

# USO DE MEDICAMENTOS FUERA DE INDICACION AUTORIZADA

## LEGISLACION DE COMUNIDADES AUTONOMAS



Encarnación Cruz Martos  
Subdirectora de C. de Farmacia y  
Productos Sanitarios  
Consejería de Sanidad  
Comunidad de Madrid

# INTRODUCCIÓN

- ¿Porqué un medicamento puede no estar indicado para una condición clínica?
  - Porque aunque haya evidencia de eficacia no se ha autorizado su uso para esa indicación (en trámite o no solicitada)
  - Porque se encuentra en la “zona gris de evidencia” y es difícil conseguir datos concluyentes (ej: enfermedades raras)
  - Porque no haya datos suficiente para garantizar su seguridad y eficacia o no es eficaz en la situación clínica.
- La utilización de medicamentos fuera de indicación es amplia en otros países (aproximadamente un 20%, llegando hasta un 50% en el caso de oncología).
- El uso de estos medicamentos fuera de indicación no siempre está basado en la evidencia científica (más de un 70% no tenían soporte de evidencia)

# LEGISLACION ESTATAL

## Situación previa al Real Decreto 1015/2009

- Procedimiento único para “uso compasivo” y uso “fuera de las condiciones autorizadas (off-label), enmarcado dentro del RD de ensayos clínicos
- Autorización por la AEM, individualizada en todos los casos
- Circunscritos al ámbito hospitalario



# LEGISLACION ESTATAL

- *Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.*
  - **Definición:**
    - Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas: el **uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica** autorizada.
  - **Justificación:**
    - algunas circunstancias en las que los **datos clínicos que avalan un determinado uso terapéutico** para un medicamento ya autorizado, no se encuentran recogidos en la ficha técnica del medicamento
    - existen condiciones de uso establecidas en la práctica clínica, pero no contempladas en la autorización del medicamento, a menudo **por ausencia de interés comercial**
  - Estos usos excepcionales de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas caen **dentro de la esfera de la práctica clínica**, y por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor

- *Requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas*
  - Carácter excepcional
  - Se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas
  - Se respetará el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario
  - Se anotará en la historia clínica
  - Se solicitará el consentimiento al paciente
- La AEMPS podrá emitir recomendaciones de uso en los siguientes supuestos
  - Cuando se prevea un riesgo
  - Medicamento de prescripción restringida (visados).
  - Medicamento de alto impacto asistencial

# LEGISLACION ESTATAL

- Se establecen obligaciones por parte de la Agencia, del médico prescriptor y del laboratorio fabricante. No se establecen de forma explícita actuaciones por parte de las CCAA.



Las Agencia tiene que establecer un sistema de intercambio de información con las CCAA



Sin embargo, tanto la asistencia prestada en los Centros Sanitarios como los costes derivados de la utilización de estos medicamentos son asumidos por las CCAA.

Laboratorio

Médico

Centro Sanitario

Comunidad Autónoma

Agencia Española del Medicamento

# PAPEL DE LAS ADMINISTRACIONES AUTONÓMICAS

- Necesidad de participar de las decisiones acerca de la utilización de estos fármacos, por varios motivos:
  - Porque el propio decreto establece de forma indirecta la necesidad de un sistema de información.
    - No podemos basarnos en un criterio apriorístico de excepcionalidad, sin tener un buen sistema de información, ya que una *"generalización del uso off label de medicamentos es la muerte del sistema regulatorio"*.
  - Porque es responsable de la asistencia sanitaria y del acceso equitativo a los recursos disponibles.
  - Porque la responsabilidad del uso de los medicamentos fuera de la indicación autorizada no debería recaer exclusivamente en el médico que la indica, cuando éste esta trabajando para una organización pública.
  - Porque la financiación de estos usos, debería de estar ligada a criterios explícitos y comunes.



# LEGISLACIÓN AUTONÓMICA

- Siete CCAA han establecido una norma propia para regular el uso fuera de indicación (total o parcialmente).
- Cuatro CCAA están en trámite de hacerlo.
- Contenido de estas normas define:
  - Ambito de aplicación
  - La necesidad de un informe médico y su amplitud
  - El model de consentimiento del paciente
  - El órgano responsable de la validación de la información
  - La necesidad o no de aprobación previa
  - La posibilidad de contar con evaluadores externos para determinadas situaciones
  - El ámbito de dispensación (en el caso de medicamentos de dispensación a través de receta)
  - El órgano responsable de mantener el sistema de información de uso

# SITUACION EN LAS CCAA

C. AUTONOMA	NORMA	PUBLICACION	AMBITO APLICACIÓN
NAVARRA	INSTRUCCIÓN 2/2009	dic-09	HOSPITAL Y PRIMARIA (RESIDENCIAS Y VISADO)
ARAGON	INSTRUCCIÓN 18 FEBRERO	feb-10	HOSPITAL Y PRIMARIA
LA RIOJA	INSTRUCCIÓN 2/2010	mar-10	HOSPITAL
CASTILLA LA MANCHA	NOTA INTERNA		
ANDALUCIA	RESOLUCION SC 0369/09	ago-09	HOSPITAL Y PRIMARIA
PAIS VASCO	EN TRAMITE		
VALENCIA	INSTRUCCIÓN (PENDIENTE DE ORDEN)	ago-09	HOSPITAL Y PRIMARIA
EXTREMADURA	EN TRAMITE		
CATALUÑA	EN TRAMITE		
MADRID	EN TRAMITE		
GALICIA	INSTRUCCIÓN (INMUNOSUPRESORES)		

# SITUACION EN LAS CCAA

C. AUTONOMA	INFORME MÉDICO	CONSENTIMIENTO INF	VALIDACIÓN	APROBACIÓN PREVIA
NAVARRA	JUSTIFICACION AUSENCIA DE ALTERNATIVAS, BIBLIOGRAFIA	ESCRITO (MODELO)		DIRECCION CENTRO
ARAGON	JUSTIFICACIÓN, BIBLIOGRAFIA, PARAMETROS DE EVALUACIÓN, PERIODICIDAD DE SEGUIMIENTO	ESCRITO	SERVICIO DE FARMACIA	DIRECCION CENTRO
LA RIOJA	JUSTIFICACION AUSENCIA DE ALTERNATIVAS, BIBLIOGRAFIA	ESCRITO (INCORPORA POSIBILIDAD DE SOLICITUD DENEGADA)	COMISION DE FARMACIA Y TERAPEUTICA	DIRECCION CENTRO
ANDALUCIA	SOLO ESPECIALISTAS HOSPITALARIOS. JUSTIFICACIÓN, BIBLIOGRAFIA			DIRECCION GERENCIA SAS
VALENCIA	JUSTIFICACIÓN AUSENCIA ALTERNATIVAS, BIBLIOGRAFIA	ESCRITO	SERVICIO DE FARMACIA	

# SITUACION EN LAS CCAA

C. AUTONOMA	EVALUADOR EXTERNO	DISPENSACION SI VISADO	REMISION DE INFORMACION DE USO	OBSERVACIONES
ARAGON	SI (COMITÉ EVALUACION MEDICAMENTOS) SI POSIBLE SITUACION DE DESIGUALDAD EN EL ACCESO O IMPACTO ECONÓMICO RELEVANTE	HOSPITAL	SI, SERVICIO DE FARMACIA RESPONSABLE MANTENIMIENTO SISTEMA DE INFORMACIÓN. DESDE ALLÍ SE REMITE A LA GERENCIA DEL CENTRO Y DESDE ESTA A SERVICIOS CENTRALES	EXISTE UN PROCEDIMIENTO DE URGENCIA SIN VALIDACION
LA RIOJA		HOSPITAL	SI, SERVICIO DE FARMACIA RESPONSABLE MANTENIMIENTO SISTEMA DE INFORMACIÓN. DESDE ALLÍ SE REMITE A LA COMISION DE FARMACIA, GERENCIA DEL CENTRO Y DESDE ESTA A AEM	
CASTILLA LA MANCHA		HOSPITAL		
ANDALUCIA	COMISION ASESORA DE ARMONIZACIÓN	OFICINA DE FARMACIA	SI, SERVICIOS CENTRALES	EXISTE UN PROCEDIMIENTO DE URGENCIA SIN VALIDACION
VALENCIA			SI, COMISION DE FARMACIA Y DE USO RACIONAL	PREVISTO UN SISTEMA AUTOMATIZADO DE INFORMACION

# SITUACION EN LA CAM

- Publicación del Real Decreto
- Antecedentes previos: Protocolo centralizado de uso fuera de indicación. Algunos problemas con inmunosupresores de dispensación con receta.
- ¿En que situación se encuentra la C. Madrid?
  - Cuantos pacientes afectados
  - Cuantos medicamentos
  - ¿Qué indicaciones?
  - ¿Hay protocolos de Centros Aprobados?
- Solicitud de información a la AEM y a los 33 hospitales públicos de la CCAA.
  - No coincidencia de la información
  - Información poco desglosada



## SITUACION MEDICAMENTOS FUERA INDICACIÓN EN COMUNIDAD MADRID (2008): N° PACIENTES EN CADA PRINCIPIO ACTIVO

PRINCIPIO ACTIVO	Total	%
MISOPROSTOL	1355	20,8%
BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO	954	14,6%
BOTULÍNICA, TOXINA	313	4,8%
RITUXIMAB	193	3,0%
MICOFENOLATO MOFETILO	168	2,6%
VALGANCICLOVIR	129	2,0%
BEVACIZUMAB	111	1,7%
SILDENAFILO	107	1,6%
CLOPIDOGREL	90	1,4%
EPTACOG ALFA (ACTIVADO)	86	1,3%
ERITROPOYETINA	84	1,3%
TACROLIMUS	81	1,2%
CAPECITABINA	80	1,2%
ETIODOL	76	1,2%
OXALIPLATINO	76	1,2%
TALIDOMIDA	70	1,1%
INMUNOGLOBULINAS HUMANAS NORMALES PARA ADM. INTRAVASCULAR	68	1,0%
DARBEPOETINA ALFA	64	1,0%
EVEROLIMUS	60	0,9%
SORAFENIB	59	0,9%
MITOMICINA	58	0,9%
LAPATINIB	55	0,8%
MICOFENOLATO SÓDICO	50	0,8%
ADALIMUMAB	49	0,8%
ERLOTINIB	48	0,7%
INFLIXIMAB	43	0,7%
CETUXIMAB	41	0,6%
CICLOSPORINA	38	0,6%
GENTUZUMAB OZOGAMICINA	38	0,6%
LENALIDOMIDE	36	0,6%

6.523  
pacientes

365  
fármacos

Aprox 1.500  
indicaciones  
diferentes

## DISTRIBUCIÓN DESIGUAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID (EJEMPLOS). O

PRINCIPIO ACTIVO	HOSPITAL 1	HOSPITAL 2	HOSPITAL 3	HOSPITAL 4	HOSPITAL 5	HOSPITAL 6
MISOPROSTOL		579				1355
BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO	4			499	152	954
BOTULÍNICA, TOXINA	15	7		11	58	313
RITUXIMAB	10	50	26	21	12	193
MICOFENOLATO MOFETILO	16	9	40		16	168
VALGANCICLOVIR		22		45	10	129
BEVACIZUMAB	12	6	32	12	16	111
SILDENAFILO	6	67	2	10	18	107
CLOPIDOGREL		9	63		2	90
EPTACOG ALFA (ACTIVADO)		83			1	86
ERITROPOYETINA		15			15	84
TACROLIMUS	5	3		37	9	81
CAPECITABINA	8		18	3	9	80
ETIODOL		17			46	76
OXALIPLATINO		13	27		15	76
TALIDOMIDA		18	22	6	4	70
INMUNOGLOBULINAS HUMANAS NORMALES PARA ADM. INTRAVASCULAR	2	49				68
DARBEPOETINA ALFA		30			14	64



# Indicaciones más frecuentes 2008

FÁRMACO	INDICACIÓN	Nº pac
MISOPROSTOL	ABORTO DIFERIDO, LEGRADO EVACUADOR, INDICACION GINECOLÓGICA, LEGRADO, ABORTO	1.186
BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO	EDEMA MACULAR, EDEMA DIABÉTICO, DMAE	560
BOTULÍNICA, TOXINA	HIPERHIDROSIS PALMAR	95
EPTACOG ALFA (ACTIVADO)	COAGULOPATÍA CON HEMORRAGIA INCOHERCIBLE	83
SILDENAFILO	HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A CARDIOPATÍA. INFANTIL	66
CLOPIDOGREL	CARDIOPATÍA ISQUÉMICA, STENT	63
BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO	VARIOS DISTINTOS DMAE	54
BOTULÍNICA, TOXINA	SINDROME DOLOR MIOFASCIAL	51
MITOMICINA	GLAUCOMA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA O REFRACTARIO	49
ETIODOL	HEPATOCARCINOMA	46
MICOFENOLATO MOFETILO	GLOMERULONEFRITIS	40
MICOFENOLATO SÓDICO	NEFROPATÍA LÚPICA	32
BEVACIZUMAB	CA RECTO Y OVARIO	32
TACROLIMUS	TX HEPÁTICO	31
VALGANCICLOVIR	TX HEPÁTICO	31
LOPINAVER/R	MONOTERAPIA EN PAC VIH+	30
OXALIPLATINO	CA PANCREAS Y OVARIO	27
RITUXIMAB	PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA-TRASPLANTE RENAL-NEFRITIS LUPICA	26
EVEROLIMUS	TRASPLANTE HEPÁTICO	25
TALIDOMIDA	MIELOMA MÚLTIPLE	22
DILTIAZEM TOPICO	FISURA ANAL CRÓNICA	22
VALGANCICLOVIR	TRASPLANTE PULMONAR	20



# SITUACION EN LA CAM

- ❑ Elevado número de pacientes afectados (muchos de ellos sin identificar).
- ❑ Multitud de patologías para los que se estaban utilizando (más de mil de combinaciones fármaco situación clínica)
- ❑ Muy pocos protocolos de centro aprobados o en trámite de aprobación
- ❑ Situación desigual en la aprobación de uso de medicamentos fuera de indicación en distintos hospitales.
- ❑ Trabajo de análisis y protocolización que se realiza en varios hospitales de forma simultánea.

Regulación de los usos fuera de indicación autorizada

Un sistema de información y análisis en soporte web que permita:

Compartir:

El trabajo de análisis realizado por los distintos hospitales.

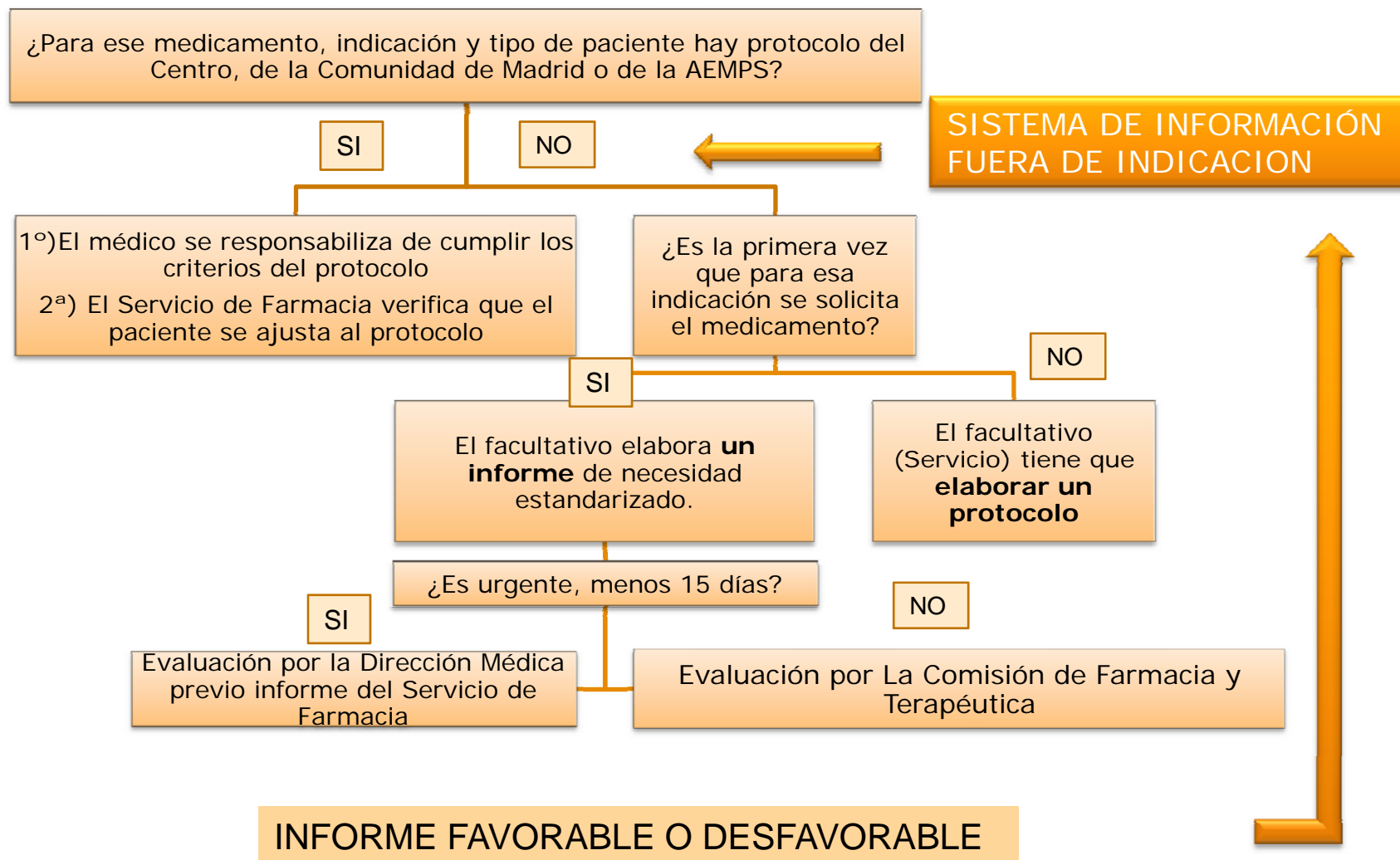
El resultado de las evaluaciones (fármaco + indicación)

Difundir los protocolos de uso establecidos

Priorizar los protocolos a desarrollar de forma centralizada

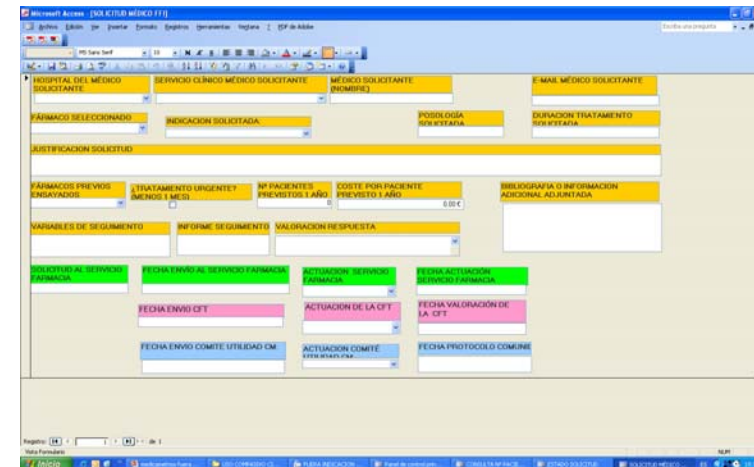
Homogeneizar el acceso a medicamentos fuera de indicación

# Paciente susceptible de uso fuera de indicación.



# ACTUACIONES REALIZADAS

- Implementación en el espacio intranet "Saluda" de la Consejería de una página de Farmacia desde la que se puede soportar el sistema de información.
- La página está creada con un sistema "Share-point" que permite la creación de bases de datos y la gestión de estadística. Se está diseñando un modelo de comunicación con los centros asistenciales.
- Creación de un Comité de Utilidad de Medicamentos en AP y Hospitales una de cuyas funciones es aprobar protocolos de uso comunes para indicaciones fuera de ficha técnica para todos los Centros



# UN DECRETO CON CLAROSCUROS

Facilita la utilización de medicamentos fuera de ficha técnica en los cuales exista una evidencia suficiente de eficacia y seguridad

Puede ocasionar, si no existe mecanismo suficientes de control, un uso creciente de medicamentos fuera de ficha técnica sin el suficiente aval científico que origine una disminución de la calidad de asistencia farmacoterapéutica al paciente



Necesidad de colaboración entre administraciones sanitarias y centros asistenciales para adecuar su uso

**Importante papel de los Servicios de Farmacia y las Comisiones de Farmacia**