

**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, et al. Off-label prescription of drugs at hospital. Farm Hosp. 2016;40(2):63-78.
- Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, et al. Prescripción hospitalaria de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica. Farm Hosp. 2016;40(2):63-78.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

**Off-label prescription of drugs at hospital****Prescripción hospitalaria de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica**

Vicente Arocas Casañ<sup>1</sup>, Jaime Mateo Carmona<sup>1</sup>, Olga García Molina<sup>1</sup>,  
M.<sup>a</sup> Ángeles Fernández de Palencia Espinosa<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup> José Blázquez Álvarez<sup>1</sup>,  
M.<sup>a</sup> Amelia de la Rubia Nieto<sup>1</sup> and Jesús del Río García<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Unit, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. <sup>2</sup>Pharmacology Section, Universidad de Murcia.

**Abstract**

**Objectives:** To develop a procedure for management of off-label medications, and to analyze the treatments, indications, and hospital units which will request them more frequently, as well as which variables will have an impact on the authorization decision, and its economic impact.

**Methods:** A procedure was designed where clinicians would complete request forms and the Hospital Unit would prepare reports assessing their efficacy, safety, convenience, and cost. The request forms for the past five years were analyzed.

**Results:** A total of 834 applications were received, and 88.1% of these were accepted. The authorization rates were higher for Paediatric Units (95.7% vs. 86.6%;  $p < 0.05$ ). The reasons for considering prescriptions as off-label were: different indication (73.2%), different combination (10.2%), different line of treatment (8.6%) and different age (8%). A 73.4% of requests were for antineoplastic drugs, and the most frequently prescribed were rituximab (120) and bevacizumab (103). The quality of evidence supporting the prescriptions was moderate-low, though no direct relationship with the likelihood of approval was demonstrated ( $p = 0.413$ ). The cost of the approved medications was 8,567,537 €, and the theoretical savings for those drugs rejected was of 2,268,642 €. There was a statistically significant decrease in the authorization rate ( $p < 0.05$ , Student's t test) when spending increased.

**Conclusions:** The responsibility for assessing off-label prescriptions has fallen on the Pharmacy Unit. It has not been demonstrated that the quality of evidence represents a decisive variable for approval of treatment; on the other hand, age and cost have demonstrated a significant impact.

**Resumen**

**Objetivos:** Desarrollar un proceso de gestión de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica y analizar los tratamientos, indicaciones y unidades clínicas que los solicitan, qué variables influyen en la decisión de autorización y su impacto económico.

**Métodos:** Se diseñó un procedimiento según el cual los clínicos cumplimentarían las solicitudes, el Servicio de Farmacia redactaría los informes valorando su eficacia, seguridad, conveniencia y coste, y la dirección médica tomaría la decisión de aceptar o no su uso. Se analizaron las solicitudes de los últimos cinco años.

**Resultados:** Se recibieron 834 solicitudes, autorizándose el 88,1%. Las tasas de autorización fueron mayores para los Servicios Pediátricos (95,7% frente a 86,6%;  $p < 0,05$ ). Las razones por las que las prescripciones se consideraron fuera de ficha técnica fueron: diferente indicación (73,2%), combinación diferente (10,2%), línea diferente (8,6%) y edad diferente (8%). El 73,4% de las solicitudes fueron de antineoplásicos, siendo rituximab (120) y bevacizumab (103) los más prescritos. La calidad de la evidencia que avalaba las prescripciones fue moderada-baja, aunque sin demostrar relación directa con la probabilidad de aprobación ( $p = 0,413$ ). El coste de los medicamentos aprobados fue de 8.567.537 € y el ahorro teórico de los denegados 2.268.642 €. El porcentaje de autorización disminuyó según aumentó el gasto de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ , test t de Student).

**Conclusiones:** La responsabilidad de evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica ha recaído en los Servicios de Farmacia. La calidad de la evidencia no ha demostrado ser una variable decisiva para la aprobación de los tratamientos. En cambio, la edad y el coste sí que han demostrado influir significativamente.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicentearocas@hotmail.com (Vicente Arocas Casañ).

Recibido el 14 de mayo de 2015; aceptado el 9 de diciembre de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9268



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
Creative Commons Attribution 4.0.

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

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

**KEYWORDS**

Off-Label Use; Medication prescriptions; Compassionate Use Trials

Farm Hosp. 2016;40(2):63-78

## Contribution to scientific literature

This is the most complete series on off-label prescription of drugs. Unlike other previous publications, all age groups and medical specialties have been included.

Our experience can encourage a higher number of Pharmacy Units to get involved in processes targeted to drive pharmacotherapy based on evidence, as suggested by Initiative 2020 from the Spanish Society of Hospital Pharmacy.

## Introduction

Royal Decree 1015/2009, dated June, 19th, which regulates medication availability under special situations, establishes the access in Spain to off-label medications<sup>1</sup>.

Off-label use occurs in all medical specialties, but it is more frequent in those with a lower likelihood of patient inclusion in clinical trials (Paediatrics, Psychiatry, Obstetrics-Gynaecology)<sup>2,3</sup>. In an American study, 21% of the prescriptions for the 160 most widely used medications were off-label<sup>4</sup>. In Paediatrics, this has been observed in up to 80%<sup>5,6</sup> of cases, in Oncology, in up to 50%<sup>7-11</sup>, and in Psychiatry, in up to 76%<sup>12,13</sup>. The majority presented little or no scientific evidence to support them<sup>14</sup>. There are few studies in Spain, and 22.3% off-label prescriptions have been observed in a recent publication<sup>15</sup>.

Until the approval of RD 1015/2009, the procedure to use off-label medications was clear and uniform; the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices was responsible for authorizing the use of medications for Compassionate Use<sup>16-18</sup>.

Since the enforcement of RD 1015/2009, this responsibility has been transferred to the equivalent committees or bodies in each autonomous community, and the adaptation process initiated has led to the loss of this uniformity<sup>19,20</sup>.

In our community, until 2013 there was no regional committee that could take responsibility for this new situation; therefore, each hospital had to design their own procedure of action<sup>21</sup>.

The **main objective** of this Project was to develop a procedure for management of medications prescribed off-label in the hospital setting, in order to adapt to RD 1015/2009 and, at the same time, to meet the Objective 2.3 from Initiative 2020 of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH): *The Pharmacy Unit will be actively involved in programs with the objective of treating patients with pharmacotherapy based on evidence*<sup>22</sup>.

**PALABRAS CLAVE**

Usos fuera de lo indicado; Prescripciones de medicamentos; Ensayos de uso compasivo

Farm Hosp. 2016;40(2):63-78

As **secondary objectives**, first we intended to analyze which the most common treatments and indications were, and the clinical units which requested them more frequently; secondly, to research which variables of patients or treatments had an impact on the decision of authorization for a drug; and finally, which was the economic impact of the authorized drugs, and the theoretical spending represented by the use of the rejected drugs.

## Methods

In order to adapt to RD 1015/2009, a Standard Operating Procedure (SOP) was designed, based on the one designed by the GENESIS Group (Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs) from the SEFH<sup>23</sup>. This SOP was approved by the Pharmacy & Therapeutics Committee (PTC) and Medical Management of the hospital, which accepted the responsibility for authorizing treatments, with technical support by the Area of Medication and Selection of Drugs (AMSD) from the Pharmacy Unit.

According to this SOP, the clinician should complete a request form with identity data, previous treatments, alternative treatments, and reasons justifying the requested treatment, attaching any bibliographic references available.

The AMSD would have seven days to prepare an evaluation report, with a study of the efficacy, safety, convenience and cost of the treatment requested and its alternative options, according to the specific situation of the patient, with a proposal for approval or rejection by the Hospital Management.

This analysis includes the individualized requests received during the past five years, from October, 1st, 2009 until September, 30th, 2014, both for hospitalized patients and outpatients.

The study did not include those treatments subject to off-label protocols from the time of their approval by the hospital PTC, as well as individualized off-label treatments from the time of receiving the indication by Regulatory Agencies. The request forms received were reviewed for this analysis, as well as the individualized evaluation reports prepared by the AMSD of the Pharmacy Unit, and the clinical records whenever it was necessary.

The authorization rate of treatments was considered as the primary variable, and was analyzed based on patients' demographic data (age and gender), the requesting clinical department, the drug or combination

of drugs, the indication for which the treatment was requested, the reason to consider treatment as off-label, the evidence regarding efficacy and safety available at the time of writing the report, and the cost of treatment.

The causes for treatments to be considered off-label were divided into four groups:

1. **Indication not approved at the Product Specifications (PS).** When the specific condition requested did not coincide with the one described in the PS.
2. **Indication not approved for the patient's age.** When the patient did not fall into the specific age group targeted by the treatment, according to the indication described in the PS, or when this age group had been explicitly excluded.
3. **Indication for a line of treatment different to the one approved in the PS.** When a specific line of treatment was stated in the PS, which did not coincide with the line requested.
4. **Prescription within a combination of drugs different to the one approved in the PS.** When a specific combination of drugs was stated in the PS, which did not coincide with the one requested.

Evidence was classified according to the GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), into High, Moderate, Low, and Very Low Evidence<sup>24</sup>.

- **High Evidence:** meta-analysis, randomized clinical trial, systematic review of randomized clinical trials.
- **Moderate Evidence:** controlled clinical trials well designed but not randomized, randomized clinical trials in another line of treatment which could be extrapolated, randomized clinical trials in another population which could be extrapolated, studies of cohorts or cases and high quality controls and multicenter.
- **Low Evidence:** studies of cohorts or cases and controls, multiple series compared over time.
- **Very Low Evidence:** series of cases, experts' opinion.

In order to calculate the cost, the duration of treatment was considered according to the studies available and the cost of acquisition by the hospital. For durations over 12 months, the estimation was exclusively for the cost of the first year. The real price of acquisition by the hospital (selling price – discounts + VAT) was used for calculation. Other direct medical costs associated were not quantified, such as administrative costs, and hospital stays; indirect costs were not quantified either, though all of these were taken into account in a qualitative manner for decision making.

The SPSS Program for Windows, version 19.0, was used for data analysis. The statistical relationship between scientific evidence and the decision by the Hospital Medical Management, and the relationship between the authorization rate between clinical units for adults and paediatrics, were calculated through  $\chi^2$ 's Test<sup>2</sup>. The relationship between cost and Hospital Medical Man-

agement decisions was calculated through Student's t test. The statistically significant value was  $p < 0.05$ , and the Bonferroni Correction was used to adjust the alpha level, preventing false positive results. For this aim,  $p < 0.05/\text{number of comparisons}$  was taken as statistically significant.

## Results

The SOP designed was widely followed at hospital, and 834 individualized requests for off-label treatments were received during the period of the study. Out of these, 88.1% were authorized. 51.3% of them were for male patients. The median age of patients was 50 years (Table 1).

Regarding the reason that led to the treatment being considered off-label, the majority of requests (73.2%) were due to indication not approved in the PS, and 87.5% of these were authorized. When the request was conducted because the age of the patient was different to the one in the Product Specifications (8% of requests), 100% of requests were authorized. The lowest rate of authorizations was for those requests for treatment in a different line to the one authorized (8.6% of requests, and 75% of authorizations) (Table 2).

Regarding the level of evidence available at the time of the request, Table 3 sums up its distribution. The levels of evidence were compared regarding the decisions for authorization or rejection, and no significant differences were observed ( $p = 0.413$ , chi-squared test<sup>2</sup>).

The distribution of medications requested was conducted according to the ATC classification (Table 4). It was observed that the most requested group of medications were antineoplastic, with 73.4% (612). The drugs with the highest number of requests were: rituximab (120), bevacizumab (103), and bendamustine (65) (Figure 1).

The most repeated indications were glioma (72), B cell lymphoma (46) and epithelial ovarian cancer (33). The most frequent indications appear on Table 5, with their respective decision by the Medical Management.

83% of the requests came from clinical units for adults, and 17% from Paediatrics. The distribution of requests in terms of clinical units appears on Tables 6 and 7.

The authorization rate for requests in the paediatric units (95.7%) was higher than in the units for adults (86.6%) ( $p < 0.05$ , chi-squared test<sup>2</sup>).

The theoretical cost represented by the approved medications was calculated, and it reached a total amount of 8,567,537 €. The total expense in Pharmacy during the period of the study (October, 2009 to September, 2014) added up to 250,702,423 €. Therefore, the expense in off-label drugs represented 3.42% of the total expense in Pharmacy. The median cost per patient was 8,544 € [1,970, 16,101]. It was observed that treatments with costs between 0 and 1,000 € were authorized in 96.8%

**Table 1.** Characteristics of requests

Age	Median	[P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ]	Range
	50 years	[29.63]	1 day to 89 years
Gender		n	%
	Male	428	51.3%
	Female	406	48.7%
Population		n	%
	Adult	679	81.4%
	Children	155	18.6%
Requests		n	%
	2009 <sup>†</sup>	39	4.7%
	2010	144	17.3%
	2011	173	20.7%
	2012	156	18.7%
	2013	177	21.2%
	2014 <sup>‡</sup>	145	17.4%
	Total	834	100%
Clinical Units		n	%
Adult	Oncology	314	45.4%
	Hematology	122	17.6%
	Rheumatology	58	8.4%
	Nephrology	29	4.2%
	Neurology	25	3.6%
	Other	144	20.8%
	Total	692	100,0%
Paediatric*	Paediatric Oncology	68	47.9%
	Paediatric Rheumatology	18	12.7%
	Paediatric ICU	14	9.9%
	Paediatric Cardiology	14	9.9%
	Paediatric Neurology	7	4.9%
	Other	21	14.7%
	Total	142	100.0%

<sup>†</sup>Since October, 1st.

<sup>‡</sup>Until September, 30th.

\*Some children were managed by Adult Clinical Units.

**Table 2.** Distribution of the different types of Off-Label Prescriptions (OLPs) according to the decision by the Hospital Medical Management

Types of OLP	n	%	Authorized	%	Rejected	%
Indication	610	73.2%	534	87.5%	76	12.5%
Combination	85	10.2%	80	94.1%	5	5.9%
Line	72	8.6%	54	75%	18	25%
Age	67	8.0%	67	100.0%	0	0.0%

(123) of cases, while those with costs between 50,000 and 100,000 € were only authorized in 50% of cases (12) (Table 8).

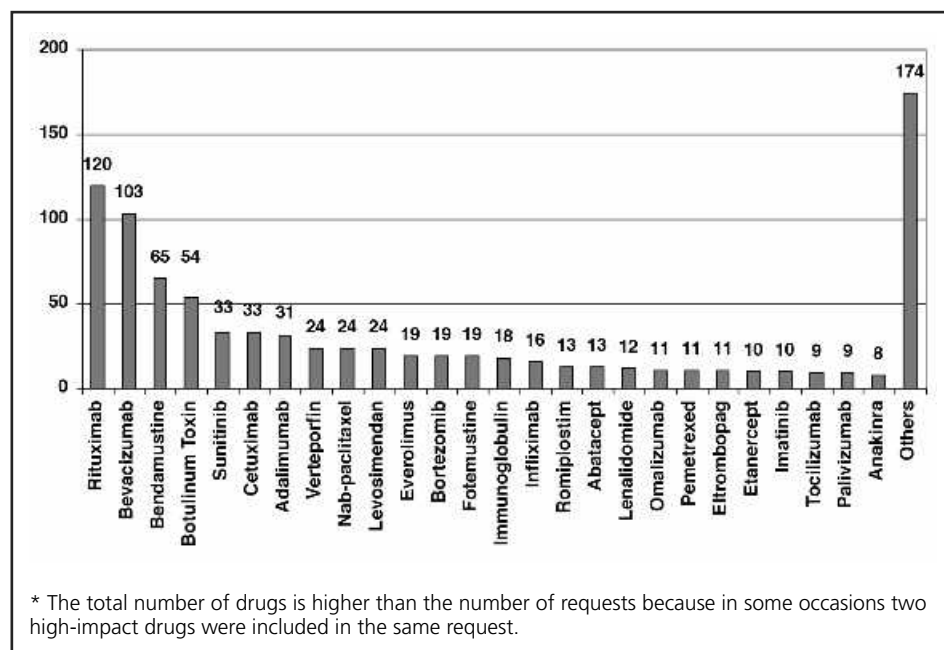
The authorization rate decreased as the spending range increased, in a statistically significant way ( $p < 0.05$ , Student's *t*).

**Table 3.** Distribution of requests according to the evidence available and the decision by the Hospital Medical Management

Evidence available	n	%	Authorized	%	Rejected	%
High evidence	92	11%	77	83.7%	15	16.3%
Moderate evidence	458	54.9%	410	89.5%	48	10.5%
Low evidence	20	2.4%	17	85.0%	3	15.0%
Very low evidence	264	31.7%	231	87.5%	33	12.5%
Total	834	100.0%	735	88.1%	99	11.9%

**Table 4.** Distribution of medications according to the ATC Classification and the decision by the Hospital Medical Management

ATC Classification	n	%	Authorized	%	Rejected	%
B: blood	18	2.2%	12	66.6%	6	33.3%
C: cardiovascular	32	3.8%	32	100.0%	0	0%
H: hormones	10	1.2%	10	100.0%	0	0%
J: anti-infective	44	5.3%	43	97.7%	1	2.3%
L: anti-neoplastic	612	73.4%	531	86.8%	81	13.2%
M: musculoskeletal system	62	7.4%	60	96.8%	2	3.2%
N: nervous system	5	0.6%	4	80.0%	1	20.0%
R: respiratory	11	1.3%	7	63.6%	4	36.4%
S: sense organs	24	2.9%	21	87.5%	3	12.5%
V: various	16	1.9%	15	93.7%	1	6.3%



**Figure 1.** Drugs with the highest number of requests. \*

The rejected treatments, in case they had been approved, would have caused an expense of 2,268,642 €, with a median cost per patient of 14,010 € [4,684, 35,935]. This would have represented the 0.90% of the amount spent in medications during that period.

### Discussion

We believe this is the largest and most complete study conducted since the change of legislation approved in September, 2009. It covers a period of five years, and

**Table 5.** Most frequent indications. according to the decision by the Hospital Medical Management

Indications	n	%	Authorized	%	Rejected	%
Gliomas	72	8.6%	70	97.2%	2	2.7%
B Cell Lymphoma	46	5.5%	42	91.3%	4	8.7%
Epthelial Ovarian Cancer	32	3.8%	28	84.8%	5	15.2%
Breast Cancer	31	3.7%	22	71%	9	29%
Head and Neck Cancer	28	3.3%	27	96.4%	1	3.6%
Pancreatic Adenocarcinoma	25	3.0%	21	84%	4	16%
Acute Humoral Rejection	23	2.7%	22	95.7%	1	4.3%
Graft-versus-host Disease	19	2.3%	18	94.7%	1	5.3%
Central Serous Choroidopathy	16	1.9%	13	81.2%	3	18.8%
Cardiac Surgery	14	1.7%	14	100%	0	0%
Optic Neuromyelitis	14	1.7%	14	100%	0	0%
Hypersalivation	14	1.7%	14	100%	0	0%
Chronic Lymphoid Leukemia	14	1.7%	13	92.9%	1	7.1%
Uveitis	13	1.6%	13	100%	0	0%
Neuralgia	12	1.4%	12	100%	0	0%
Thyroid Papillary Carcinoma	11	1.3%	9	81.8%	2	18.2%

**Table 6.** Distribution of Adult Clinical Units regarding the decision by the Hospital Medical Management

Clinical unit	Total		Authorized		Rejected	
	n	%	n	%	n	%
Oncology	314	45.4%	263	83.8%	51	16.2%
Hematology	122	17.6%	104	85.2%	18	14.8%
Rheumatology	58	8.4%	51	87.9%	7	12.1%
Ophthalmology	32	4.6%	29	90.6%	3	9.4%
Nephrology	29	4.2%	28	96.5%	1	3.5%
Neurology	25	3.6%	24	96.0%	1	4.0%
ENT	20	2.9%	20	100.0%	0	0.0%
Gastroenterology	14	2.0%	14	100.0%	0	0.0%
Pain Unit	12	1.7%	12	100.0%	0	0.0%
Urology	9	1.3%	9	100.0%	0	0.0%
Others	57	8.2%	45	78.9%	12	21.1%
Total	692	100%	599	86.6%	93	13.4%

includes information from over 800 requests for treatments prescribed off-label.

In our country, there are few studies about off-label use of medications<sup>15,25</sup>. There are descriptive studies about the authorization rates for off-label medications in hospital, but with a low number of requests studied. Our authorization rates are higher than those described by Pérez-Moreno in the *Hospital Virgen del Rocío* (88.1% vs. 60.8%), though in that case the duration of the study was under 2 years, and only included 51 requests. Regarding the clinical units which present more requests, the results are similar: onco-haematological units in both studies<sup>20</sup>.

Though various studies have been published in other countries, these don't consider the Spanish legislation<sup>4</sup>. In other occasions, studies have collected partial aspects of therapy, such as oncological treatments<sup>26</sup>, treatments in the paediatric population<sup>27,28</sup> or only some groups of drugs<sup>29,30</sup>. Our study includes all medical specialties and population groups seen in a third-level university hospital.

Regardless of the high number of requests processed during this period, this procedure could only be applied to those medications which present a higher level of control by the Hospital Pharmacy: medications with restricted use, cytostatics with high economic impact,

**Table 7.** Distribution of Paediatric Clinical Units regarding the decision by the Hospital Medical Management

Clinical unit	Total		Authorized		Rejected	
	n	%	n	%	n	%
Paediatric Oncology	68	4.9%	67	98.5%	1	1.5%
Paediatric Rheumatology	18	12.7%	15	83.3%	3	16.6%
Paediatric ICU	14	9.9%	14	100.0%	0	0.0%
Paediatric Oncology	14	9.9%	14	100.0%	0	0.0%
Paediatric Neurology	7	4.9%	7	100.0%	0	0.0%
Paediatric Gastroenterology	7	4.9%	6	85.7%	1	14.3%
Newborn ICU	6	4.2%	6	100.0%	0	0.0%
School children	3	2.1%	3	100.0%	0	0.0%
Paediatric Endocrinology	2	1.4%	2	100.0%	0	0.0%
Isolated	2	1.4%	1	50.0%	1	50.0%
Paediatric Genetics	1	0.7%	1	100.0%	0	0.0%
Total	142	100%	136	95.7%	6	4.2%

**Table 8.** Individual requests according to the Medical Decision and cost

Costs	Decision	n	%
From 0 to 1,000 €		127	15.2%
	Authorized	123	96.8%
	Rejected	4	3.2%
From 1,000 to 10,000 €		320	38.4%
	Authorized	285	89.1%
	Rejected	35	10.9%
From 10,000 to 50,000 €		363	43.5%
	Authorized	315	86.8%
	Rejected	48	13.2%
From 50,000 to 100,000 €		24	2.9%
	Authorized	12	50.0%
	Rejected	12	50.0%

medications dispensed to outpatients, and drugs not included in the Hospital Formulary. This is a major limitation, because for example, there is published evidence that prescription in Paediatrics is mostly conducted off-label<sup>6,31</sup>. We find another example in the prescription of chemotherapy treatments, because according to the American Society of Cancer, almost half of the prescriptions for cytostatic medications are not written according to their PS<sup>10</sup>.

Against what could be expected, our study does not demonstrate a direct relationship between the quality of the evidence published and the likelihood of approval for a medication. We can find a reasonable explanation for this in the fact that, even though a treatment might be supported by major studies, there are often other treatments with the same evidence of efficacy and safety at a

lower cost. In other cases, on the contrary, even though there was little evidence, the lack of other therapeutic alternatives led to the approval of treatments supported only by a reduced series of cases, or even by isolated cases. On the other hand, for some indications, such as hyperactive bladder, all treatments requested were authorized, because there was solid evidence available. In other cases, the need to initiate treatment as soon as possible, due to the severity of the clinical condition, led to the urgent approval of all cases (optic neuromyelitis, acute humoral rejection).

On the other hand, it has been demonstrated that cost has a direct relationship with likelihood of approval. This relationship appears logical, because at a higher cost, there is a higher likelihood that the incremental cost-efficacy will be above the commonly accepted thresholds.

Another variable which has demonstrated high impact upon the decision by the Medical Management is the fact that the cause for the treatment to be considered off-label was the age of the patient. Typically, clinical trials will be conducted mostly with adult patients. Therefore, some treatments with a high experience of use in adults have no approved indication for the paediatric population. In our series, all treatments of this type were approved, regardless of the quality of evidence available in the paediatric population. On the other hand, this massive approval of treatments did not represent a major economic impact, because even though the number of requests added up to 8.0% of the total, the cost was limited to 254,870 €, a 2.97% of the theoretical amount for the authorized treatments.

On the contrary, when the cause for the drug to be considered off-label was its use in a different line than the one approved, the rate of rejections was significantly higher than for the rest of scenarios. The high number of

treatments for breast cancer rejected stands out; in the majority of cases, this is due to the availability of other treatments which are more cost-effective and have their indication approved in the product specifications.

Another problem we found was the classification of the available evidence. The fact of not having the approved indication presents a direct relationship with the lack of well-designed studies supporting the efficacy and safety of a treatment. The lack of large randomized studies was a regular constant. Finally we decided to use the GRADE<sup>23</sup> system, because we considered that it was the most adequate to fit our needs.

Besides, evidence was changeable, because during the period of five years covered by our analysis, new evidence kept constantly appearing. Some treatments that had been initially processed as off-label finally received the approval of their indication by the EMA. This was the case, for example, with everolimus for breast cancer, with botulinum toxin for urinary incontinence, or with bevacizumab for ovarian cancer.

There have also been other variables difficult to control, which had an impact and were not recorded in this study, such as the availability of therapeutic alternative options for the treatment requested, clinical situation of the patient, pressure by relatives, insistence by the prescribing physician, urgency of treatments, etc.

Though it was intended that the procedure of preparation of Therapeutic Use Reports was as homogeneous and reproducible as possible, the personal variability of the authors of each of these reports must be taken into account. All resident pharmacist on rotation in the AMSD from October, 2009 to September, 2014 have participated in these reporting. Even though all reports were reviewed by the pharmacist responsible for the area before being submitted to the Medical Management, the fact that they were written by many different authors might have had an impact on their homogeneity.

Another potential limitation in our study could be the lack of record of the clinical outcomes achieved with the treatments administered, which would help to assess their efficiency.

In our Hospital Pharmacy Unit, the change of legislation in 2009 has increased noticeably the AMSD activity. The saving in 2.2 million € which have not been spent on treatments with little efficacy or with more adequate therapeutic alternatives, demonstrates, once more, the high additional value of the Hospital Pharmacy Unit by achieving an individualized therapy with high quality, safe and effective, thus fulfilling the mission of Hospital Pharmacy Units.

## Bibliography

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, nº 174, (20 de julio de 2009).
2. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982-90.
3. Danes Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sugranes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolos JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr.* 2002;57(5):414-9.
4. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021-6.
5. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(3):282-90.
6. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164 (9):552-8.
7. Leveque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol.* 2008;9(11):1102-7.
8. Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borgonovo K, Martelli O, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori.* 2009;95(6):647-51.
9. Pearson SA, Ringland CL, Ward RL. Trastuzumab and metastatic breast cancer: trastuzumab use in Australia-monitoring the effect of an expensive medicine access program. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3688-93.
10. The American Cancer Society. Off-label drug use. [Página Web]. Estados Unidos. [Consultado 15/05/2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/Treatment-Types/Chemotherapy/off-label-drug-use>
11. Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, Zuckerman DS, Ineck JR. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):e139-43.
12. Martínez-Lazcano MT, Esplá-González S, Herraiz-Robles P, Hernández-Pérez P, Chillerón-Cuenca R, Pol-Yanguas E. Use of valproic acid in long stay units of psychiatry. *Farm Hosp.* 2015;39(2):92-101.
13. Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department: A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015; 6(2):45-9.
14. Mellor JD, Van Koevorden P, Yip SW, Thakerar A, Kirska SW, Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J.* 2012;42(11):1224-9.
15. García-Sabina A, Rabunal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp.* 2011;35(5):264-77.
16. Monedero MA. Uso compasivo. En: Suñé JM, Bel E. Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital. 1ª Ed. Barcelona: Ferrer Grupo; 2001. p. 109-16.
17. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, nº 33 (7 de febrero de 2004).
18. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 178 (27 de julio de 2006).
19. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Position of the hospital pharmacist regarding the use of medication in non-authorized conditions. *Farm Hosp.* 2009;33(5):237-9.
20. Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torello-Iserte J, et al. Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. *Rev Calid Asist.* 2013;28(1):12-8.
21. Orden de 26 de julio 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia. Boletín Oficial de la Región de Murcia, nº 182 (7 de agosto de 2012).
22. Grupo 2020. Objetivos 2020. [Monografía en internet]. Madrid. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; [citado 15/04/2015]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefeh.es/2020/index.php?option=com\\_wrapper&view=wrapper&Itemid=2](http://gruposdetrabajo.sefeh.es/2020/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=2)



23. Grupo GENESIS. Propuesta GENESIS de PNT para la utilización en el hospital de medicamentos fuera de indicación, fuera de ficha técnica u off label. [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009 [Consultado 15/04/2015]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT\\_FFT\\_GENESIS\\_Borrador\\_07\\_11\\_2009.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf)
24. GRADE working group. GRADE. [Página Web]. [Consultada 10/04/2015]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
25. Lozano Ortiz R. Drug use in off-label dosage regimes. *Farm Hosp.* 2015;39(2):122-6.
26. Conti RM, Bernstein AC, Villafior VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1134-9.
27. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(3):315-20.
28. Ruiz-Antorán B, Pineiro R, Avendano C, Roman E, Cilleruelo ML, Gutierrez-Junquera C, et al. Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):173-7.
29. Porta A, Espósito S, Menson E, Spyridis N, Tsoia M, Sharland M, et al. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(9):919-27.
30. Fukada C, Kohler JC, Boon H, Austin Z, Krahn M. Prescribing gabapentin off label: Perspectives from psychiatry, pain and neurology specialists. *Can Pharm J (Ott).* 2012;145(6):280-4.
31. Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttorp MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr.* 2009;9(2):81-8.

## Aportación a la literatura científica.

Ésta es la serie más completa sobre la prescripción de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica. A diferencia de otras publicaciones anteriores, en la nuestra se incluyen todos los grupos de edad y especialidades médicas.

Nuestra experiencia puede ayudar a que más Servicios de Farmacia participen en procesos orientados a impulsar la farmacoterapia basada en la evidencia, como propone la iniciativa 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

## Introducción

El Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, reglamenta el acceso en España a medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica (FFT)<sup>1</sup>.

El uso FFT ocurre en todas las especialidades, pero es más común en aquellas donde es menos probable que se incluyan pacientes en los ensayos clínicos (pediatría, psiquiatría, obstetricia-ginecología)<sup>2,3</sup>. En un estudio norteamericano, el 21% de las prescripciones de los 160 medicamentos más usados fueron FFT<sup>4</sup>. En pediatría se ha observado hasta un 80%<sup>5,6</sup>, en oncología hasta un 50%<sup>7-11</sup> y en psiquiatría hasta el 76%<sup>12,13</sup>. La mayoría presentaron poca o ninguna evidencia científica que los apoyara<sup>14</sup>. En España existen pocos estudios, observándose en una reciente publicación un 22,3% de prescripciones FFT<sup>15</sup>.

Hasta la aprobación del RD 1015/2009, el procedimiento para utilizar los medicamentos en condiciones FFT era claro y uniforme, teniendo la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios la responsabilidad para autorizar el empleo de los medicamentos de uso compasivo<sup>16-18</sup>.

Desde la entrada en vigor del RD 1015/2009, esta responsabilidad ha sido transferida a las comisiones u órganos colegiados equivalentes de cada comunidad

autónoma, iniciando un proceso de adaptación que ha originado la pérdida de esta uniformidad<sup>19,20</sup>.

En nuestra comunidad, hasta 2013 no se creó una comisión regional que pudiera hacerse responsable de esta nueva situación, por lo que cada hospital tuvo que idear un procedimiento propio de actuación<sup>21</sup>.

El **objetivo principal** de este proyecto fue desarrollar un proceso de gestión de los medicamentos en condiciones FFT dentro del hospital para adecuarnos al RD 1015/2009 y, a su vez, cumplir el objetivo 2.3 de la iniciativa 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH): *el Servicio de Farmacia (SF) participará activamente en programas orientados a que los pacientes reciban una farmacoterapia basada en la evidencia*<sup>22</sup>.

Como **objetivos secundarios** nos planteamos, en primer lugar, analizar cuáles eran los tratamientos e indicaciones más habituales y las unidades clínicas que los solicitaban con más frecuencia; en segundo lugar, investigar qué variables del paciente o de los tratamientos influían en la decisión de autorización de un fármaco; y por último cual era el impacto económico de los fármacos autorizados y el gasto teórico que hubiera supuesto utilizar los denegados.

## Métodos

Para adaptarnos al RD 1015/2009, se diseñó un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) basado en el publicado por el grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos) de la SEFH<sup>23</sup>. Este PNT fue aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) y la Dirección Médica del hospital, que asumió la responsabilidad de autorización de los tratamientos con el apoyo técnico del Área de Evaluación y Selección de Medicamentos (AESM) del SF.

Según este PNT, el clínico debería cumplimentar un impreso de solicitud con datos de filiación, tratamientos anteriores, tratamientos alternativos y razones que justi-

ficaran el tratamiento solicitado, adjuntando las referencias bibliográficas disponibles.

El AESM dispondría de siete días para elaborar un informe de evaluación con un análisis de eficacia, seguridad, conveniencia y coste del tratamiento solicitado y de sus alternativas en las condiciones específicas del paciente, con una propuesta de aprobación o denegación por la Dirección del Hospital.

Este análisis incluye las solicitudes individualizadas recibidas en los últimos cinco años, desde el 1 de octubre de 2009 hasta el 30 de septiembre de 2014, tanto para pacientes ingresados, como para ambulatorios y externos.

Fueron excluidos de este análisis los tratamientos sujetos a protocolos FFT desde el momento de su aprobación por la CFT del hospital, así como los tratamientos FFT individualizados desde el momento en que recibieron la indicación por parte de las Agencias Reguladoras. Para este análisis se revisaron los impresos de solicitud recibidos, los informes de evaluación individualizados realizados por el AESM del SF y las historias clínicas cuando fue necesario.

La tasa de autorización de los tratamientos se consideró la variable principal, y se analizó en función de los datos demográficos de los pacientes (edad y sexo), el servicio clínico solicitante, el fármaco o combinaciones de fármacos, la indicación para la que se solicitaba el tratamiento, la razón por la que el tratamiento se consideraba FFT, las evidencias de eficacia y seguridad disponibles en el momento de la redacción del informe y el coste del tratamiento.

Las causas que motivaron la consideración de los tratamientos como FFT se dividieron en cuatro grupos:

1. **Indicación no aprobada en la ficha técnica (FT).** Cuando la patología concreta solicitada no coincidía con la descrita en la FT.
2. **Indicación no aprobada para la edad del paciente.** Cuando el paciente no pertenecía al grupo de edad específico al que iba dirigido el tratamiento según la indicación descrita en la FT o cuando este grupo de edad había sido excluido de forma explícita.
3. **Indicación en una línea de tratamiento diferente a la aprobada en la FT.** Cuando en la FT se especificaba una línea de tratamiento concreta que no coincidía con la línea solicitada.
4. **Prescripción en una combinación de fármacos diferente a la aprobada en la FT.** Cuando en la FT se especificaba una combinación de fármacos concreta que no coincidía con la solicitada.

Las evidencias se clasificaron según el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) en evidencia alta, moderada, baja y muy baja<sup>24</sup>.

- **Evidencia alta:** meta-análisis, ensayo clínico aleatorizado, revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados.
- **Evidencia moderada:** ensayos clínicos controlados bien diseñados pero no aleatorizados, ensayos alea-

torizados en otra línea de tratamiento extrapolables, ensayos aleatorizados en otra población extrapolables, estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad y multicéntricos.

- **Evidencia baja:** estudios de cohortes o de casos y controles, múltiples series comparadas en el tiempo.
- **Evidencia muy baja:** series de casos, opinión de expertos.

Para calcular el coste se consideró la duración del tratamiento según los estudios disponibles y el coste de adquisición del hospital. Para duraciones mayores a 12 meses se estimó exclusivamente el coste del primer año. En los cálculos se empleó el precio real de adquisición del hospital (PVL - descuentos + IVA). No se cuantificaron otros costes médicos directos asociados, como costes de administración, estancias hospitalarias, ni indirectos, aunque todos ellos se tuvieron en cuenta de forma cualitativa en la toma de decisiones.

Los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS para Windows versión 19.0. La relación estadística entre la evidencia científica y la decisión de la Dirección Médica, y la relación entre la tasa de autorización entre unidades clínicas de adultos y pediátricas se calcularon mediante el test de  $\chi^2$ . La relación entre el coste y la decisión de la Dirección Médica se calculó según el test t de Student. Se tomó como valor estadísticamente significativo  $p < 0,05$ , corrigiendo el alfa por Bonferroni para comparación de subgrupos, evitando los falsos positivos. Para ello se tomó como significación estadística  $p < 0,05/n^\circ$  de comparaciones.

## Resultados

El PNT diseñado fue seguido ampliamente en el hospital, recibéndose en el periodo estudiado 834 solicitudes individualizadas de tratamientos FFT. De ellas, se autorizó el 88,1%. El 51,3% fueron para pacientes varones. La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años (Tabla 1).

Según la razón que motivó que el tratamiento se considerara FFT, fueron mayoritarias las peticiones que se debieron a indicación no aprobada en la FT con un 73,2% de las peticiones, aprobándose el 87,5%. Cuando la solicitud se realizó porque la edad del paciente era distinta a la recogida en la ficha técnica (8% de las solicitudes) se autorizaron el 100%. El porcentaje más bajo de autorizaciones se produjo en las peticiones en las que se solicitaba un tratamiento en una línea diferente a la autorizada (8,6% de las solicitudes y 75% de autorizaciones (Tabla 2).

Respecto a la evidencia disponible en el momento de realizarse la solicitud, la tabla 3 resume su distribución. Se compararon los niveles de evidencia respecto a las decisiones de autorización o denegación, no observándose diferencias significativas ( $p = 0,413$ , test de  $\chi^2$ ).

Se realizó la distribución de medicamentos solicitados según la clasificación ATC (Tabla 4). Se observó que el grupo de medicamentos más solicitados fueron los anti-neoplásicos con un 73,4% (612). Los fármacos con ma-

yor número de peticiones fueron: rituximab (120), bevacizumab (103), y bendamustina (65) (Figura 1).

Las indicaciones más repetidas fueron gliomas (72), linfoma de células B (46) y carcinoma epitelial de ovario (33).

**Tabla 1.** Características de las solicitudes

Edad	Mediana	[P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ]	Rango
	50 años	[29.63]	1 día a 89 años
Sexo		n	%
	Hombres	428	51.3%
	Mujeres	406	48.7%
Población		n	%
	Adultos	679	81.4%
	Niños	155	18.6%
Solicitudes		n	%
	2009 <sup>†</sup>	39	4.7%
	2010	144	17.3%
	2011	173	20.7%
	2012	156	18.7%
	2013	177	21.2%
	2014 <sup>‡</sup>	145	17.4%
	Total	834	100%
Unidades Clínicas		n	%
Adultos	Oncología	314	45.4%
	Hematología	122	17.6%
	Reumatología	58	8.4%
	Nefrología	29	4.2%
	Neurología	25	3.6%
	Otros	144	20.8%
	Total	692	100,0%
Pediátricas*	Oncología infantil	68	47.9%
	Reumatología infantil	18	12.7%
	UCI pediátrica	14	9.9%
	Cardiología pediátrica	14	9.9%
	Neurología pediátrica	7	4.9%
	Otros	21	14.7%
	Total	142	100.0%

<sup>†</sup>Desde 1 de octubre.

<sup>‡</sup>Hasta 30 de septiembre.

\*Ocho niños fueron atendidos por unidades clínicas de adultos.

**Tabla 2.** Distribución de los diferentes tipos de FFT según decisión de la Dirección Médica

Tipos de FFT	n	%	Autorizados	%	Denegados	%
Indicación	610	73.2%	534	87.5%	76	12.5%
Combinación	85	10.2%	80	94.1%	5	5.9%
Línea	72	8.6%	54	75%	18	25%
Edad	67	8.0%	67	100.0%	0	0.0%

En la tabla 5 se describen las indicaciones más frecuentes con la correspondiente decisión de la dirección médica.

El 83,0% de las solicitudes procedieron de unidades clínicas de adultos y el 17% de pediátricas. La distribución de las solicitudes por unidades clínicas se desglosa en las tablas 6 y 7.

La tasa de autorización de las solicitudes de las unidades pediátricas (95,7%) fue superior a la de las de adultos (86,6%) ( $p < 0,05$ , test de  $\chi^2$ ).

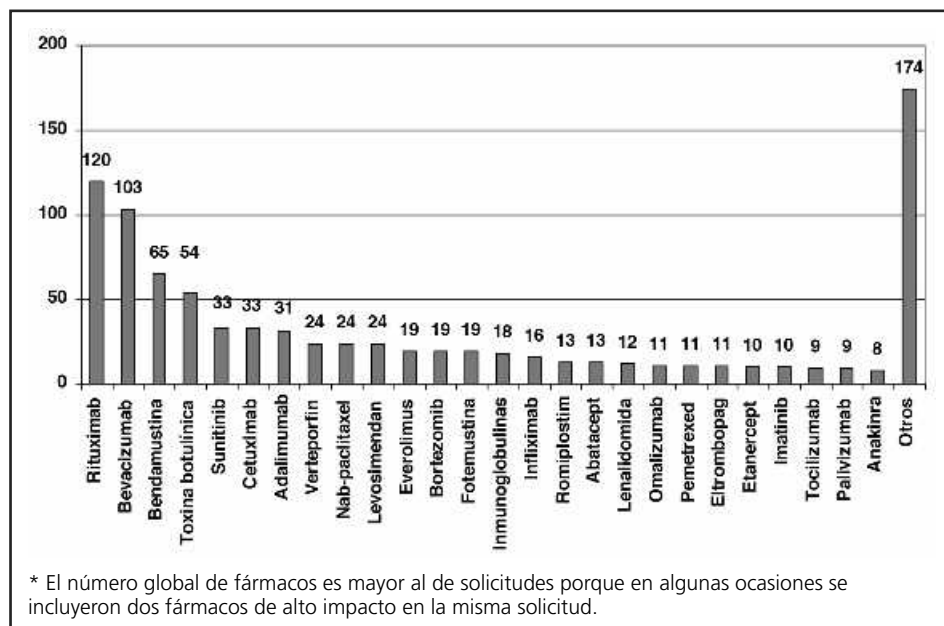
Se calculó el coste teórico que suponían los medicamentos aprobados alcanzándose un gasto total de 8.567.537 €. El gasto total de farmacia en el periodo

**Tabla 3.** Distribución de las peticiones según evidencia disponible y decisión de la Dirección Médica

Evidencia disponible	n	%	Autorizados	%	Denegados	%
Evidencia alta	92	11%	77	83.7%	15	16.3%
Evidencia moderada	458	54.9%	410	89.5%	48	10.5%
Evidencia baja	20	2.4%	17	85.0%	3	15.0%
Evidencia muy baja	264	31.7%	231	87.5%	33	12.5%
Total	834	100.0%	735	88.1%	99	11.9%

**Tabla 4.** Distribución de medicamentos según clasificación ATC y decisión de la Dirección Médica

Clasificación ATC	n	%	Autorizados	%	Denegados	%
B: sangre	18	2.2%	12	66.6%	6	33.3%
C: cardiovascular	32	3.8%	32	100.0%	0	0%
H: hormonas	10	1.2%	10	100.0%	0	0%
J: antiinfecciosos	44	5.3%	43	97.7%	1	2.3%
L: antineoplásicos	612	73.4%	531	86.8%	81	13.2%
M: sistema musculoesquelético	62	7.4%	60	96.8%	2	3.2%
N: sistema nervioso	5	0.6%	4	80.0%	1	20.0%
R: respiratorio	11	1.3%	7	63.6%	4	36.4%
S: órganos de los sentidos	24	2.9%	21	87.5%	3	12.5%
V: varios	16	1.9%	15	93.7%	1	6.3%



**Figura 1.** Fármacos con mayor número de solicitudes.\*

estudiado (octubre de 2009 a septiembre de 2014) ascendió a 250.702.423 €. Por lo tanto, el gasto en fármacos FFT supuso un 3,42% del gasto total de farmacia. La mediana del coste por paciente fue de 8.544 € [1.970, 16.101]. Se pudo observar como los tratamientos cuyos costes estaban comprendidos entre 0 y 1.000 € fueron autorizados en un 96,8% (123), mientras que entre 50.000 y 100.000 € solo lo fueron en el 50% de las ocasiones (12) (Tabla 8).

El porcentaje de autorización disminuyó según aumentó la franja de gasto de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ , test t de Student).

Los tratamientos denegados, en el caso de que se hubieran aprobado, hubieran ocasionado un gasto de 2.268.642 € con una mediana de coste por paciente de 14.010 € [4.684, 35.935]. Esto hubiera supuesto un 0,90% del gasto de medicamentos en ese periodo.

## Discusión

Creemos que éste es el estudio más completo y amplio realizado desde el cambio de legislación aprobado en septiembre de 2009. Abarca un periodo de cinco

**Tabla 5.** Indicaciones más frecuentes según decisión de la Dirección Médica

Indicaciones	n	%	Autorizadas	%	Denegadas	%
Gliomas	72	8.6%	70	97.2%	2	2.7%
Linfoma de células B	46	5.5%	42	91.3%	4	8.7%
Carcinoma epitelial de ovario	32	3.8%	28	84.8%	5	15.2%
Cáncer de mama	31	3.7%	22	71%	9	29%
Cáncer de cabeza y cuello	28	3.3%	27	96.4%	1	3.6%
Adenocarcinoma de páncreas	25	3.0%	21	84%	4	16%
Rechazo agudo humoral	23	2.7%	22	95.7%	1	4.3%
Enfermedad injerto contra huésped	19	2.3%	18	94.7%	1	5.3%
Coroidopatía serosa central	16	1.9%	13	81.2%	3	18.8%
Cirugía cardíaca	14	1.7%	14	100%	0	0%
Neuromielitis óptica	14	1.7%	14	100%	0	0%
Sialorrea	14	1.7%	14	100%	0	0%
Leucemia linfoide crónica	14	1.7%	13	92.9%	1	7.1%
Uveítis	13	1.6%	13	100%	0	0%
Neuralgia	12	1.4%	12	100%	0	0%
Carcinoma papilar de tiroides	11	1.3%	9	81.8%	2	18.2%

**Tabla 6.** Distribución de las unidades clínicas de adultos respecto a la decisión de la Dirección Médica

Unidad Clínica	Total		Autorizados		Denegados	
	n	%	n	%	n	%
Oncología	314	45.4%	263	83.8%	51	16.2%
Hematología	122	17.6%	104	85.2%	18	14.8%
Reumatología	58	8.4%	51	87.9%	7	12.1%
Oftalmología	32	4.6%	29	90.6%	3	9.4%
Nefrología	29	4.2%	28	96.5%	1	3.5%
Neurología	25	3.6%	24	96.0%	1	4.0%
Otorrinolaringología	20	2.9%	20	100.0%	0	0.0%
Digestivo	14	2.0%	14	100.0%	0	0.0%
Unidad del dolor	12	1.7%	12	100.0%	0	0.0%
Urología	9	1.3%	9	100.0%	0	0.0%
Otros	57	8.2%	45	78.9%	12	21.1%
Total	692	100%	599	86.6%	93	13.4%

**Tabla 7.** Distribución de las unidades clínicas pediátricas respecto a la decisión de la Dirección Médica

Unidad Clínica	Total		Autorizados		Denegados	
	n	%	n	%	n	%
Oncología infantil	68	4.9%	67	98.5%	1	1.5%
Reumatología infantil	18	12.7%	15	83.3%	3	16.6%
UCI pediátrica	14	9.9%	14	100.0%	0	0.0%
Cardiología pediátrica	14	9.9%	14	100.0%	0	0.0%
Neurología pediátrica	7	4.9%	7	100.0%	0	0.0%
Gastroenterología pediátrica	7	4.9%	6	85.7%	1	14.3%
UCI Neonatal	6	4.2%	6	100.0%	0	0.0%
Escolares	3	2.1%	3	100.0%	0	0.0%
Endocrinología pediátrica	2	1.4%	2	100.0%	0	0.0%
Aislados	2	1.4%	1	50.0%	1	50.0%
Genética infantil	1	0.7%	1	100.0%	0	0.0%
Total	142	100%	136	95.7%	6	4.2%

**Tabla 8.** Peticiones individualizadas según decisión de la Decisión Médica y coste

Costes	Decisión	n	%
De 0 a 1.000 €		127	15.2%
	Autorizados	123	96.8%
	Denegados	4	3.2%
De 1.000 a 10.000 €		320	38.4%
	Autorizados	285	89.1%
	Denegados	35	10.9%
De 10.000 a 50.000 €		363	43.5%
	Autorizados	315	86.8%
	Denegados	48	13.2%
De 50.000 a 100.000 €		24	2.9%
	Autorizados	12	50.0%
	Denegados	12	50.0%

años e incluye información de más de 800 solicitudes de tratamientos en condiciones FFT.

En nuestro país existen pocos estudios sobre el uso FFT<sup>15,25</sup>. Existen trabajos descriptivos sobre las tasas de autorización de medicamentos FFT en hospitales pero con un bajo número de peticiones en estudio. Nuestras tasas de autorización son más altas que las descritas por Pérez-Moreno en el Hospital Virgen del Rocío (88,1% frente al 60,8%) aunque en aquel caso se trataba de un estudio de menos de 2 años de duración y solo 51 solicitudes. Respecto a las unidades clínicas que más solicitudes presentan, los resultados son similares, siendo éstas las unidades onco-hematológicas en ambos estudios<sup>20</sup>.

Aunque se han publicado varios trabajos en otros países, éstos no contemplan la legislación española<sup>4</sup>.

En otras ocasiones, los estudios han recogido aspectos parciales de la terapéutica, como tratamientos oncológicos<sup>26</sup>, tratamientos en población pediátrica<sup>27,28</sup> o solo algunos grupos de fármacos<sup>29,30</sup>. Nuestro trabajo incluye todas las especialidades médicas y grupos poblacionales atendidos en un hospital clínico universitario de tercer nivel.

A pesar del elevado número de solicitudes tramitadas en este periodo, este procedimiento solo ha podido aplicarse a los medicamentos sobre los que el Servicio de Farmacia tiene un mayor control: medicamentos de uso restringido, citostáticos de alto impacto económico, medicamentos dispensados a pacientes externos y fármacos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica. Ésta es una limitación importante, ya que se tiene constancia por la bibliografía publicada que, por ejemplo, la prescripción en pediatría es mayoritariamente fuera de ficha técnica<sup>6,31</sup>. Otro ejemplo lo encontramos en la prescripción de tratamientos quimioterápicos, ya que, según la Sociedad Americana del Cáncer, hasta la mitad de las prescripciones de medicamentos citostáticos no se ajustan a su FT<sup>10</sup>.

Contrariamente a lo que cabría esperar, en nuestro estudio no se demuestra una relación directa entre la calidad de la evidencia publicada y la probabilidad de aprobación de un tratamiento. Una explicación razonable la encontramos en el hecho de que en muchas ocasiones, a pesar de que un tratamiento esté avalado por estudios importantes, existen otros tratamientos con la misma evidencia de eficacia y seguridad a un coste menor. En otras ocasiones, por el contrario, a pesar de que las evidencias eran escasas, la falta de otras alternativas terapéuticas hizo que se aceptaran tratamientos avalados únicamente por pequeñas series de casos o incluso por casos aislados. Por otro lado, en algunas indicaciones, como vejiga hiperactiva, se autorizaron todos los tra-

tamientos solicitados, ya que las evidencias disponibles eran sólidas. En otros casos, la necesidad de iniciar el tratamiento lo antes posible por la gravedad del cuadro clínico, hizo que se aprobaran todos los casos por vía urgente (neuromielitis óptica, rechazo agudo humoral).

Por el contrario, el coste sí ha demostrado tener una relación directa con la probabilidad de aprobación. Esta relación es lógica, ya que, a mayor coste, mayor probabilidad hay de que el coste eficacia incremental esté por encima de los umbrales habitualmente aceptados.

Otra variable que ha demostrado tener mucha influencia en la decisión de la dirección médica es el hecho de que la causa que determinara que el tratamiento se considerara FFT fuera la edad del paciente. Habitualmente los ensayos clínicos se realizan predominantemente en pacientes adultos. Por lo tanto, tratamientos con gran experiencia de utilización en adultos no disponen de indicación aprobada en la población pediátrica. En nuestra serie, todos los tratamientos de este tipo fueron aprobados, independientemente de la calidad de la evidencia disponible en población pediátrica. Por otro lado, esta aprobación masiva de los tratamientos no supuso un impacto económico importante ya que, aunque en número de solicitudes alcanzó un 8,0% del global, el coste se limitó a 254.870 €, el 2,97% del importe teórico de los tratamientos autorizados.

Por el contrario, cuando la causa de que el fármaco se considerara FFT fue su utilización en una línea diferente a la autorizada, la tasa de denegaciones fue significativamente mayor que para el resto de situaciones. Destaca el alto número de tratamientos denegados en cáncer de mama debido, en su mayoría, a la existencia de otros tratamientos más coste-efectivo con indicación aprobada en FT.

Otro problema con el que nos encontramos fue el de clasificar la evidencia disponible. El hecho de no disponer de indicación aprobada está directamente relacionado con la escasez de estudios bien diseñados que avalen la eficacia y seguridad de un tratamiento. La ausencia de grandes estudios randomizados fue una constante habitual. Finalmente nos decidimos por emplear el sistema GRADE<sup>23</sup>, que consideramos que era el que más se ajustaba a nuestras necesidades.

Además, la evidencia fue cambiante, ya que durante el periodo de cinco años que ocupa nuestro análisis, continuamente fueron apareciendo nuevas evidencias. Algunos tratamientos, que en principio fueron tramitados como FFT, posteriormente recibieron la indicación por la EMA. Esto ocurrió, por ejemplo con everolimus en cáncer de mama, con la toxina botulínica en incontinencia urinaria o con bevacizumab en cáncer de ovario.

También ha habido otras variables de difícil control que han influido y que no se han registrado en este estudio, como disponibilidad de alternativas terapéuticas al tratamiento solicitado, situación clínica del paciente, presión familiar, insistencia del facultativo prescriptor, urgencia de los tratamientos, etc.

A pesar de que se ha intentado que el procedimiento de elaboración de los informes de utilidad terapéutica fuera lo más homogéneo y reproducible posible, hay que tener en cuenta la variabilidad personal de los autores de cada uno de los informes. En su redacción han participado todos los residentes que han realizado rotación por el AESM desde octubre de 2009 hasta septiembre de 2014. Aunque todos los informes han sido revisados por el facultativo responsable del área antes de ser derivados a la Dirección Médica, el hecho de haber sido redactados por varios autores diferentes ha podido influir en su homogeneidad.

Otra de las posibles limitaciones de nuestro estudio puede ser la falta de registro de los resultados clínicos alcanzados con los tratamientos administrados, lo que ayudaría a valorar su eficiencia.

En nuestro SF, el cambio de normativa en 2009 ha aumentado notablemente la actividad del AESM. El ahorro de 2,2 millones de € que se ha dejado de emplear en tratamientos poco eficientes o que disponían de alternativas terapéuticas más adecuadas demuestra, una vez más, el alto valor añadido del SF en conseguir una terapéutica individualizada de calidad, segura y eficiente, dando así cumplimiento a la misión de los SF de hospital.

## Bibliografía

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, nº 174, (20 de julio de 2009).
2. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982-90.
3. Danes Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sugranes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolos JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr.* 2002;57(5):414-9.
4. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021-6.
5. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(3):282-90.
6. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164 (9):552-8.
7. Leveque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol.* 2008;9(11):1102-7.
8. Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borgonovo K, Martelli O, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori.* 2009;95(6):647-51.
9. Pearson SA, Ringland CL, Ward RL. Trastuzumab and metastatic breast cancer: trastuzumab use in Australia-monitoring the effect of an expensive medicine access program. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3688-93.
10. The American Cancer Society. Off-label drug use. [Página Web]. Estados Unidos. [Consultado 15/05/2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/Treatment-Types/Chemotherapy/off-label-drug-use>
11. Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, Zuckerman DS, Ineck JR. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):e139-43.

12. Martínez-Lazcano MT, Esplá-González S, Herraiz-Robles P, Hernández-Pérez P, Chillerón-Cuenca R, Pol-Yanguas E. Use of valproic acid in long stay units of psychiatry. *Farm Hosp.* 2015;39(2):92-101.
13. Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department: A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015; 6(2):45-9.
14. Mellor JD, Van Koeverden P, Yip SW, Thakerar A, Kirsa SW, Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J.* 2012;42(11):1224-9.
15. García-Sabina A, Rabunal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp.* 2011;35(5):264-77.
16. Monedero MA. Uso compasivo. En: Suñé JM, Bel E. *Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital.* 1ª Ed. Barcelona: Ferrer Grupo; 2001. p. 109-16.
17. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *Boletín Oficial del Estado*, nº 33 (7 de febrero de 2004).
18. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, nº 178 (27 de julio de 2006).
19. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Position of the hospital pharmacist regarding the use of medication in non-authorized conditions. *Farm Hosp.* 2009;33(5):237-9.
20. Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torello-Iserte J, et al. Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. *Rev Calid Asist.* 2013;28(1):12-8.
21. Orden de 26 de julio 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia. *Boletín Oficial de la Región de Murcia*, nº 182 (7 de agosto de 2012).
22. Grupo 2020. *Objetivos 2020.* [Monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; [citado 15/04/2015]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/2020/index.php?option=com\\_wrapper&view=wrapper&Itemid=2](http://gruposdetrabajo.sefh.es/2020/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=2)
23. Grupo GENESIS. Propuesta GENESIS de PNT para la utilización en el hospital de medicamentos fuera de indicación, fuera de ficha técnica u off label. [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009 [Consultado 15/04/2015]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT\\_FFT\\_GENESIS\\_Borrador\\_07\\_11\\_2009.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf)
24. GRADE working group. GRADE. [Página Web]. [Consultada 10/04/2015]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
25. Lozano Ortiz R. Drug use in off-label dosage regimes. *Farm Hosp.* 2015;39(2):122-6.
26. Conti RM, Bernstein AC, Villafior VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1134-9.
27. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(3):315-20.
28. Ruiz-Antorán B, Pineiro R, Avendano C, Roman E, Cilleruelo ML, Gutierrez-Junquera C, et al. Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):173-7.
29. Porta A, Espósito S, Menson E, Spyridis N, Tsolia M, Sharland M, et al. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(9):919-27.
30. Fukada C, Kohler JC, Boon H, Austin Z, Krahn M. Prescribing gabapentin off label: Perspectives from psychiatry, pain and neurology specialists. *Can Pharm J (Ott).* 2012;145(6):280-4.
31. Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttrop MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr.* 2009;9(2):81-8.