



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

**am** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA  
**CONGRESO NACIONAL DE LA SEFH**  
ENCUENTRO IBEROAMERICANO DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

# Acceso de medicamentos en circunstancias especiales

**Dra Dolores Montero**

# DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS ANTES DE SU AUTORIZACIÓN

---

La Ley prevé los siguientes supuestos de acceso a medicamentos bajo circunstancias especiales:

- Acceso a medicamentos en investigación (**uso compasivo**)
- Acceso de medicamentos disponibles en condiciones diferentes a las autorizadas (*off-label*)
- Acceso a medicamentos no comercializados en España que no estén en fase de investigación (**medicamento extranjero**)

# USO COMPASIVO

---

---

Acceso temprano a medicamentos que se encuentran en fase de investigación clínica destinados al tratamiento de enfermedades graves, incapacitantes o que pongan en peligro la vida del paciente.

# USO COMPASIVO

---

---

- **Ámbito hospitalario**
- **Médico responsable**
- **Paciente concreto que no responda al(los) tratamiento(s) disponible(s)**
- **Autorización individual**
  - **Informe clínico**
  - **Consentimiento informado del paciente o representante legal**
  - **Autorización del Director Médico del centro hospitalario**

# USO COMPASIVO.- Condiciones

---

---

- El laboratorio farmacéutico debe acceder a suministrar el medicamento
- El hospital debe solicitar la cantidad que necesita al laboratorio importador
- No debe de obstaculizar la investigación clínica

# USO COMPASIVO

---

- Circunstancias especiales
- Cantidades limitadas
- Medicamento en investigación  
(actualmente también usos de  
medicamentos en condiciones  
diferentes a las autorizadas)

# USO MEDICAMENTOS AUTORIZADOS EN CONDICIONES DIFERENTES (off label)

---

- Mismo procedimiento que uso compasivo (ámbito hospitalario)
- Medicamentos antiguos, sin interés comercial
- Medicamentos en áreas clínicas de intensa actividad investigadora
- Medicamentos con indicaciones terapéuticas autorizadas alejadas del paciente “real”

# USO MEDICAMENTOS AUTORIZADOS EN CONDICIONES DIFERENTES (off label)

---

- Medicamentos o desarrollos clínicos sin interés comercial
  - Dexametasona en el tratamiento del linfoma
  - Colistina inhalada
  - Ciclosporina en el tratamiento de la colitis ulcerosa
  - Aceite yodado en quimioembolización
  - Azul de metileno en la prueba del ganglio centinela
  - Cefuroxima profilaxis de endoftalmitis...



# USO MEDICAMENTOS AUTORIZADOS EN CONDICIONES DIFERENTES (off label)

---

- Medicamentos en áreas clínicas de intensa actividad investigadora
  - Inmunosupresión
  - Oncología (capecitabina, gemcitabina...)
  - Hipertensión pulmonar secundaria (sildenafil)



# Algunos ejemplos

- **CellCept**  
Indicated in combination with ciclosporin and corticosteroids for the prophylaxis of acute transplant rejection in patients receiving allogenic renal, cardiac or hepatic transplants

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion

Alan List, M.D., Gordon Dewald, Ph.D., John Bennett, M.D.,  
Aristotle Giagounidis, M.D., Azra Raza, M.D., Eric Feldman, M.D.,  
Bayard Powell, M.D., Peter Greenberg, M.D., Deborah Thomas, M.D.,  
Richard Stone, M.D., Craig Reeder, M.D., Kenton Wride, M.S., John Patin, M.S.,  
Michele Schmidt, R.N., Jerome Zeldis, M.D., and Robert Knight, M.D.,  
for the Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators\*



# USO MEDICAMENTOS AUTORIZADOS EN CONDICIONES DIFERENTES (off label)

---

- Medicamentos con indicaciones terapéuticas alejadas del paciente “real”



# Algunos ejemplos

- **Herceptin**  
Treatment of patients with metastatic breast cancer whose tumours overexpress HER2:
  - a) As monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments
  - b) In combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom anthracycline is not suitable
  - c) In combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease.



# Algunos ejemplos

- **Cetuximab**

## 4.1 Indicaciones terapéuticas

Erbix en combinación con irinotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán.

Erbix en combinación con radioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

# Implicaciones del procedimiento actual

---

---

- Poca repercusión en el conocimiento científico
- Esperas innecesarias para pacientes en situaciones críticas
- Potencial de crear falsas expectativas al paciente

# Proyecto de Real Decreto

---

---

- Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos
- Reglamento 726/2004 del parlamento europeo y del consejo
- Experiencia acumulada



# Proyecto Real Decreto

## Acceso a medicamentos en investigación

- Fase de investigación: autorización individual
- Fase avanzada de investigación clínica: posibilidad de autorización por protocolo
  - Equidad en el acceso
  - Énfasis en recoger información de seguimiento, especialmente en los aspectos de seguridad

# Proyecto Real Decreto

Acceso a medicamentos disponibles en condiciones diferentes a las autorizadas

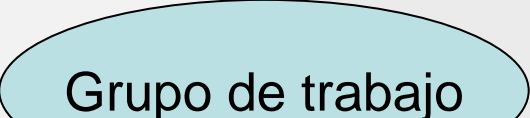
- Justificación clínica y datos científicos disponibles
- Colaboración de los comités farmacoterapéuticos
- Intervención por parte de la AEMPS
- Disponibilidad de los protocolos
- Prohibición de la promoción

# Proyecto Real Decreto

## Importación de medicamentos disponibles en otros países

- Elaboración de protocolos por parte de la agencia para agilizar autorizaciones
- Evitar confusión por parte de los profesionales sanitarios entre “medicamento extranjero” y “medicamento en fase de investigación” (armonización de procedimientos)

# Proyecto Real Decreto

- Mejora accesibilidad
- Recogida información relevante
- Uso “off-label” sujeto a base científica
- Agilidad del procedimiento
  - Informatización
  - Mejoras transmisión información seguridad
  - Revisión trámites importación
  - .... 

# Proyecto Real Decreto

---

---

- Problemas potenciales del uso compasivo a través de protocolo
  - Interferencia en las decisiones de financiación y fijación de precio
- Problemas potenciales del uso “off label”
  - Estímulo de usos no autorizados
  - Estímulo indirecto para investigación en poblaciones diana muy acotadas
  - Menor estímulo para la investigación y autorización de estos usos

# Investigación no comercial

4790

Jueves 1 febrero 2007

BOE

## MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

2196

*RESOLUCIÓN de 16 de enero de 2007, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se convocan ayudas del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud para la realización de proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos de uso humano, en el marco de Plan Nacional de I+D+I 2004-2007, durante*

En esta convocatoria se establecen seis áreas prioritarias de investigación en materias sobre las que tanto la legislación farmacéutica como la comunidad científica española y europea ha expresado la necesidad de impulsar su desarrollo. En particular, se pretende potenciar la investigación y el desarrollo de los medicamentos huérfanos y de los medicamentos para poblaciones especiales como la pediátrica, en línea con la Directiva comunitaria y la actual demanda social. Así mismo, se prioriza la investigación en medicamentos de alto interés sanitario «no comercial», a los que hace referencia el artículo 2.3. de la Ley 29 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos sanitarios, y que responden a las consideraciones generales establecidas en el artículo 2.1. de la Ley 29 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos sanitarios, en cuanto a los medicamentos huérfanos, en cuanto a su utilidad sanitaria y social para los pacientes.

20 M euros

550 solicitudes

98 proyectos  
financiados



### ACLARACIONES SOBRE LA CONVOCATORIA DE AYUDAS PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CARÁCTER NO COMERCIAL CON MEDICAMENTOS\*

Esta convocatoria de financiación pública se dirige específicamente a proyectos de investigación clínica con medicamentos promovidos por investigadores clínicos sin la participación de las compañías farmacéuticas y que estén encaminados a responder preguntas relevantes para la atención sanitaria.

## Algunas consideraciones sobre las ayudas a proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos de uso humano:

### La convocatoria:

1. Medicamentos huérfanos (Regl. CE 141/2000).
2. Medicamentos de alto interés sanitario “sin interés comercial” (Ley 29/2006).
3. Investigación clínica resistencias antibióticas.
4. Investigación clínica poblaciones especial (pediatría).
5. Investigación clínica, farmacoepidemiología y seguridad clínica de medicamentos en condiciones reales de uso.
6. Investigación clínica y estudios comparativos de medicamentos... “elevado impacto en SP y SNS” ... dirigidos a la mejora de la eficiencia.

# Algunos ejemplos de estudios financiados

- Estrategias terapéuticas en trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Ensayo clínico pragmático, paralelo, aleatorizado con evaluación enmascarada
- Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, paralelo, doble ciego, para evaluar eficacia-seguridad de alteplasa vs uroquinasa intrapleurales como tratamiento del derrame paraneumónico complicado complejo y empiema
- Nitratos nocturnos en la prevención del edema agudo de pulmón
- Uso racional de los tratamientos por inhibición de sustrato y enzimático sustitutivo en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1
- Ensayo de eficacia y seguridad de bevacizumab vs ranibizumab intraviteos para la degeneración macular



# ¿CÓMO TRASLADAR LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN INDEPENDIENTE AL ÁMBITO REGULADOR?



# An example

- Intracameral cefuroxime in prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery
- Randomised placebo-controlled multinational clinical study performed by the European Society of Cataract and Refractive Surgeons
- 13,698 patients included
- Intracameral cefuroxime reduced endophthalmitis risk by 5-fold
- ....but no MA request for such indication

# USO COMPASIVO

## ¿qué ocurre en Europa?

---

---

- Una encuesta reciente muestra lo siguiente:
  - El criterio de “uso compasivo” difiere entre los países: desde medicamentos en investigación hasta medicamentos no autorizados
  - Normalmente el acceso es a través de protocolo
  - Se recoge información sobre seguridad/informes anuales

# USO COMPASIVO

## ¿qué ocurre en Europa?

---

---

- Los países, en coordinación con la Agencia Europea, están trabajando con el fin de asegurar un acceso equitativo en Europa
  - ...protocolos comunes para el acceso de grupos de pacientes a medicamentos en fase avanzada del desarrollo clínico



European Medicines Agency  
*Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 19 July 2007  
Doc. Ref: EMEA/27170/2006

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**GUIDELINE ON COMPASSIONATE USE OF MEDICINAL PRODUCTS, PURSUANT TO  
ARTICLE 83 OF REGULATION (EC) No 726/2004**

<b>TRANSMISSION TO EUROPEAN COMMISSION</b>	26 January 2006
<b>TRANSMISSION TO CHMP</b>	20 February 2006
<b>ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION</b>	23 March 2006
<b>END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)</b>	1 July 2006
<b>ADOPTION BY CHMP AND TRANSMISSION TO THE EUROPEAN COMMISSION</b>	19 October 2006
<b>RELEASE FOR CONSULTATION TO THE NATIONAL COMPETENT AUTHORITIES</b>	6 February 2007
<b>ADOPTION BY CHMP AND IMPLEMENTATION</b>	19 July 2007

# “off label”

## ¿qué ocurre en Europa?

---

---

- no regulado, pero requisitos para determinar financiación pública
  - Francia, Alemania: protocolos por las agencias reguladoras
  - Holanda: financiado siempre que exista evidencia científica
  - Dinamarca: libertad de uso, pero responsabilidad recae en el médico

# “off label”

## ¿qué ocurre en EEUU?

---

---

- nuevas propuesta normas de publicidad, amplio debate en revistas científicas



# **GUIDANCE FOR INDUSTRY**

## **Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices**

### **DRAFT GUIDANCE**

**This guidance document is being distributed for comment purposes only**

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For single copies of this draft guidance, please contact: Office of Policy, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, rm. 14-101, HF-11, Rockville, MD 20857, (301) 827-3360.

For questions regarding this draft document, contact Jarilyn Dupont, Office of Policy, Food and Drug Administration, (301) 827-3360.

**U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration**

**February 2008**

— *AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS* —



# Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA

Randall S. Stafford, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 358:14 [www.NEJM.ORG](http://www.nejm.org) APRIL 3, 2008



# FDA Guidance on Off-Label Promotion and the State of the Literature From Sponsors

---

Bruce M. Psaty, MD, PhD

---

Wayne Ray, PhD

---

Are these proposed changes consistent with the FDA's mission of protecting the public health by ensuring the efficacy and safety of medications? Although peer-reviewed literature serves as the gold standard for evidence-based

(Reprinted) *JAMA*, April 23/30, 2008—Vol 299, No. 16 **1949**

# Situación actual del proyecto de Real Decreto

- Fase de consulta pública: CC.AA, sociedades científicas, industria farmacéutica, CGCOM, CGCOF, FEDER
- En proceso de valoración de los comentarios recibidos

El proceso actual vigente hasta aprobación del Real Decreto