financiación por el SNS. Este comité propondrá a la CCOAFT los medicamentos que para su utilización en situaciones especiales, requieran de un dictamen favorable, siendo este mismo comité el encargado de realizar la evaluación y dictamen, tanto en los casos en los que la CCOAFT acuerde no descentralizarlos en las CMURM como en aquellos casos en que, siendo descentralizados, los eleven las CMURM. También establece una guía farmacoterapéutica de referencia para que cada CMURM elabore la suya propia, y metodología, criterios y procedimientos comunes de evaluación y selección de medicamentos para su inclusión en dichas guías. Y acuerda los medicamentos que, por su alto impacto sanitario o económico, su proceso de evaluación y selección no será realizado por las CMURM. Por otro lado, el Servicio de Salud Público Andaluz no se hará cargo de tratamientos con medicamentos que no se encuentren incluidos en la financiación pública, salvo que cuenten con el acuerdo favorable del Comité técnico para la utilización de medicamentos en situaciones especiales y de los no incluidos en la financiación por el SNS.

En los centros participantes en este estudio, como en la mayor parte del territorio nacional^{210,212}, son las Comisiones de Farmacoterapéutica (CFT) o una subcomisión ad-hoc de la Comisión de Farmacia, de composición multidisciplinar y habitualmente con la participación de la Dirección médica, las encargadas de evaluar las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales. En otros casos la autorización última por parte de la Dirección del hospital sólo requiere informe previo del servicio de Farmacia. Hemos comprobado que hay diferencias en la gestión y evaluación entre los centros. Y este hecho coincide con una encuesta

nacional contestada por 38 hospitales, que identifica diferencias tanto en la gestión como en los criterios a aplicar en las evaluaciones ²¹⁰.

Los criterios que se aplican pivotan alrededor de términos de eficacia, de seguridad y del umbral coste-eficacia, pero el factor más influyente es la evidencia disponible, que sin embargo puede matizarse mucho en función de la existencia de alternativas disponibles. De hecho, se aceptan prescripciones fuera de ficha técnica con bajo nivel de evidencia en el caso de que no existan alternativas terapéuticas, así como en enfermedades o tumores de baja prevalencia. Así, la tasa de denegaciones de usos off-label en los centros participantes de nuestro trabajo estuvo por debajo del 5% (por ej panitimumab para cáncer de cabeza y cuello). En contraste con esta cifra se encuentran los datos publicados de las solicitudes de usos off-label realizadas en el H. Virgen del Rocío (Sevilla), que muestran una tasa de no aprobación del 39%, en base fundamentalmente a dos motivos: no haber usado previamente alternativas terapéuticas disponibles y falta de evidencia²¹⁷.

Los motivos de rechazo de usos compasivos en el presente trabajo estuvieron relacionados con la falta del consentimiento y errores en la solicitud.

La primera vez que se tramitaba la solicitud para una indicación, se requería de una evaluación más rigurosa, y posteriormente se automatizaba. Particularmente, en el H.U. Reina Sofía se elaboró un listado positivo (llamado Anexo 1) con todos los usos FFT que habían sido aprobados por la AEMPS en los años anteriores. Al recibir una solicitud de uso FFT, si se encontraba en este listado, se aprobaba directamente; en caso contrario, debía aportarse la bibliografía que sustentaba su uso, y éste sería evaluado por la Subcomisión de Farmacia para su aprobación e inclusión en el Anexo 1, o bien su denegación.

En todos los centros se protocolizaban determinados usos off-label cuando se preveía su utilización en un número elevado de pacientes, una vez se había valorado la evidencia disponible por parte de la Comisión. En el año de recogida de las solicitudes se establecieron una serie de protocolos. Se presentan en la siguiente tabla.

Tabla LIX. Protocolos establecidos de usos Off-label en los distintos centros participantes.

PROTOCOLO		HOSPITALES
Dabigatrán - Fibrilación auricular		HUVN (Granada)
Toxina botulínica	Vejiga hiperactiva	HUVN (Granada), HUVV (Málaga), HUPM (Cádiz)
	Parálisis cerebral	CHT (Almería)
	Síndrome miofascial	CHT (Almería)
	Acalasia	CHT (Almería)
Inmunoglobulinas - distintas indicaciones		HURS (Córdoba), CHT (Almería), HUPM (Cádiz)
Sildenafil - hipertensión pulmonar		CHT (Almería)
Bevacizumab intravítreo	Retinopatía diabética	HUVV (Málaga)
	Degeneración macular asociada a la edad	HUVV (Málaga)
	Miopía degenerativa	HUVV (Málaga)
	Obstrucción vascular venosa	HUVV (Málaga)
	Edema macular	HUVV (Málaga), HUPM (Cádiz)
Ranibizumab intravítreo - Obstrucción vascular venosa		HUVV (Málaga)
Rituximab - Nefropatía IgA		HUVV (Málaga)
Tacrolimus – Glomerulonefritis		HUVV (Málaga)
Adalimumab – Uveitis		HUVV (Málaga)
Colistimetato inhalado - Bronquiectasias por Pseudomonas		HUVV (Málaga)
Tobramicina inhalado - Bronquiectasias por Pseudomonas		HUVV (Málaga)
Midazolam - Estatus epiléptico		HUVV (Sevilla)
Misoprostol - Interrupción del embarazo		HUVV (Sevilla), HUPM (Cádiz)
EPO - Anemia en VHC + ribavirina		HUVV (Sevilla), HUPM (Cádiz)
Doxorrubicina – Quimioembolización		HUPM (Cádiz)
Irinotecán – Glioblastoma		HUPM (Cádiz)
Mitomomicina C uso oftálmico		HUPM (Cádiz)
Rituximab - Desensibilización en trasplante renal		HUPM (Cádiz)

NECESIDAD DE REGULACIÓN Y PUBLICIDAD DE USOS FFT

Los medicamentos biológicos se han mostrado en nuestro estudio como los de mayor demanda de usos off-label, para múltiples indicaciones y con niveles de evidencia muy diversos. Existe quizás cierta percepción de que estos fármacos “valen para casi todo”, pero no deben perderse de vista los problemas de seguridad propios de esta clase.

Sobre los aspectos de seguridad ya se conocía que las prescripciones off-label en niños eran una causa identificada de reacciones adversas prevenibles^{44,45}. En un reciente y robusto estudio realizado en Canadá a nivel de Primaria, se ha demostrado que estos usos se asocian a reacciones adversas también en adultos. El estudio es una cohorte que ha incluido a 46021 pacientes y 151305 prescripciones en el periodo 2005-09. Durante el seguimiento se detectaron 3484 reacciones adversas, encontrando que la tasa era significativamente superior en los usos off-label frente a las prescripciones según FT (HR 1.44; IC95% 1.30-1.60), pero que el riesgo se iguala cuando el uso off-label cuenta con un elevado nivel de evidencia. Otros factores de riesgo fueron medicamentos antiguos, sexo femenino, recibir 5-7 fármacos y los grupos cardiovascular y antiinfecciosos. Al tratarse de un estudio en población ambulatoria los medicamentos off-label más usados tuvieron un perfil distinto al nuestro: antiepilépticos, antipsicóticos y antidepresivos. Algunas de las reacciones adversas frecuentes fueron acatisia por gabapentina, agitación con amitriptilina y prolongación del intervalo QT con quetiapina^{226,227}.

A los aspectos de seguridad se suman los problemas relacionados con el elevado coste de muchos de estos medicamentos, lo que ha promovido ciertos requerimientos a nivel regulatorio en algunos países y escenarios. Y se demuestra cómo el establecimiento de exigencias a nivel legal, por ejemplo de prescripciones paciente-específicas y justificadas, cambian el perfil de uso. De hecho, tras el establecimiento de estos requisitos a nivel de prescripción de bevacizumab intravítreo en Ohio, el uso de este medicamento descendió un 33%, al mismo tiempo que se incrementaron las dosis de ranibizumab y aflibercept²²⁸. Es también



tema de debate el hecho de que determinadas compañías farmacéuticas estén solicitando a la FDA designación de medicamentos huérfanos para, una vez aprobados, estos fármacos se usen extensamente y para indicaciones más generales de forma off-label, tras haberse beneficiado de la protección de exclusividad y otros incentivos por su naturaleza original de huérfanos²²⁹.

En relación con lo anterior es un factor muy influyente la publicidad de usos off-label. Durante muchos años la FDA ha prohibido la promoción de usos no autorizados, pero estas restricciones se han visto mermadas y la autoridad de la FDA erosionada, desde que en Agosto de 2015 un juez federal fallara en contra de dicha prohibición²³⁰. Este litigio comenzó unos meses antes por la denuncia de una pequeña compañía irlandesa (Amarin) contra la FDA si se negaba a permitirle distribuir información acerca de la utilidad de su producto (un aceite de pescado, considerado suplemento alimenticio en EEUU). A pesar de que la FDA fue conciliadora, la empresa persistió en su litigio con el argumento de que no está dentro del ámbito de la FDA determinar lo que el fabricante de un medicamento puede o no decir sobre la eficacia de sus productos, si estas declaraciones no son fraudulentas, y fundamentalmente que esto atentaba contra la Primera Enmienda (libertad de expresión). Este fue el argumento que llevó al juez a tomar su decisión, algo que en el ámbito científico es motivo de preocupación. Todo esto puede llevar a una relajación excesiva de la restricción sobre promoción de usos off-label y de la comunicación veraz sobre evaluación de riesgos²³¹. Los expertos opinan que en este entorno de desregulación promovida por la Primera Enmienda, la transparencia de los ensayos clínicos puede ser la mejor opción para poder ofrecer una correcta información a los médicos y protección a los pacientes²³².

Por último, y en este contexto, es importante reseñar la relevancia de proporcionar también una adecuada información a los pacientes, así como solicitarles el consentimiento informado para estos tratamientos²³³. Para ello es necesario que todos los profesionales conozcan con mayor profundidad lo que son usos off-label y los requisitos básicos para su prescripción, pues diferentes estudios han puesto de manifiesto algunas lagunas al respecto^{53,234}.

En resumen, consideramos que los usos off-label constituyen un área importante de la práctica clínica en la que las lagunas de evidencia deben poner en marcha una mayor reflexión. Y su uso ser guiado utilizando los principios de la medicina basada en la evidencia. No obstante, deben reconocerse una serie de ventajas derivadas de estos usos, como son el carácter innovador en la práctica clínica, el acceso a terapias de evidencia emergente y la posibilidad de tratar ciertas condiciones huérfanas.

De acuerdo con otros autores, opinamos que este tipo de estudios puede comportarse como claro identificador de múltiples y futuras iniciativas de investigación⁷⁵, centradas fundamentalmente en aquellos usos off-label con limitado sustento científico, y que idealmente pudiesen contar con convocatorias de financiación pública. En este sentido pueden ser muy positivas iniciativas como la creación de la Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (Spanish Clinical Research Network, SCReN), cuyo fin es financiar estructuras estables colaborativas en red, en áreas temáticas de carácter transversal. Otro modo de estimular la puesta en marcha de estudios clínicos y mejorar la evidencia sobre los tratamientos es a través de los grupos académicos colaborativos, como puede citarse el de la SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas) que ha colaborado durante 2015 en la puesta en marcha de más de 20 ensayos clínicos pediátricos en fases tempranas (I-II)²³⁵. Sin olvidar, dada la dificultad de planificar ensayos en determinados procesos, la gran utilidad de los registros y de los estudios observacionales, ya que pueden recoger datos de calidad sobre la eficacia y seguridad de estos tratamientos, y así poder validarlos.

VI. CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

VI. CONCLUSIONES

1.- Las solicitudes de usos fuera de ficha técnica son frecuentes y muestran una amplia variabilidad entre los distintos hospitales incluidos en este estudio multicéntrico, tanto en su gestión como en el patrón de empleo de fármacos.

2.- Oncohematología es el área clínica en la que mayor variedad de fármacos e indicaciones se solicitan. En conjunto, el grupo farmacológico predominante fue el de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, destacando entre ellos los fármacos de más reciente comercialización y el uso de medicamentos biológicos como bevacizumab, rituximab y adalimumab.

3.- El nivel de evidencia que sustentaba las solicitudes en el momento de su petición fue calificado como bajo (no se disponía de ningún ensayo clínico) en al menos la mitad de los casos (51.4%). Tras revisar la evidencia disponible 5 años después, ésta se ha visto incrementada para el 32% de estas indicaciones.

Durante este tiempo se han registrado y están en marcha ensayos clínicos para el 60% de los usos fuera de ficha técnica.

4.- Únicamente 22 de los 256 usos off-label (8.5%) han conseguido la autorización de nueva indicación o condición de uso en la ficha técnica del medicamento correspondiente, seis de ellas en población pediátrica. Hubo muy buena correlación con niveles elevados de evidencia, pero persisten sin ampliación de la indicación algunos usos bien sustentados.

5.- Los usos compasivos fueron solicitados para 48 indicaciones distintas e implicaron a 30 medicamentos aún no autorizados. Algo menos de la mitad de ellos (40%) tuvo designación como *huérfano* para las indicaciones que se solicitaban.

Después de un seguimiento de cinco años, el 70% de estos fármacos han conseguido autorización de comercialización.

VII. BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

VII.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bombillar F.M. Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea, Tesis Doctoral, disponible a texto completo en el repositorio institucional Universidad de Granada: <http://0-hera.ugr.es.adrastea.ugr.es/tesisugr/18645781.pdf>. (acceso Nov 2015).
- 2.- Manso G, Hidalgo A. Información sobre medicamentos: la ficha técnica. Med Clin (Barc). 2005;125:198.
- 3.- Sánchez L, Pineda A. ¿Consultamos la ficha técnica de los medicamentos?. SESCAM. 2007; 7(5).
- 4.- Anon. Ficha Técnica: ¿Qué es y qué implicaciones tiene? INFAC. 2002; 10 (4): 19-21.
- 5.- Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE n.º 157, 2-7-1993). Accesible en <http://boe.es>.
- 6.- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE n.º 178, 27-7-2006). Accesible en <http://boe.es>.
- 7.- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. (BOE n.º 267, 7-11-2007). Accesible en <http://boe.es>.
- 8.- Anon. Ficha Técnica: contenido e importancia en la prescripción. Inf Ter SNS. 2006; 30 (4): 114-116.
- 9.- Guideline on Summary of Product Characteristics. Available online at: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf (accessed 5th Nov 2015).
- 10.- Manual de usuario: Medicamentos en situaciones especiales: https://sede.aemps.gob.es/usoHum/otros/docs/manual_MSE_CCAA.pdf. (acceso Oct 2015).
- 11.- Support documentation. Disponible en: <http://www.meddra.org/how-to-used/support-documentation/spanish>. (acceso Nov 2015).
- 12.- Laporte JR, Tognoni G. Estudios de Utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Principios de epidemiología del medicamento. 2ª Ed. Masson. 2007; Capítulo 1: 1-15.
- 13.- De Abajo F. El medicamento como solución y como problema para la Salud Pública. Una breve incursión a los objetivos de la Farmacoepidemiología. Rev Esp Salud Pública. 2001; 75: 281-4.

- 14.- De Miguel M, García C, Martín L, Escribano M. Guía de Desarrollos Preclínicos. Fundación para el desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica (Genoma España). 2012; 7-12.
- 15.- Directiva 86/609/EEC, de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.
- 16.- ICH, International Conference of Harmonisation. <http://www.ich.org/>. (acceso October 2015).
- 17.- Tordera M, Poveda JL. Investigación e Investigación con medicamentos. En: Ensayos Clínicos en España: Ética, normativa, metodología y aspectos éticos. Coordina C. Martínez Nieto. Astellas 2010; 9-34.
- 18.- RD 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE nº 33, 7/2/2004). Accesible en <http://boe.es>.
- 19.- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE nº 274, 15/11/2002). Accesible en <http://boe.es>.
- 20.- Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. (BOE nº 298, 14/12/1999). Accesible en <http://boe.es>.
- 21.- Spina A. "The regulation of pharmaceuticals beyond the State: EU and global administrative systems" en CHITI, Edoardo y MATTARELLA, Bernardo Giorgio (Eds.): Global Administrative Law and EU Administrative Law , Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2011, pp. 249 y ss.
- 22.- Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (Diario Oficial nº L 018 de 22/01/2000 p. 0001 – 0005).
- 23.- Listados de medicamentos para enfermedades raras en Europa. Informes periódicos de Orphanet, Serie Medicamentos Huérfanos, Julio 2015. Accesible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/listado_de_medicamentos_huerfanos_in_Europa.pdf.
- 24.- Orphan Drugs: rising to the Challenger to ensure a better future for 30 million patients in Europe. Available in: <http://www.eurordis.org/publication/orphan-drugs-rising-challenge-ensure-better-future-30-million-patients-europe>. (consultado Oct. 2015).
- 25.- Montero D, Vargas E, de la Cruz C, de Andrés-Trelles. New regulation on drug access under special circumstances in Spain. Med Clin (Barc.). 2009;133(427-432).
- 26.- Regulation (EC) no. 726/2004 of the European Parliament and of the Council (OJ L 136, 30.4.2004). Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20090706:EN:PDF>. (acceso Oct. 2015).

- 27.- Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) no. 726/2004 (doc ref: EMEA/27170/2006). London: European Medicines Agency; 2007. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf. [accessed 20 October 2015].
- 28.- Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for Tamiflu IV available for compassionate use. London: European Medicines Agency; 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069899.pdf.
- 29.- Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for IV Zanamivir available for compassionate use. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500074124.pdf.
- 30.- Rahbari M, Rahbari N. Uso compasivo de productos medicinales en Europa: situación actual y perspectivas. Boletín de la Organización Mundial de la Salud 2011;89:163-163. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/3/10-085712/es/>.
- 31.- Whitfield K, Huemer K, Winter D, Thirstrup S, Libersa C, Barraud B et al. Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) Survey of ten European countries. *Trials*. 2010; 11: 104.
- 32.- Programa de Acceso mediante Uso Compasivo de los nuevos medicamentos para el tratamiento de la Hepatitis C Crónica. Publicado el 03/01/2014. AEMPS. Accesible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2014/Ni-MUH_1-2014-hepatitis-c-cronica.htm.
- 33.- Expanded Access Categories for Drugs (including Biologics). Accesible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ExpandedAccessCompassionateUse/ucm431774.htm>.
- 34.- American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3206-8.
- 35.- Martin-Latry K, Ricard C, Verdoux H. A one-day survey of characteristics of off-label hospital prescription of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40(3):116-20.
- 36.- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:552-558.
- 37.- Carnovale C, conti V, Perrone V, et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Lombardy and implications for therapeutic approaches. *Eur J Pediatr* 2013;172:1679-85.

- 38.- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among Office-based Physicians. *Arch Int Med.* 2006;166:1021-1026.
- 39.- Cras A, Conscience MA, Rajzbaum G, Lillo-Le Louët A, Lopez N, Tersen I et al. Off-label prescribing in a French hospital. *Pharm World Sci.* 2007;29:97-100.
- 40.- Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):781-8.
- 41.- Burns JP. Research in children. *Crit Care Med.* 2003; (Suppl 3):131-136.
- 42.- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *European Journal of Pediatrics.* 2005;164:552-558.
- 43.- Lass J, Käär R, Jögi K, Varendi H, Metsvanht T, Lutsar I. Drug utilization pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:1263-1271.
- 44.- Fabiano V, Mameli C, Zuccoti GV. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:95-105.
- 45.- Neubert A, Dormann H, Weiss J, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27:1059-1067.
- 46.- Cuzzolini L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:703-718.
- 47.- Kairuz TE, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, safety and efficacy in the “off-label” use of medicines. *Curr Drug Saf.* 2007;2:89-95.
- 48.- European Commission. European Commission, Regulation (EC) no 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Official J* 2006, L378, 1–19. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf (accessed May 2015).
- 49.- Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lubet E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:315-320.
- 50.- Ruíz-Antorán B, Piñeiro R, Avendaño C, et al. Drug utilization and Off-label drug use in Spanish Pediatric Gastroenterology Outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):173-7.

- 51.- Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera Á. Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Med Intensiva*. 2015; doi: 10.1016/j.medin.2014.11.007.
- 52.- Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Drug prescription study in the outpatient setting: assessment of off-label uses in children. *Aten Primaria*. 2015;47:344-50.
- 53.- Piñeiro Pérez R, Ruíz Antorán B, Avendaño Solá C, Riechmann R, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, Mellado Peña MJ. Results from de 2012-2013 paediatric national survey on off-label drug use in children in Spain (OL-PED study). *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:16-21.
- 54.- Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med*. 2009;150:344-7.
- 55.- Mitka M. Off-label cancer drug compendia found outdated and incomplete. *JAMA*. 2009;301:1645-6.
- 56.- Abernethy AP, Raman G, Balk EM, Hammomg JM, Orlando LA, Wheeler JL, et al. Systematic review: reliability of compendia methods for off-label oncology indications. *Ann Intern Med*. 2009;150:336-43.
- 57.- Lerose R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anticancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:505-12.
- 58.- Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberie D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, et al. Off-label use os anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:719-25.
- 59.- Soares M. Off-label indications fr oncology drug use and drug compendia: history and current status. *J Oncol Practice*. 2005;1:102-5.
- 60.- Casali PG; Executive Committee of ESMO. The off-label ise of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol*. 2007;18:11923-5.
- 61.- Martín González A, Abajo del Alamo C, Catalá Pindado MA, Godoy Díez M. Quality of off-label prescriptions in advanced oncologic diseases. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:178-9.
- 62.- McClellan MB, Daniel GW, Dickson D, Perlmutter J, Berger DP, Miller V, et al. Improving evidence developed from population-level experience with targeted agents. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97:478-87.
- 63.- Sánchez Cano D, Callejas Rubio JL, Ortego Centeno N. Current state of anti-tumor necrosis factor therapy in autoimmune disease. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:471-7.
- 64.- Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, Doria A. In-Off-Label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus. *BMC Medic*. 2014; doi: 10.1186/1741-7015-12-30.



- 65.- Bellis JR1, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):545-53.
- 66.- 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.
- 67.- Melis M, Cupelli A, Sottosanti L, Buccellato E, Biagi C, Vaccheri A, et al. Off-label use of nocardipine as tocolytic and acute pulmonary oedema: a post-marketing analysis of adverse drug reaction reports in EudraVigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015. doi:10.1002/pds.3782.
- 68.- Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, Sokol S, Lat I, Handler SM, et al. A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Crit Care Med*. 2015;43:1612-21.
- 69.- Aringer M, Smolen JS. Safety of off-label biologicals in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:243-51.
- 70.- Dal Pan GJ. Monitoring the safety of medicines used off-label. *Clinical Pharmacol and Therap*. 2102;91: 787-795.
- 71.- 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.
- 72.- Mack A. Examination of evidence for off-label use of Gabapentin. *JMCP*. 2003;9:559-68.
- 73.- Largent EA, Miller FG, Pearson SD. Going off-label without venturing off-course: evidence and ethical off-label prescribing. *Arch Intern Med*. 2009;169(19):1745-7.
- 74.- Walton S, Schumock GT, Alexander GC, Meltzer D, Stafford R. Importance of distinguishing supported and unsupported off-label drug use. *Arch Intern Med* 2010;170:657-8.
- 75.- Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy*. 2008;28(12):1443-52.
- 76.- Skledar SJ, Cormann SL, Smitherman T. Addressing innovative off-label medication use at an academic medical center. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(6):469-77.
- 77.- Jung K, LePende P, Chen E, Iyer S, Readhead B, Dudley J, et al. Automated detection of off-label drug use. *Plos One*. 2014;9:1-9 (e89324).

- 78.- Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1427-9.
- 79.- Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):344-7.
- 80.- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE nº 174, de 20 de Julio de 2009. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>.
- 81.- Montero D, Vargas E, de la Cruz C, de Andrés-Trelles F. New regulation on drug access under special circumstances in Spain. *Med Clin (Barc).* 2009;11:427-32.
- 82.- Avendaño C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin (Barc).* 2009;133(11):425-6.
- 83.- SIGN Grading System 1999-2012. Levels of Evidence. SING's methodology. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html>.
- 84.- Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009) Levels of evidence. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
- 85.- U.S. National Institutes of Health. *Clinicaltrials.gov*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>.
- 86.- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
- 87.- Boletines Mensuales de la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>.
- 88.- Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, Delozier T, Sohn JH, Provencher L, Puglisi F, Harbeck N, Steger GG, Schneeweiss A, Wardley AM, Chlistalla A, Romieu G. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3239-47. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6457. Epub 2010 May 24.
- 89.- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SY, Zhou X, Phan SC, O'Shaughnessy J. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1252-60. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0982. Epub 2011 Mar 7.
- 90.- Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, Kahan Z, Greil R, Beslija S, Stemmer SM, Kaufman B, Zvirbule Z, Steger GG, Melichar B, Pienkowski T, Sirbu D, Messinger D, Zielinski C; Central European Cooperative Oncology Group. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab



plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):125-33. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70566-1. Epub 2013 Jan 10.

91.- Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, Rugo HS. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4286-93. doi: 10.1200/JCO.2010.34.1255. Epub 2011 Oct 11.

92.- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10;361(24):2342-52.

93.- Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, et al. A Randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II) ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood* 2011;118:205.

94.- Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012 Nov 13;345:e7498. doi: 10.1136/bmj.e7498.

95.- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):709-18. doi:10.1056/NEJMoa1113697.

96.- A Phase III, Randomised, Multicenter, Double-blind, Parallel-group, Active Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Dabigatran Etxilate (150 mg Bid) Compared to Warfarin (INR 2.0-3.0) for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism.

97.- Twice-daily Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate in the Long-term Prevention of Recurrent Symptomatic Proximal Venous Thromboembolism in Patients With Symptomatic Deep-vein Thrombosis or Pulmonary Embolism.

98.- Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17; 361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1877.

99.- Camm J, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular 2.^a edición corregida. 8 de abril de 2011 Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(12):1483.e1-e83.

- 100.- Canadian Collaborative for Network Meta - Analysis for Drug Safety and Effectiveness Project Team in collaboration with the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Safety and Effectiveness of New Oral Anti-coagulants Compared to Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation [Draft] February 8, 2012.
- 101.- Spackman E, et al. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: Evidence Review Group Report (NICE). Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Centre for Health Economics (CHE), University of York. 04/02/2011.
- 102.- Wan LS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011, 123:1144-1150.
- 103.- Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, Sánchez-Guerrero J, Wofsy D, Yu X, Solomons N. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):128-40. Epub 2009 Nov 20.
- 104.- Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA; ALMS Group. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):211-21.
- 105.- Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N; ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1886-95.
- 106.- Sundel R, Solomons N, Lisk L; Aspreva Lupus Management Study (ALMS) Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial. *Lupus*. 2012 Nov;21(13):1433-43. doi: 10.1177/0961203312458466. Epub 2012 Aug 24.
- 107.- Liu LL, Jiang Y, Wang LN, Yao L, Li ZL. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs*. 2012 Jul 30;72(11):1521-33.
- 108.- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1103-12. doi: 10.1681/ASN.2008101028. Epub 2009 Apr 15.
- 109.- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante



M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2484-96. doi: 10.1056/NEJMoa1103799.

110.- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2473–2483.

111.- Oza AM et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of fase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):928-36.

112.- Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD004277.

113.- García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* 2005 Dec;28(10):607-14.

114.- Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Dec 1;380(9857):1909-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8. Epub 2012 Oct 10.

115.- Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD005493. doi: 10.1002/14651858.CD005493.pub3. Review.

116.- Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF; Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):196-200.

117.- Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, Lafolie P. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(4):335-40.

118.- Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, Daniell G, Heesakkers J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):742-50. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.002. Epub 2011 Jul 13.

- 119.- Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, Corcos J, Carlson K, Bailly G, Bard R, Valiquette L, Baverstock R, Carr L, Radomski S. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol*. 2011 Jun;185(6):2229-35. doi: 10.1016/j.juro.2011.02.004. Epub 2011 Apr 16.
- 120.- Herold M, Pasold R, Srock S, Nesper S, Niederwieser D, Neubauer A, et al. Results of a prospective randomised openlabel phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle-cell-lymphoma (MCL). *Blood* 2004;104:abstract 584.
- 121.- Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-71.
- 122.- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2. Epub 2013 Feb 20. Erratum in: *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1184.
- 123.- Smith MR, Li H, Gordon L, Gascoyne RD, Paietta E, Forero-Torres A, Kahl BS, Advani R, Hong F, Horning SJ. Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 1;30(25):3119-26. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2444. Epub 2012 Jul 30.
- 124.- Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrere F, Hermine O; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):48-53. doi: 10.1182/blood-2011-09-370320. Epub 2012 Jun 20.
- 125.- Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH, Peterson D, Rich L, Blumel S, Proia NK, Liesveld J, Fisher RI, Armitage JO, Grant S, Leonard JP. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011 Mar 10;117(10):2807-12. Epub 2011 Jan 14.

- 126.- Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a Prospective, Open-Label Pilot Trial. 2006;173:180-7.
- 127.- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):221-32.
- 128.- Hachem RR, Yusef RD, Chakinala MM, Meyers BF, Lynch JP, Aloush AA, Patterson GA, Trulock EP. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Oct;26(10):1012-8.
- 129.- Penninga L¹, Penninga EI, Møller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;5:CD008817. doi: 10.1002/14651858.CD008817.pub2.
- 130.- Treede H¹, Glanville AR, Klepetko W, Aboyou C, Vettorazzi E, Lama R, Bravo C, Knoop C, Aubert JD, Reichenspurner H; European and Australian Investigators in Lung Transplantation. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Aug;31(8):797-804. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.008. Epub 2012 May 2.
- 131.- Kaufmann R, Spieth K, Leiter U, Mauch C, von den Driesch P, Vogt T, et al. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:9001-7.
- 132.- Ranson M, Hersey P, Thompson D, Beith J, McArthur GA, Haydon A, et al. Randomized trial of the combination of lomeguatrib and temozolomide compared with temozolomide alone in chemotherapy naive patients with metastatic cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:2540-5.
- 133.- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schadendorf D, Kapp A, Weiss J, Fraass U, Statkevich P, Muller M, Thatcher N. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000 Jan; 18(1):158-66.
- 134.- Jiang G, Li RH, Sun C, Jia HY, Lei TC, Liu YQ. Efficacy and safety between temozolomide alone and temozolomide-based double therapy for malignant melanoma: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 Jan;35(1):315-22. doi: 10.1007/s13277-013-1042-2. Epub 2013 Oct 27.

- 135.- Drobnic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother*. 2005 Jan;39(1):39-44. Epub 2004 Nov 23.
- 136.- Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1503-10.
- 137.- Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, O'Donnell A, Sahn SA, Smith LJ, Stewart JO, Abuan T, Tully H, Van Daltsen J, Wells CD, Quan J. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):481-5.
- 138.- Mikaeli J, Bishehsari F, Montazeri G, Mahdavinia M, Yaghoobi M, Darvish-Moghadam S, Farrokhi F, Shirani S, Estakhri A, Malekzadeh R. Injection of botulinum toxin before pneumatic dilatation in achalasia treatment: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Sep 15; 24(6):983-9.
- 139.- Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005046.
- 140.- 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 Jul;58(7):1960-6. doi: 10.1007/s10620-013-2564-6. Epub 2013 Feb 9.
- 141.- Ciulla A, Cremona F, Genova G, Maiorana AM. Echo-guided injection of botulinum toxin versus blind endoscopic injection in patients with achalasia: final report. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2013 Jun;59(2):237-40.
- 142.- Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P, Samuel D, Nashan B, Klempnauer J, Langnas A, Calmus Y, Rogiers X, Abecassis M, Freeman R, Sloof M, Roberts J, Fischer L. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transpl*. 2006 Nov;12(11):1640-8.
- 143.- Masetti M, Rompianesi G, Montalti R et al. Effects of everolimus monotherapy on hematological parameters and iron homeostasis in de novo liver transplant recipients: Preliminary results. *Transplant Proc* 2008; 40: 1947–1949.
- 144.- Calmus Y, Durrbach A. Everolimus de novo in liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Nov;33 Suppl 4:S247-52.
- 145.- De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, Rostaing L, De Carlis L, Saliba F, Nevens F. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl*. 2009 Oct;15(10):1262-9.

146.- Riordan A, Judd A, Boyd K, Cliff D, Doerholt K, Lyall H, Menson E, Butler K, Gibb D; Collaborative HIV Paediatric Study. Tenofovir use in human immunodeficiency virus-1-infected children in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar;28(3):204-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31818c8d2c.

147.- Della Negra M et al. A randomized study of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):469-73. doi: 10.1097/INF.0b013e31824bf239.

148.- William J. Sandborn, M.D., Brian G. Feagan, M.D., Simeon Stoinov, M.D., Pieter J. Honiball, M.D., Paul Rutgeerts, M.D., David Mason, M.D., Ralph Bloomfield, M.Sc., and Stefan Schreiber. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007; 357:228-238.

149.- Stefan Schreiber, M.D., Mani Khaliq-Kareemi, M.D., Ian C. Lawrance, M.D., Ole Østergaard Thomsen, M.D., Stephen B. Hanauer, M.D., Juliet McColm, M.D., Ralph Bloomfield, M.Sc., and William J. Sandborn. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007; 357:239-250.

150.- William J. Sandborn, Stefan Schreiber, Stephen B. Hanauer, Jean-Frédéric Colombel, Ralph Bloomfield, Gary R. Lichtenstein. Reinduction With Certolizumab Pegol in Patients With Relapsed Crohn's Disease: Results From the PRECiSE 4 Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:8, 696-702.e1.

151.- William J. Sandborn, Maria T. Abreu, Geert D'Haens, Jean-Frédéric Colombel, Severine Vermeire, Krassimir Mitchev, Corinne Jamoul, Richard N. Fedorak, Martina E. Spehlmann, Douglas C. Wolf. Certolizumab Pegol in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease and Secondary Failure to Infliximab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:8, 688-695.e2.

152.- S Pittaluga, L Bijmens, I Teodorovic, A Hagenbeek, JH Meerwaldt, R Somers, J Thomas. Clinical analysis of 670 cases in two trials of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group subtyped according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a comparison with the Working Formulation.

153.- Gomm SA, Thatcher N, Cuthbert A, Chang J, Burmester H, Hall P, Carroll KB. High dose combination chemotherapy with ifosfamide, cyclophosphamide or cisplatin, mitomycin C and mustine with autologous bone marrow support in advanced non-small cell lung cancer. A phase I/II study. *Br J Cancer*. 1991 Feb;63(2):293-7.

154.- Al-Tonbary Y, Sarhan MM, El-Ashry RA, Salama E, Sedki M, Fouda A. Comparative study of two mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone derived chemotherapeutic protocols for the management of pediatric Hodgkin lymphoma (HL): single-center 5-year experience. *Leuk Lymphoma*. 2010 Apr;51(4):656-63.

155.- Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, Younossi Z, Goon BL, Tang KL, Bowers PJ; Proactive Study Group. Epoetin alfa

maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2004 May;126(5):1302-11.

156.- Vispo E, Labarga P, Guardiola JM, Barreiro P, Miralles C, Rubio R, Miralles P, Aguirrebengoa K, Portu J, Morello J, Rodriguez-Novoa S, Soriano V; PERICO Study Group. Preemptive erythropoietin plus high ribavirin doses to increase rapid virological responses in HIV patients treated for chronic hepatitis C. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 Apr;26(4):419-24. doi: 10.1089/aid.2009.0120.

157.- Dieterich DT, Wasserman R, Brau N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2491-2499.

158.- Pockros P, Siffman M, Schiff E, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology*. 2004; 40: 1450-1458.

159.- Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007 Mar 13;68(11):837-41.

160.- Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD002277.

161.- Gajdos P1, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD002277.

162.- Eienbröker C1, Seitz F, Spengler A, Kurz H, Seipelt M, Sommer N, Oertel WH, Timmesfeld N, Tackenberg B. Intravenous immunoglobulin maintenance treatment in myasthenia gravis: a randomized, controlled trial sample size simulation. *Muscle Nerve*. 2014 Dec;50(6):999-1004.

163.- Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP, Poynard T Interferón para pacientes con hepatitis C crónica sin tratamiento previo con interferón (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

164.- Murray KF, Rodrigue JR, González-Peralta RP, Shepherd J, Barton BA, Robuck PR, Schwarz KB; Design of the PEDS-C trial: pegylated interferon +/- ribavirin for children with chronic hepatitis C viral infection. *Clin Trials*. 2007;4(6):661-73.

165.- Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012 Sep;13(9):731-44.

166.- Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M. B-cell targeted therapy in systemic lupus erythematosus: potential of rituximab. *Biologics*. 2012;6:347-54. doi: 10.2147/BTT.S25407. Epub 2012 Sep 26.

- 167.- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. 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 Jan;62(1):222-33.
- 168.- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; 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 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
- 169.- Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. *J Neural Transm (Vienna).* 2009 Mar;116(3):319-31. doi: 10.1007/s00702-008-0175-8. Epub 2009 Jan 14. Review.
- 170.- Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20; (1):CD003469. Epub 2010 Jan 20.
- 171.- Druschel C, Althuiizes HC, Funk JF, Placzek R. Off label use of botulinum toxin in children under two years of age: a systematic review. *Toxins (Basel).* 2013 Jan 7;5(1):60-72. doi: 10.3390/toxins5010060.
- 172.- Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, Loftus EV Jr, Faubion WA, Pardi DS, Tremaine WJ, Kane SV, Bruining DH, Cohen RD, Rubin DT, Hanson KA, Sandborn WJ. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Sep;15(9):1302-7.
- 173.- Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, Bensenane M, Babouri A, Serre AA, Boucekkine T, Roblin X, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Oct 15;28(8):966-72.
- 174.- Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011 Jun;60(6):780-7.
- 175.- Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3.
- 176.- Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, Reinisch W, Robinson AM, Lazar A, Kron M, Huang B, Skup M, Thakkar RB. Four-year maintenance



treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1771-80.

177.- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4733-40. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8721. Epub 2009 Aug 31.

178.- Xu T, Chen J, Lu Y, Wolff JE. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. *BMC Cancer*. 2010 Jun 2;10:252. doi: 10.1186/1471-2407-10-252.

179.- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4722-9.

180.- Zhang G, Huang S, Wang Z. A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci*. 2012 Dec;19(12):1636-40. doi: 10.1016/j.jocn.2011.12.028. Epub 2012 Oct 6.

181.- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. 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 Jan;62(1):222-33.

182.- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; 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 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.

183.- Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012 Sep;13(9):731-44.

184.- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1124-1133.e1.

185.- Campochiaro, P.A., Heier, J.S., Feiner, L. et al, BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1102-1112.

186.- Campochiaro, P.A., Brown, D.M., Awh, C.C. et al, Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118:2041-2049.

187.- Braithwaite T, Nanji AA, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD007325. doi: 10.1002/14651858.CD007325.pub2. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD007325.

188.- Abratt RP, Brune D, Melletios-Athanassios D et al. Randomized phase III study of IV vinorelbine plus hormonotherapy versus hormonotherapy alone in hormonorefractory prostate cancer. *An Oncol* 2004;15:1613-21.

189.- Krainer M, Tomek S, Elandt K, Horak P, Albrecht W, Eisenmenger M, Hörtl W, Schramek P, Stackl W, Zielinski C, Reibenwein J. A prospective, open label, randomized phase II trial of weekly docetaxel versus weekly vinorelbine as first line chemotherapy in patients with androgen independent prostate cancer. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2141-5; discussion 2145.

190.- Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Giebel S, Hellmann A, Skotnicki A, Jedrzejczak WW, Konopka L, Kuliczkowski K, et al. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia*. 2004 May; 18(5):989-97.

191.- Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2441-2448.

192.- Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008;71(6):400-406.

193.- Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008;71(6): 394-399.

194.- Burns TM, Sanders DB, Kaminski HJ, Wolfe GI, Narayanaswami P, Venitz J. Two steps forward, one step back: mycophenolate mofetil treatment for myasthenia gravis in the United States. *Muscle Nerve*. 2015 May;51(5):635-7. doi: 10.1002/mus.24608. Epub 2015 Mar 31.

195.- Schouten JS1, La Heij EC, Webers CA, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Jan;247(1):1-11. doi: 10.1007/s00417-008-0952-y. Epub 2008 Oct 9.

196.- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897-908. doi: 10.1056/NEJMoa1102673. Epub 2011 Apr 28.

197.- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C,

Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388-98. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053. Epub 2012 May 1.

198.- Zhang XY, Guo XF, Zhang SD, He JN, Sun CY, Zou Y, Bi HS, Qu Y. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2014 Apr 18;7(2):355-64. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.30. eCollection 2014.

199.- Tydén G, Genberg H, Tollemar J, Ekberg H, Persson NH, Tufveson G, Wadström J, Gäbel M, Mjörnstedt L. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation*. 2009 May 15;87(9):1325-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a235fd.

200.- Barnett AN, Hadjianastassiou VG, Mamode N. Rituximab in renal transplantation. *Transpl Int*. 2013 Feb 18. doi: 10.1111/tri.12072. [Epub ahead of print].

201.- Tydén G, Ekberg H, Tufveson G, Mjörnstedt L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of single dose rituximab as induction in renal transplantation: a 3-year follow-up. *Transplantation*. 2012 Aug 15;94(3):e21-2. doi: 10.1097/01.tp.000418580.88642.e1.

202.- Parveen S, Khateeb ZA, Mufti SM, Shah MA, Tandon VR, Hakak S, Singh Z, Yasmeen S, Mir SA, Tabasum R, Jan N. Comparison of sublingual, vaginal, and oral misoprostol in cervical ripening for first trimester abortion. *Indian J Pharmacol*. 2011 Apr;43(2):172-5. doi: 10.4103/0253-7613.77356.

203.- Gitz L, Morel O, Thiebaugeorges O, Sibiude J, Desfeux P, Barranger E. [Termination of pregnancy and intra-uterine fetal death after 14 weeks of pregnancy: Which protocol for induction of labour in 2010?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011 Feb;40(1):1-9. doi: 10.1016/j.jgyn.2010.11.007. Epub 2010 Dec 23. Review. French.

204.- Nautiyal D, Mukherjee K, Perhar I, Banerjee N. Comparative Study of Misoprostol in First and Second Trimester Abortions by Oral, Sublingual, and Vaginal Routes. *J Obstet Gynaecol India*. 2015 Jul;65(4):246-50. doi: 10.1007/s13224-014-0587-3. Epub 2014 Jul 23.

205.- Ari S, Gun R, Surmeli S, Atay AE, Caca I. Use of adjunctive mitomycin C in external dacryocystorhinostomy surgery compared with surgery alone in patients with nasolacrimal duct obstruction: A prospective, double-masked, randomized, controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2009 Aug;70(4):267-73. doi: 10.1016/j.curtheres.2009.08.003.

206.- Qadir M, Ahangar A, Dar MA, Hamid S, Keng MQ. Comparative study of dacryocystorhinostomy with and without intraoperative application of Mitomycin C. *Saudi J Ophthalmol*. 2014 Jan;28(1):44-8. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.09.005. Epub 2013 Oct 2.

207.- Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment

of hidradenitissuppurativa. Br J Dermatol. 2011 Aug;165(2):391-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10339.x. Epub 2011 Jun 30.

208.- van Rappard DC, Limpens J, Mekkes JR. The off-label treatment of severe hidradenitis suppurativa with TNF- α inhibitors: a systematic review. J Dermatolog Treat. 2013 Oct;24(5):392-404. doi: 10.3109/09546634.2012.674193. Epub 2012 Apr 12. Review.

209.- Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, Prens EP, Schlessinger J, Zouboulis CC, van der Zee HH, Rosenfeld M, Mulani P, Gu Y, Paulson S, Okun M, Jemec GB. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. Ann Intern Med. 2012 Dec 18;157(12):846-55. doi: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004.

210.- González-Haba Peña, Agustín Ferrández MJ, Mangues Bafalluy I, Alfredo López N, Fraga Fuentes MD, Marín Gil R, et al. Uso de Medicamentos fuera de ficha técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional. Farmacia Hospitalaria. 2015;39:275-87.

211.- Sánchez Cuervo M, Muñoz García M, Gómez de Salazar López de Silanes ME, Bermejo Vicedo T. Diseño de un programa informático para la gestión de medicamentos en situaciones especiales en un servicio de farmacia hospitalaria. Farmacia Hospitalaria. 2015;39:102-108.

212.- Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(11):1385-93.

213.- Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian Multicentre Study. Eur J Clin Pharmacol. 2015 (Epub ahead of print).

214.- Cuevas I, Albornoz R, Salido R, Reyes M. Topical sirolimus 0.4% formulation for treatment of facial angiofibromas. Farm Hosp. 2012;36:433-4.

215.- Principios Eticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil. Octubre 2013.

216.- Uso de medicamentos fuera de indicación autorizada. Ponencia ofrecida por la Subdirectora de Farmacia y PPSS, de la Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid. https://www.google.es/search?q=encarnacion+cruz+martos+ponencia+uso+fuera+de+indicacion&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=LWhEVrq6AYepUZ_ys8gN (acceso Nov 2015).

217.- Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torelló-Iserte J, et al. Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. Rev Calid Asist. 2013;28(1):12-8.

- 218.- 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(7):327-9.
- 219.- Montebello ME, Brett I. Misuse and Associated Harms of Quetiapine and Other Atypical Antipsychotics. *Curr Top Behav Neurosci*. 2105 (Epub ahead of print).
- 220.- Patil AE, Shetty YC, Gajbhiye SV, Salgaonkar SV. Drug utilization and off-label use of medications in anaesthesia in surgical wards of a teaching hospital. *Indian J Anaesth*. 2015;59:721-7.
- 221.- Ramos-Casals M, Díaz-Lagares C, Khamashta MA. Rituximab and lupus: Good in real life, bad in controlled trials. Comment on the article by Lu et al. *Arthritis Care & Research*. 2009;61:1281-2.
- 222.- Orden SCO/3158/2003, de 7 de noviembre, por la que se crea el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (BOE n. 273, de 14 de noviembre de 2003).
- 223.- Jornadas de Puertas Abiertas AEMPS FEDER en el contexto de las celebraciones conmemorativas del día mundial de las Enfermedades Raras. Accesible en: http://www.aemps.gob.es/gl/informa/notasInformativas/laAEMPS/2014/NI-AEMPS_02-2014-jornada-feder.htm.
- 224.- European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation. J2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2015/01/WC500180405.pdf.
- 225.- Resolución SA 0081/15 de 13 de abril de 2015 sobre Instrumentos y procedimientos para una más adecuada, eficiente y homogénea selección y utilización de los medicamentos en el ámbito de la prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Servicio Andaluz de Salud.
- 226.- Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade N, Benedetti A, Hanley JA et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med*. 2016;176:55-63.
- 227.- McCarthy M. Off-label drug use is associated with risk of adverse events, study finds. *BMJ*. 2015;351:5861.
- 228.- Holfinger S, Miller AG, Rao LJ, Rowland DY, Hornik JH, Miller DG. Effect of Regulatory Requirement for Patient-Specific Prescriptions for Off-label Medications on the use of intravitreal Bevacizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:45-8.
- 229.- Daniel MG, Pawlik TM, Fader AN, Esnaola NF, Makary MA. The Orphan Drug Act: Restoring the Mission to Rare Diseases. *Am J Clin Oncol*. 2015 (Epub ahead of print).
- 230.- Good CB, Gellad WF. Off-label drug use and adverse drug events turning up the heat on off-label prescribing. *JAMA Intern Med*. 2016;176:63-4.

231.- Avorn J, Sarpatwari A, Kesselheim AS. Forbidden and permitted statements about medications- Loosening the rules. *NEJM*. 2015;373:967-973.

232.- Outterson K. Clinical trial transparency- Antidote to weaker off-label promotion rules?. *NEJM*. 2014;371.

233.- Sutherland A, Waldek S. Is it time to review how unlicensed medicines are used. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:1029-35.

234.- Balan S, Hassali MA, Mak VS. Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:1268-80.

235.- Bautista F, Gallego S, Cañete A, Mora I, Díaz C, Cruz O, et al. Landscape of early clinical trials for childhood and adolescence cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2015 (Epub ahead of print).

ANEXOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

FÁRMACO- INDICACIÓN FFT

Código ATC:

Indicación autorizada en FT:

Fecha comercialización:

Indicación FFT solicitada:

Servicio (nº solicitudes):

Nº	TIPO DE EC	N	DESCRIPCIÓN DEL EC Y RESULTADOS
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

Evidencia disponible en 2010 (referencias bibliográficas, describir el EC en la tabla):

- 1
- 2
- 3
- 4

Evidencia disponible en 2015 (referencias bibliográficas, describir el EC en la tabla):

- 5
- 6
- 7
- 8

EC en marcha registrados en Clinicaltrials.gov :

Variación en FT/ año:

Conclusiones:

ANEXO 2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS-EJEMPLO

RANIBIZUMAB intravítreo- Obstrucción vascular venosa

Código ATC: S01LA04

Indicación autorizada en FT:

- El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa)
- El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD)
- El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana) **(Indicación aprobada en 2011)**
- El tratamiento de la alteración visual debida a la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a la miopía patológica (MP)

Fecha de comercialización: 2007

Indicación solicitada: Obstrucción vascular venosa

Servicio: Oftalmología

Administración intravítrea

Está en protocolo, pero ya tiene la indicación.

N	Tipo	Nº	Descripción
1	ECA no controlado, abierto	10	Dos dosis de ranibizumab
2	Serie de casos prospectiva	20	
3	ECCA,DC, con placebo	392	Tres brazos: dos dosis de ranibizumab y placebo (para la autorización de indicación)
4	ECCA,DC, con placebo	32	ranibizumab y placebo
5	ECCA,DC, con placebo	397	Tres brazos: dos dosis de ranibizumab y placebo (para la autorización de indicación)
6	Rev Cochrane de anti VEGF		Eficaz a corto plazo, no hay estudios a mas de 6 meses
7	Estudio de extensión del 3		12 meses
8	Rev Cochrane de anti VEGF		Todos son eficaces

Evidencia disponible en 2010 (referencias bibliográficas, describir el EC en la tabla):

- 1- Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, Nasir M, See R, Norton T, Sanchez A, Risard S, Avery RL. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):e47-54.
- 2- Spaide RF, Chang LK, Klanchnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Klein R. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009 Feb;147(2):298-306.
- 3- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1124-1133.e1.
- 4- Kinge B1, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH, Seland J, Stene-Johansen I. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. *Am J Ophthalmol*. 2010 Sep;150(3):310-4.

Evidencia disponible en 2015 (referencias bibliográficas, describir el EC en la tabla):

- 5- Campochiaro, P.A., Heier, J.S., Feiner, L. et al, BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*.2010;117:1102–1112.
- 6- Braithwaite T1, Nanji AA, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD007325. doi: 10.1002/14651858.CD007325.pub2.
- 7- Campochiaro, P.A., Brown, D.M., Awh, C.C. et al, Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*.2011;118:2041–2049.
- 8- Braithwaite T, Nanji AA, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD007325. doi: 10.1002/14651858.CD007325.pub2. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD007325.

EC en marcha registrados en Clinicaltrials.gov :

Hay 12 EC en CT en marcha.

Variación en FT/ año:

Si, en 2011

Conclusiones: 1+/1b, que evoluciona a 1⁺⁺/1a y consigue la nueva indicación.

ANEXO 3. DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ ÉTICO



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

La Subcomisión de Investigación Clínica del Hospital Universitario “Virgen de la Victoria”, de Málaga, reunida el día 23 de abril de 2009, con la asistencia de sus miembros:

D. Francisco Javier Estebaranz García, D. Ramón Porras Sánchez, D. Alberto Delgado García, D. Francisco Bermúdez Recio, D. Javier Alzueta Rodríguez, D. Cristóbal Corral Leal, D^a Carmen Verge González, D^a Leonor Ruiz Sicilia D. Fernando Cardona Díaz, D. José Manuel Trigo Pérez, y D^a Blanca O'Donnell Cortés.

Ha evaluado la propuesta para que se lleve a cabo en el Centro el proyecto de investigación, “**Estudio multicéntrico sobre la evaluación del uso compasivo de medicamentos**”

- El proyecto evaluado cumple con los requerimientos legales exigibles y el planteamiento metodológico es correcto.
- El protocolo establece claramente los objetivos.
- Los riesgos y molestias previsibles para el sujeto están definidos acotados y justificados, con la cobertura que procede.
- Existe consentimiento informado, la hoja de información para los sujetos es comprensible y completa y se contempla el procedimiento de garantía de confidencialidad e intimidad.
- Esta Comisión considera que, **D^a. Encarnación Blanco Reina**, y su equipo, está capacitado para llevar a cabo este proyecto, que es de desarrollo factible en este Centro, aprobando en todos sus términos la realización del mismo.

En Málaga, a 23 de abril de 2009

EL SECRETARIO

Fdo.: Ramón Porras Sánchez

EL PRESIDENTE

Fdo.: Fco. Javier Estebaranz García

Hospital Virgen de la Victoria
Campus Universitario Teatinos, s/n.
Apartado 13.007
Teléf. 951 032 000
29010 - Málaga

Cód. 000054

ANEXO 4. INFORME FINAL DE EVALUACIÓN DE LA CONSEJERÍA DE SALUD

INFORME FINAL DE EVALUACIÓN Convocatoria Consejería de Salud 2009 – Proyectos de Investigación

Expediente	PI-0497		
Título del proyecto	Estudio Multicéntrico Sobre la Evaluación del Uso Compasivo de Medicamentos		
Investigador/a principal	Encarnación Blanco Reina		
Invest. Colaboradores/as	Ramon Morillo Verdugo, Carlos Garcia Collado, Beatriz Isla Tejera, Carmen Verge González, Raquel Cueto Galán, Monica Saldaña Valderas, María Victoria Manzano Martín, Manuel Jesus Cardenas Aranzana, Azucena Muñoz Garcia, Meritxell Salazar Bravo, María Eugenia Rodríguez Mateos, Isabel Moya Carmona		
Entidad beneficiaria	Instituto Mediterráneo para el Avance de la Biotecnología y la Investigación Sanitaria		
Centro/s	Universidad Málaga. Facultad de Medicina. Dpto. de Farmacología.		
Grupo emergente (*)	Si		
Puntuación del proyecto	75	Punto de corte	74.5
Estado del Proyecto	Financiado		

(*) Se entiende por grupo de Investigación emergente aquel en el que la persona investigadora principal y los investigadores colaboradores no hayan liderado con anterioridad ningún proyecto de investigación financiado, debiendo acreditar una producción científica previa, individual o como grupo.

Una vez finalizada la fase de evaluación, siguiendo los criterios recogidos en el artículo 20 de la ORDEN de 19 de Julio de 2007, por la que se establecen las bases reguladoras para la concesión de subvenciones para la financiación de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía y en el punto séptimo de la RESOLUCIÓN de 14 de abril de 2009, por la que se convocan subvenciones para la financiación de la Investigación Biomédica y Ciencias de la Salud en Andalucía, los resultados de la evaluación del proyecto "Estudio Multicéntrico Sobre la Evaluación del Uso Compasivo de Medicamentos" son los siguientes:

	Criterios de Evaluación	Puntuación del Proyecto	Puntuación Máxima posible	Comparación con Puntuación Media de los Proyectos de la Convocatoria 2009 (1)
Evaluación Científica	1. Aspectos Científicos	35,5	40	+
	2. Investigador/a Principal y Equipo Investigador	17,5	20	+
	3. Aspectos Económicos	4	5	+
	4. Aplicabilidad	8	10	+
	Total evaluación científica	65	75	+
Criterios de Prioridad (2)	1. Grupo Emergente	4	4	
	2. Terapias Avanzadas y Colectivos Profesionales	0	6	
	3. Problemas de Salud y Áreas con repercusión en la Salud Pública.	4	4	
	4. Líneas de Investigación con Continuidad y Resultados Científicos	0	3	
	5. Actividades con Empresas	0	3	
	6. Participación de Mujeres Investigadoras	2	2	
	7. Equidistribución Geográfica de Recursos	0	3	
	Total criterios de prioridad	10	25	
	TOTAL DEL PROYECTO	75	100	+

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0206/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Román Gómez.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Análisis Epigenómico de las Células Inicia-
 doras de Leucemia en Pacientes Con Leucemia Aguda Linfoblástica.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Reina Sofía.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 43.350,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0208/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Antonio Rivero Román.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Fibrosis Hepática de Origen Incierto en Los
 Pacientes Infectados Por el Vih: Incidencia y Factores Asociados.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Reina Sofía.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 25.160,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0209/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manuel Pan Álvarez-Ossorio.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Influencia de la Predilatación del Ramo
 Colateral en el Éxito del Tratamiento Con Stents Farmacoactivos en
 Lesiones Bifurcadas: Estudio Prospectivo Aleatorizado.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Reina Sofía.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 51.000,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-227/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Alejandro Martín Malo.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Inflamación y Disfunción Endotelial en la
 Uremia: Papel del Transporte Conectivo en Hemodiálisis.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Reina Sofía.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 50.490,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0230/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Antonio Rodríguez Ariza.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Estudio de la Participación del Estrés Ni-
 trosativo y la Nitrosilación de Proteínas en la Respuesta A la Terapia
 Dirigida en Cáncer de Colon y Mama.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Reina Sofía.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 43.350,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0235/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Julia Carracedo Afón.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Micropartículas Endoteliales Como Mar-
 cadores de Arteriosclerosis en la Enfermedad Renal Crónica.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Reina Sofía.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 49.725,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0243/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eduardo Collantes Estévez.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Utilización de Un Sistema de Análisis de
 Movimiento para la Valoración de la Eficacia de las Terapias Biológi-
 cas en Los Pacientes Con Espondiloartritis Anquilosante.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Instituto de Investigación SSPA Instituto
 Maimónides de Investigación Biomedica de Córdoba (IMIBIC).
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 49.189,50 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0244/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Luis Gómez-Chaparro Moreno.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Identificación y Cuantificación Por Técnicas
 Proteómica de Segunda Generación de las Proteínas Minoritarias del
 Lactosuero Materno en Los Tres Periodos de Lactancia.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Centro de Salud Santa Rosa.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 48.390,34 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0246/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Rosario López Pedrera.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Estudio de la Disfunción Mitocondrial y el
 Estrés Oxidativo en la Aterotrombosis Asociada A Enfermedades Au-
 toinmunes Sistémicas. Análisis Genómico y Proteómico.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Reina Sofía.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 45.900,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0252/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francisco Javier Delgado Lista.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Efecto de Variaciones en Genes Relacio-
 nados Con Resistencia A la Insulina, Metabolismo Lipídico E Infla-
 mación Sobre el Estado Postprandial de Pacientes Con Síndrome
 Metabólico.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Reina Sofía.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 50.783,25 €.

ENTIDAD BENEFICIARIA: Instituto Mediterraneo para el Avance de la
 Biotecnología y la Investigación Sanitaria (FIMABIS).
 PRESUPUESTO DE LA ACTIVIDAD: 551.354,86 €.
 INCREMENTO DEL QUINCE POR CIENTO ADICIONAL: 82.703,22 €.
 PRESUPUESTO SUBVENCIONADO: 634.058,08 €.
 PORCENTAJE DE LA ACTIVIDAD SUBVENCIONADA: 100%.

DISTRIBUCIÓN POR ANUALIDADES:

PORCENTAJE PRIMERA ANUALIDAD: 70,56% IMPORTE: 447.381,76 €.
 PORCENTAJE SEGUNDA ANUALIDAD: 21,32% IMPORTE: 135.188,35 €.
 PORCENTAJE TERCERA ANUALIDAD: 8,12% IMPORTE: 51.487,97 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0165/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: M^a Isabel Sáez Medina.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Impacto de la Mutación del Gen Von Hip-
 pel-Lindau (Vhl), de Los Niveles del Factor Inducible Por Hipoxia (Hif)
 1 α y 2 α y de Los Polimorfismos del Gen Vegf y de Su Receptor en
 el Beneficio de las Terapias Dirigidas Contra el Receptor del Vegf en
 Pacientes Con Cáncer Renal.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Fundación Consejería de Salud IMA-
 BIS. Instituto Mediterraneo para el Avance de la Biotecnología y la
 Investigación Sanitaria.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 49.300,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0488/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Miguel Blanca Gómez.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Evaluación de Los Mecanismos de Hiper-
 sensibilidad en Reacciones Adversas A Medios de Contrastes Radio-
 lógicos (Mcr).
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Regional Universitario Carlos
 Haya.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 22.000,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0489/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: María de los Ángeles Vázquez Sánchez.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Intervención Enfermera en Pacientes Da-
 dos de Alta Hospitalaria Con Riesgo de Desnutrición.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Distrito de Atención Primaria Málaga.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 6.987,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0492/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francisca Leiva Fernández.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Título: Estudio Tecepo: Evaluación de la
 Eficacia de Dos Intervenciones Educativas Sobre las Técnicas de In-
 halación en Pacientes Con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cró-
 nica (Epop).
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Distrito de Atención Primaria Málaga.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 23.226,25 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0496/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Antonia Gutiérrez Pérez.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Interleuquinas Anti-inflamatorias Como
 Agentes Neuroprotectores en la Enfermedad de Alzheimer.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Universidad Málaga. Facultad de Cien-
 cias. Dpto. de Biología Celular, Genética y Fisiología.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 45.560,00 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0497/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Encarnación Blanco Reina.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Estudio Multicéntrico Sobre la Evaluación
 del Uso Compasivo de Medicamentos.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Universidad Málaga. Facultad de Me-
 dicina. Dpto. de Farmacología.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 12.297,80 €.

NÚMERO DE EXPEDIENTE: PI-0499/2009.
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Domingo Hernández Marrero.
 TÍTULO DEL PROYECTO: Conversión Clínica de Inhibidores de la Cal-
 cineurina A Un Inhibidor de la Proliferación Celular Tras el Trasplante
 Renal: Impacto Sobre la Masa Ventricular Izquierda, la Ateromatosis
 Subclínica y el Perfil Cardiovascular.
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Regional Universitario Carlos
 Haya.
 PRESUPUESTO DEL PROYECTO: 46.177,95 €.

ANEXO 5. MODELO DE SOLICITUD DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES



Anexo 2. Solicitud de Utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica

A COMPLETAR POR EL SOLICITANTE:	
Etiqueta del paciente	Solicitante: Dr.º: _____ Servicio: _____ Fecha: _____ Firma: _____
Fármaco solicitado y pauta:	
Indicación para la que se solicita:	
Alternativas empleadas y breve justificación <u>(en caso de ser la primera vez, adjuntar informe y bibliografía)</u> :	
A COMPLETAR POR LA CFT PERMANENTE:	
Opinión de la CFT permanente en relación a la solicitud:	
<input type="checkbox"/> Favorable <input type="checkbox"/> Desfavorable. Justificación:	
Fecha y Firma:	
A COMPLETAR POR LA DIRECCIÓN:	
<input type="checkbox"/> Autorización <input type="checkbox"/> Denegación	Fecha y Firma :

ANEXO 6. PROTOCOLO DE USOS FFT DE INMUNOGLOBULINAS



Servicio de Farmacia.
H. U. Puerto del Mar

SOLICITUD DE MEDICACIÓN CONTROLADA: INMUNOGLOBULINAS IV

1. DATOS DEL PACIENTE Apellidos, Nombre: _____ Edad: _____ Nº Hª : _____ Servicio: _____	2. DATOS DEL MÉDICO Dr. _____ Nº colegiado _____ Firma: _____
--	---

Inmunodeficiencias primarias: indicar el tipo _____

- Con defecto predominante de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias combinadas.
- Síndromes de inmunodeficiencia bien definidos.

Inmunodeficiencias secundarias:

- LLC con enfermedad estable e infecciones bacterianas de repetición.
- Mieloma múltiple estable y con infecciones bacterianas recurrentes.
- SIDA pediátrico
- TMO alogénico: profilaxis de infección por CMV y/o bacteriana post-TMO y en prevención de la enfermedad injerto contra el huésped.

Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI)

Síndrome de Kawasaki

Síndrome de Guillain- Barré

Isoinmunización Rh severa:

	Si	No
- Conc. anti-D > 5UI/ml, Coombs > 1/16 o actividad biológica anti-D > 20%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Incrementos bruscos en la concentración de anti-D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Historia clínica previa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Otras: deberá ir acompañada de la solicitud para su aprobación por parte del Ministerio de Sanidad como "USO COMPASIVO" (solicitar los impresos necesarios al Servicio de Farmacia).

ES NECESARIO CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO DE HEMODERIVADOS

Se dispone de un protocolo de uso de INMUNOGLOBULINAS IV aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital en el que pueden consultarse las dosis recomendadas para cada indicación.

Posología: _____ mg/kg/día Duración prevista: _____

Dosis/día de IGIV (g): _____ Peso del paciente: _____

A cumplimentar por el Servicio de Farmacia, se dispensará solo dosis /día.

Especialidad	Código Nacional	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Flebogamma 0,5 g	653454					
Flebogamma 2,5 g	653455					
Flebogamma 5 g	653456					
Flebogamma 10 g	653457					

Fecha dispensación: _____ Autorizado Denegado Otros: _____ Firma _____



ANEXO 7. CONSENTIMIENTO INFORMADO

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE
1 DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*)	
<p>Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.</p> <p>Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.</p> <p>Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.</p> <p>(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar, si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.</p>	
1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:	
EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:	
CÓMO SE REALIZA:	
QUE EFECTOS LE PRODUCIRA:	
EN QUE LE BENEFICIARA:	
OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:	



ANEXO 8. USOS FFT AUTORIZADOS EN EL H.U. REINA SOFÍA

Anexo 1. Listado de medicamentos e indicaciones aprobadas por la Comisión de Farmacia y Terapéutica distintas a las autorizadas en ficha técnica

FÁRMACO	USO FUERA DE INDICACIÓN
ABATACEPT	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE TRAS FALLO A 2 ANTI-TNF
ACIDO ALEMDRONICO	E.BEH CET
ACIDO MICOFENOLICO	SINDROME NEFROTICO CORTICODEPENDIENTE
ACTINOMICINA	NEFROBLASTOMA
ADALIMUMAB	ARTRITIS PSORIASICA JUVENIL
ADALIMUMAB	COLITIS ULCERASA
ADALIMUMAB	COLITIS ULCEROSA PANCOLONICA
ADALIMUMAB	ENFERMEDAD DE BEHCET
ADALIMUMAB	ESPONDILOPATIAS INFLAM
ADALIMUMAB	UVEITIS
ANAKINRA	ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL
ATRA	LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA
AZACITIDINA 100 mg VL	ANEMIA SIDEROBLASTICA
AZACITIDINA 100 mg VL	PANCITOPENIA PROGRESIVA
AZACITIDINA 100 mg VL	SDM TIPO AREB-2
BASILIXIMAB	ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED
BASILIXIMAB	FALLO HEPATICO AGUDO
BASILIXIMAB	PROFILAXIS RECHAZO INJERTO
BASILIXIMAB	RECHAZO TRASPLANTE HEPATICO
BASILIXIMAB	RECHAZO TRASPLANTE CARDIACO
BASILIXIMAB	TRASPLANTE CARDIACO
BASILIXIMAB	TRASPLANTE HEPATICO
BASILIXIMAB	TRASPLANTE MEDULA OSEA
BEVACIZUMAB	DEGENERACIÓN MACULAR
BEVACIZUMAB	CA OVARIO
BEVACIZUMAB	CA RECTO
BEVACIZUMAB	GLIOBLASTOMA
BEVACIZUMAB	MEDULOBLASTOMA
BEVACIZUMAB	MELANOMA DE CELULAS EPITELIOIDES
BEVACIZUMAB	NEO MALIGNA CEREBRO
BEVACIZUMAB	NEO MALIGNA OVARIO
BEVACIZUMAB	OVARIO CON CARCINOMATOSIS
BILTRICIDE	HIDATIDOSIS OSEA
BORTEZOMIB	LINFOMA MALIGNO NEOM
BORTEZOMIB	LINFOMA NO HODGKIN
BORTEZOMIB	USO DE LA VIA SUBCUTANEA
BOSENTAN	ATRESIA PULMONAR
BOSENTAN	CARDIOPATIA CONGENITA
BOSENTAN	DRENAJE VENOSO PULMONAR ANOMALO



BOSENTAN	LUPUS ERITEMATOSO
BOSENTAN	POSTOPERATORIO CIRUGIA DE FONTAN
BOSENTAN	HIPERTENSIÓN PULMONAR INFANTIL
CAPECITABINA	CA PANCREAS
CAPECITABINA	CA PROSTATA
CAPECITABINA	CA IN SITU PROSTATA
CAPECITABINA	MELANOMA AMELANOTICO
CELECOXIB	REACCIONES ALERGICAS A MULTIPLES
CETUXIMAB	NEOPLASIA MALIGNA DE LA OROFARINGE
CETUXIMAB	CA LARINGE IN SITU
CETUXIMAB+PACLITAXEL	NEOPLASIA DE SUPRAGLOTIS
CICLOSPORINA	URTICARIA CRONICA IDIOPATICA REFRACTARIA
CIDEX 2%	ALODINIA
CIDOFOVIR	CISTITIS HEMORRAGICA VIRUS BK
CIDOFOVIR	LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA
CIDOFOVIR	PAPILOMATOSIS LARÍNGEA
CIDOFOVIR TOPICO	VERRUGAS
CILOSTAZOL	ANTIAGREGANTE Y ANTIPROLIFERATIVO
CINACALCET	HIPERPARATIROIDISMO 1º
CINACALCET	HPT 2º TX RENAL
CINACALCET	INSUF RENAL CRONICA
CISAPRIDA	REGURGITACIONES NOCTURNAS POR ESOFAGITIS CAUSTICA
CISAPRIDA	VOMITOS
CLOPIDOGREL	ANEMIA HEMOLITICA
CLOPIDOGREL	CARDIOPATIA COMPLEJA
CLOPIDOGREL	VENTRICULO COMUN
COLISTIMETATO SODICO	SD. BRONQUIECTAS. COLONIZACION P.AERUGINOSA ESPUTO
DACLIZUMAB	LINFOMA DEL MANTO
DACLIZUMAB	TRANSPLANTE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS
DARBEPOETINA	ANEMIA POST-TRASPLANTE
DECITABINA	LAL
DEFIBROTIDE	ENFERMEDAD VENOCCLUSIVA HEPATICA
DEXRAZOSANO	PROFILAXIS CARDIOTOXICIDAD ANTRACICLINAS
DOXEPINA	URTICARIA CRONICA IDIOPATICA
EPOPROSTENOL	HIPERTENSION PULMONAR NEONATO
ERBITUX	CA IN SITU LARINGE
ERLOTINIB	CANCER CERVIX
ERLOTINIB	CARCINOMA ENDOMETRIOIDE
ERLOTINIB	HEPATOCARCINOMA
ESCOPOLAMINA PARCHES	SIALORREA
ESTIRIPENTOL	EPILEPSIA-SINFROME DE DRAVET
ETANERCEPT	ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL
ETANERCEPT	E.BEHCET
ETANERCEPT	EICH IV
ETANERCEPT	HIDROSADENITIS SUPURATIVA
ETANERCEPT	PIODERMA GANGRENOSO
ETANERCEPT	DERMATOMIOSITIS
EVEROLIMUS	BRONQUIECTASIA
EVEROLIMUS	TRASPLANTE DE PULMON

EVEROLIMUS	TRASPLANTE HEPATICO
FINASTERIDE	ALOPECIA ANDROGENETICA FEMENINA
FINASTERIDE	HIDROSADENITIS AXILAR
GAMMAGLOBULINA ANTI-CMV	INFECCION POR CMV
GEMCITABINA + 5-FU	CA COLON
GEMTUZUMAB-OZOGAMICINA	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
GEMTUZUMAB-OZOGAMICINA	SÍNDROME MIELODISPLÁSICO
GONADOTROPINA CORIONICA	INFERTILIDAD MASCULINA
HORMONA CRECIMIENTO	SINDROME DE INTESTINO CORTO
IMATIMIB	SINDROME CARNEY
IMATINIB	CA ESTOMAGO
INFIXIMAB	ENFERMEDAD DE BECHET
INFLIXIMAB	ENFERMEDAD DE STILL
INFLIXIMAB	ESCLERITIS POSTERIOR
INFIXIMAB	HIDROSADENITIS
INFLIXIMAB	PIODERMA
INFLIXIMAB	SD. SJOGREN
INFLIXIMAB	UVEITIS
INTERFERON ALFA 2B	GLAUCOMA CRONICO SIMPLE
INTERFERON GAMMA	DERMATITIS ATOPICA
IRINOTECAN+BEVACIZUMAB	CA LOBULO TEMPORAL CEREBRO
LETROZOL	TALLA BAJA FAMILIAR
MECASERMINA	ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA
METOTREXATO	ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL
METOTREXATO	NEOADYUVANCIA INTRALESIONAL EN QUERATOACANTOMA
METOTREXATO	EMBARAZO ECTÓPICO
MEXETIL ; MEXILETINA	MIOTONIA CONGENITA
MEXILETINA	DISTROFIA MIOTONICA DE STERMET
MICOFENOLATO DE MOFETILO	TX PULMONAR
MICOFENOLATO DE MOFETILO	ARTRITIS PSORIASICA
MICOFENOLATO DE MOFETILO	DERMATITIS ATOPICA SEVERA
MICOFENOLATO DE MOFETILO	ENF DE BEHCET
MICOFENOLATO DE MOFETILO	ENF DE TEJIDO CONECTIVO RAYNAUD
MICOFENOLATO DE MOFETILO	ENFERMEDAD SISTEMICA LIMITADA+NEUMOPATIA INTERSTI
MICOFENOLATO DE MOFETILO	ESCLERODERMIA
MICOFENOLATO DE MOFETILO	HEPATITIS CRONICA AUTOINMUNE
MICOFENOLATO DE MOFETILO	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
MICOFENOLATO DE MOFETILO	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO INFANTIL
MICOFENOLATO DE MOFETILO	NEUMOPATIA INTERSTICIAL 2º A ESCLERODERMIA
MICOFENOLATO DE MOFETILO	SD SJOGREN
MICOFENOLATO DE MOFETILO	SD.ANTISINTETASA CON NEUMOPATIA
MICOFENOLATO DE MOFETILO	SINDROME NEFROTICO
MICOFENOLATO DE MOFETILO	SINDROME NEFROTICO CORTICODEPENDIENTE
MICOFENOLATO DE MOFETILO	SINDROME PROLIFERATIVO CRONICO ESTIRPE T
MICOFENOLATO DE MOFETILO	NEUMOPATIA INTERSTICIAL SECUNDARIA.ESCLEROSIS SIST
MICOFENOLATO DE MOFETILO	VASCULITIS
MICOFENOLATO SODICO	TRASPLANTE COMBINADO BILATERAL DE PULMON-HEPATICO
MICOFENOLATO SODICO	TRASPLANTE HEPÁTICO
MICOFENOLATO SODICO	TRASPLANTE CORAZON



MITOMICINA	ESTENOSIS ENDOTRAQUEAL
NALTREXONE	PRURITO INTENSO
NIFEDIPINO	TOCOLÍTICO AMENAZA PARTO PREMATURO
NIMOTUZUMAB	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
NIMOTUZUMAB	GLIOMA DIFUSO DE ALTO GRADO
NIMOTUZUMAB	TUMOR TRONCO DE ENCEFALO
OCTREOTRIDO	HEMORRAGIA DIGESTIVA
OMALIZUMAB	REACCIONES ADVERSAS MULTIPLES
OMALIZUMAB	URTICARIA CRONICA IDIOPATICA
ONDANSETRON	PRURITO INTENSO
OXALIPLATINO	ADENOCARCINOMA GASTRICO ESTADIO IV
PACLITAXEL	CA ESOFAGO HIPOFARINGEO
PACLITAXEL + CETUXIMAB	NEOPL MALIGNA NODULOS LINF CABEZA,CARA,CUELLO
PACLITAXEL+CETUXIMAB	NEOPLASIA OROFARINGE
PAMIDRONATO	ENFERMEDAD DE BEHCET
PAMIDRONATO	OSTEOPROSIS 2º A INTESTINO CORTO
PANITUMUMAB	N. MALIGNA DE UNION RECTOSIGMOIDAL
PEG-FILGRASTRIM	LINFOMA DIFUSO CELULAS B-TMO
PLERIXAFOR	LINFOMA DIFUSO CELULAS B-TMO
PLERIXAFOR	MOVILIZACION PROGENITORES PARA TMO
PRAZIQUANTEL	HIDATIDOSIS
RANIBIZUMAB	EDEMA MACULAR TRAS OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA
RAPAMICINA TOPICA	ESCLEROSIS TUBEROSA
RITUXIMAB	APLASIA PURA SERIE ROJA Y TMO
RITUXIMAB	GLOMERULONEFRITIS EXTRACAPILAR
RITUXIMAB	GLOMERULOPATIA POR INMUNOTECTOIDES
RITUXIMAB	LINFOMA B DIFUSO
RITUXIMAB	LUPUS ERITEMATOSO Y SJOGREN
RITUXIMAB	MIASTENIA GRAVIS
RITUXIMAB	NEFROPATIA MEMBRANOSA
RITUXIMAB	PENFIGO VULGAR
RITUXIMAB	PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA
RITUXIMAB	SINDROME DE EVANS
RITUXIMAB	SINDROME DE SJOGREN
RITUXIMAB	SINDROME NEFROTICO
RITUXIMAB	RECHAZO TRASPLANTE CARDIACO
ROSIGLITAZONA	CANCER PAPILAR DE TIROIDES
SILDENAFILO	ESCLERODERMIA DIFUSA
SILDENAFILO	HIPERTENSION PULMONAR INFANTIL
SIROLIMUS	ANGIOFIBROMAS FACIALES, ESCLEROSIS TUBEROSA
SIROLIMUS	LINFANGIOMIOMATOSIS
SIROLIMUS	SINDROME NEFROTICO
SIROLIMUS	TRASPLANTE PULMONAR
SIROLIMUS	TRASPANTE HEPÁTICO
SORAFENIB	CANCER PAPILAR DE TIROIDES
SORAFENIB	TUMOR ESTROMAL
SUNITINIB	CARCINOMA NEUROENDOCRINO
SUNITINIB	NEO GLANDULA ADRENAL
TACROLIMUS	TRASPLANTE DE PULMON

TACROLIMUS	HEPATITIS CRONICA AUTOINMUNE
TACROLIMUS	HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO TX RENAL
TACROLIMUS	LMA
TACROLIMUS	TUMOR NEUROENDOCRINO
TACROLIMUS	SINDROME NEFROTICO
TACROLIMUS	NEFROPATÍA MEMBRANOSA
TACROLIMUS LIB. PROLONGADA	TRASPLANTE PULMÓN
TALIDOMIDA	MEDULOBLASTOMA
TEMOZOLAMIDA	MELANOM MAL CARA NCC/NSP
TEMOZOLAMIDA	MELANOMA
TEMOZOLAMIDA	NEO MALIGNA PELVIS
TERIPARATIDA	HIOPARATIROIDISMO
TERIPARATIDA	OSTEOPOROSIS GRAVE ENF FREIBERG
TERIPARATIDA	SISND.TURNER.OSTEOPOROSIS JUVENIL
THALIDOMIDA	ERITEMA NODOSO
THALIDOMIDA	PRURIGO NODULAR
TIOSULFATO SODICO 25%	CALCIFILAXIS
TOBRAMICINA INH	BRONQUIECTASIAS POR PsA
TOPOTECAN	LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA
TOPOTECAN	TUMOR DE WILSM
TOXINA BOTULINICA	ACALASIA
TOXINA BOTULINICA TIPO B	HIPERSALIVACIÓN (ELA)
TRABECTEDIN	CA OVARIO
VALGANCICLOVIR	TRATAMIENTO INFECC. CITOMEGALOVIRUS
VERSATIS ; LIDOCAINA PARCHES	DOLOR SEVERO Y ALODINIA
ZOLEDRONICO 5 MG	HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO



OBRA: “ *EL PALMERAL DE LAS SORPRESAS*”

AUTORA: Jazmín Muñoz García

Año: 2015