



ORIGINALES

Artículo bilingüe: inglés/español

Coste-efectividad de los medicamentos en situaciones especiales en un hospital

Cost-effectiveness of drug therapy prescribed in special situations at hospital

Gonzalo González-Morcillo, Beatriz Calderón-Hernanz,
Juan Manuel Rodríguez-Camacho

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España.

Autor para correspondencia

Gonzalo González Morcillo
Servicio de Farmacia,
Hospital Universitario Son Llàtzer
Carretera de Manacor, km 4
07198 Palma de Mallorca, España.

Correo electrónico:
ggonzalezmorcillo@gmail.com

DOI: 10.7399/fh.11451

Resumen

Objetivo: La Comisión de Farmacia y Terapéutica, como órgano asesor de la Dirección Médica del hospital y bajo las condiciones del Real Decreto 86/2015, por el que se regula la Comisión de Farmacoterapéutica de las Islas Baleares, elabora un informe técnico donde evalúa la posibilidad de empleo interno de medicamentos *off-label*, uso compasivo y medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital. Asimismo, esta comisión realiza un seguimiento prospectivo de cada una de las solicitudes. El objetivo fue analizar la respuesta clínica alcanzada con el empleo de estos medicamentos, así como el coste asociado.

Método: Estudio retrospectivo de los medicamentos solicitados a la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital entre enero y diciembre de 2018. Se analizó si con cada tratamiento solicitado se alcanzó el objetivo propuesto por el clínico. Para el cálculo del coste se consideró la duración del tratamiento hasta alcanzar el objetivo propuesto o hasta su interrupción.

Resultados: De un total de 70 solicitudes analizadas, un 59% alcanzaron el objetivo terapéutico esperado, un 34% fueron consideradas como fracaso terapéutico y hubo un 7% de pérdidas de seguimiento. El coste de las 70 peticiones fue de 1.140.240 €. La media de coste por solicitud fue de 16.288 €. Más del 50% de las solicitudes fueron realizadas por los servicios de oncología y hematología y más del 75% del presupuesto fue destinado a estos dos servicios.

Abstract

Objective: The Pharmacy and Therapeutics Committee is an advisory body to the medical management of our hospital. Following Royal Decree 86/2015, which regulates the Pharmacy and Therapeutics Committee of the Balearic Islands, this committee prepared a technical report in which it assessed the possible internal use of off-label drugs, drugs for compassionate use, and drugs not included in the hospital's pharmacotherapeutic guide. The objective was to analyse the clinical response achieved with the use of these drugs and their associated costs.

Method: Retrospective study of drugs whose use was requested from the hospital's Pharmacy and Therapeutics Committee hospital between January and December 2018. We analysed whether the requested treatment achieved the objective established by the physician. The cost was calculated based on the duration of the treatment until the objective was achieved or until treatment was discontinued.

Results: In total, 70 requests were analysed: 59% achieved the expected therapeutic goal, 34% were considered to be therapeutic failures, and 7% were lost to follow-up. The overall cost of the 70 authorized treatments was €1,140,240. The average cost per request was €16,288. Oncology and Haematology services submitted more than 50% of the requests, and more than 75% of the budget was allocated to these medical services.

PALABRAS CLAVE

Comisión de Farmacia y Terapéutica; Guía Farmacoterapéutica; Usos fuera de indicación; Ensayos de uso compasivo; Informes de evaluación; Auditoria clínica; Resultados en salud; Atención sanitaria.

KEYWORDS

Pharmacy and Therapeutics Committee; Pharmacotherapeutic Guide; Off-label use; Compassionate Use Trials; Assessment Studies; Clinical Audit; Outcome and Process Assessment; Health Care.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Conclusiones: Más de la mitad de los tratamientos considerados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital alcanzan la finalidad terapéutica deseada, si bien el impacto económico de su empleo es elevado.

Introducción

La entrada en vigor en España del Real Decreto 1015/2009 (RD) por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales¹ supuso dos grandes aportaciones: redefinir los usos de determinados medicamentos y modificar el procedimiento necesario para su adquisición.

Así, respecto a la primera, se definieron claramente tres situaciones especiales:

- El acceso de medicamentos en investigación para pacientes fuera de un ensayo clínico y sin alternativas terapéuticas autorizadas (uso compasivo de medicamentos en investigación).
- El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas (*off-label*).
- El uso de medicamentos aprobados en otros países, distintos a España, generalmente por motivos de mercado (medicamentos extranjeros).

Con respecto a la segunda aportación, que hace referencia a los procedimientos que regulan la disponibilidad de estos medicamentos, se eliminó la necesidad de autorización individual de cada caso por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), trasladándose esta responsabilidad a los centros sanitarios.

Otra situación particular es aquella que se genera con los medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del hospital, fármacos que sí tienen la aprobación de la AEMPS para una indicación determinada, pero que en el momento de su solicitud no están incluidos en la GFT para su prescripción a pacientes atendidos en un centro hospitalario o en una comunidad autónoma.

La necesidad de cumplir con los requisitos del nuevo RD¹, de justificar convenientemente la necesidad del uso del medicamento en situaciones especiales y no incluidos en GFT y de informar al paciente de los beneficios y riesgos potenciales para obtener su consentimiento informado ha impulsado el trabajo desarrollado en el seno de las Comisiones Farmaco-Terapéuticas (CFyT)²⁻⁵; en relación con nuestro centro, esta actividad queda reflejada en el Real Decreto 86/2015, por el que se crea y regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión de Farmacoterapéutica de las Islas Baleares⁶. Igualmente, se hace necesario el seguimiento y la monitorización de medicamentos en situaciones especiales y medicamentos no incluidos en GFT, pues como concluyen en el trabajo de Blanco-Reina *et al.*⁷ o en el documento consenso del grupo francés de evaluación de medicamentos⁸, el gran volumen de prescripciones fuera de indicación conlleva la necesidad de un seguimiento de la efectividad y costes. Si bien, son pocos los estudios publicados en los que se hayan evaluado los resultados obtenidos del empleo de estos medicamentos en términos de efectividad, seguridad y coste asociado⁹⁻¹³.

El objetivo principal de este trabajo es analizar la respuesta clínica conseguida con el empleo de estos medicamentos, así como el coste de los mismos. Se propuso como objetivo secundario describir el empleo y tipo de los medicamentos solicitados por servicio médico.

Métodos

Estudio retrospectivo realizado en un hospital de segundo nivel con un área de salud que atiende a 265.000 habitantes. Se incluyeron en este análisis medicamentos compasivos, *off-label* y medicamentos no incluidos en GFT del hospital, solicitados en el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2018. Se excluyeron del análisis las solicitudes de medicamentos extranjeros, ya que, pese a que se catalogan como medicamentos en situaciones especiales, en nuestro hospital no se tramitan vía CFyT. El periodo de seguimiento de cada solicitud se estableció en función del objetivo esperado con dicho tratamiento.

Con el fin de cumplir con los RD mencionados^{1,6}, en el caso de nuestro hospital se diseñó un procedimiento normalizado de trabajo (PNT), presentado y aprobado por la CFyT, a través del cual dicha comisión asume la responsabilidad de evaluar el uso interno de los medicamentos *off-label*,

Conclusions: More than half of the treatments analysed by the Pharmacy and Therapeutics Committee of the hospital achieved their therapeutic goal, although the economic cost of their use was high.

de uso compasivo y medicamentos no incluidos en GFT. El PNT consta de las siguientes etapas:

1. Generación de solicitud: el clínico responsable realiza una solicitud informática por paciente del nuevo tratamiento. En dicho informe se registra: medicamento solicitado, posología, indicación, objetivo esperado por el clínico del tratamiento en su paciente, bibliografía que justifique su empleo, informe clínico del paciente y su consentimiento informado.
2. Evaluación de la solicitud: el servicio de farmacia (SF) recibe, a través del buzón de peticiones de medicamentos en situaciones especiales, cada solicitud realizada por el clínico, y elabora un informe técnico que incluye el análisis de la evidencia disponible del fármaco para la indicación solicitada, alternativas con indicación aprobada, existencia de alternativas con indicación no aprobada pero con mayor peso de evidencia científica, análisis del impacto económico y propuesta de autorización/denegación. Este informe se somete a la revisión y evaluación por parte de los vocales de la CFyT.
3. Resolución de la solicitud: se estipula una reunión mensual para debatir cada solicitud en la que se presenta el informe técnico elaborado por el farmacéutico y el caso clínico por el médico solicitante. La CFyT emite una resolución final, que en caso de autorización ha de ser corroborada por la Dirección Médica.

Para examinar la respuesta clínica de cada tratamiento se desarrolló, por el SF, una base de datos Access 2007® donde se registra cada solicitud. Las variables recogidas fueron: servicio médico, fármaco, indicación, tipo de solicitud, objetivo de tratamiento, respuesta al tratamiento (en función de si alcanzó o no el objetivo propuesto por el clínico) y coste. Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica y del sistema integral de gestión del medicamento del SF.

Se consideró respuesta clínica al tratamiento y, por tanto, éxito terapéutico, cuando con el tratamiento se alcanzó el objetivo propuesto por el clínico en la solicitud del medicamento; mientras que fracaso terapéutico se consideró cuando no se alcanzaba ese resultado en el tiempo consensuado en la reunión de la CFyT.

Para el análisis de los datos se utilizó el *software* SPSS v.23. Las variables del estudio se tabularon de forma descriptiva, expresando las variables continuas como media; para las variables categóricas se estimaron los porcentajes globales y frecuencias. Para el cálculo del coste se consideró la duración del tratamiento hasta la consecución de la respuesta clínica o, en su defecto, se tuvo en cuenta el número de dosis administradas hasta su interrupción. Para dicho análisis se aplicó el coste de adquisición del hospital (PVL – descuentos + IVA).

Todos los datos fueron recogidos por un investigador y se contó con una doble revisión externa, por parte de la CFyT y del farmacéutico responsable del servicio médico que realizó la solicitud.

Resultados

Se analizaron un total de 70 solicitudes, que fueron las aceptadas por la CFyT durante el periodo de estudio. En la tabla 1 se recogen estas solicitudes clasificadas por servicio médico prescriptor. Los servicios médicos que realizaron mayor número de solicitudes fueron oncología médica con 26 peticiones, seguido de hematología con 11 y dermatología con 10; 67% del total de solicitudes. Respecto al tipo de solicitud, el 69% fueron peticiones *off-label*, el 20% medicamentos no incluidos en GFT del hospital y el 11% peticiones como uso compasivo.

Se alcanzó la respuesta clínica en el 59% (41 solicitudes) de los tratamientos solicitados, considerados, por tanto, éxito terapéutico. En el 34% (24 solicitudes) no lograron los objetivos esperados por el clínico, por lo que se consideraron como fracasos terapéuticos. Un 7% no pudo ser analizado por pérdida de seguimiento (tres muertes por causa no relacionada con la enfermedad ni con el tratamiento recibido, un caso en el que el paciente se trasladó a otra comunidad autónoma, lo que imposibilitó

Tabla 1. Registro de solicitudes clasificadas por servicio médico

Servicio médico	Principio activo	Indicación	Tipo de solicitud	Objetivo del tratamiento
Dermatología	Apremilast	Dermatitis atópica severa	Off-label	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
	Dapsona	Hidrosadenitis supurativa leve/moderada	Off-label	Mejoría clínica significativa (Escala de gravedad de Hurley)
	Dupilumab	Dermatitis atópica severa	Uso compasivo	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
	Dupilumab	Dermatitis atópica severa	Uso compasivo	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
	Etanercept	Pitiriasis rubra pilaris	Off-label	Eliminar lesiones dérmicas
	Rituximab	Pénfigo vulgar refractario	Off-label	Eliminar lesiones dérmicas en 6 meses
	Rituximab	Pénfigo vulgar refractario	Off-label	Eliminar lesiones dérmicas en 6 meses
	Rituximab intralesional	Linfoma de zona marginal	Off-label	Eliminar lesiones dérmicas Evitar recurrencia a 14 meses
	Ustekinumab	Hidrosadenitis supurativa resistente	Off-label	Reducir sintomatología siguiendo escala de gravedad de Sartorius
	Ustekinumab	Acrodermatosis de Hallopeau	Off-label	Eliminar lesiones dérmicas en 6 meses
Digestivo	Nitazoxanida	Infección por Norovirus en inmunodeficiencia primaria	Off-label	Negativizar Norovirus
Hematología	Bevacizumab	Síndrome de Rendu-Osler	Off-label	Disminuir sangrados y administración de hierro endovenoso
	Carfilzomib + Daratumumab + Dexametasona	Mieloma múltiple en recaída tras múltiples líneas	Off-label	Alcanzar SLP de 14 meses
	Daratumumab + CyborD	Mieloma múltiple y amiloidosis	Off-label	Alcanzar respuesta hematológica completa según criterios de estudio NCT03201965
	Daratumumab + Pomalidomida + Dexametasona	Mieloma múltiple con citogenética de mal pronóstico	Off-label	Alcanzar SLP de 8 meses
	Ibrutinib + Rituximab + Bendamustina	LDCGB	Off-label	Alcanzar SLP de 8 meses
	Ibrutinib + Obinutuzumab	LDCGB refractario	Off-label	Alcanzar respuesta tumoral definida en estudio clínico NCT00849654
	Inotuzumab + Rituximab	LDCGB (c-myc) 2º recaída tras TASPE	Off-label	Alcanzar SLP de 18 meses
	Nivolumab	Linfoma de Hodgkin refractario	Uso compasivo	Alcanzar SLP de 12 meses
	Ponatinib	Crisis blástica en leucemia mieloide crónica	Off-label	Alcanzar SLE de 1 año
	Rituximab + Lenalidomida	LDCGB en progresión tras tres líneas de tratamiento	Off-label	Alcanzar SG de 10 meses
	Venetoclax	Linfoma de células del manto refractario	Off-label	Alcanzar SLP de 12 meses
Medicina Interna	Rituximab	Dermatomiositis amiopática anti-MDA5+	Off-label	Controlar sintomatología
	Tocilizumab	Enfermedad de Behçet refractaria	Off-label	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
Nefrología	Rituximab	Nefropatía membranosa primaria	Off-label	Controlar sintomatología
	Tolvaptán	Poliquistosis renal autosómica dominante	Off-label	Enlentecer deterioro renal
	Tolvaptán	SCR-2	Off-label	Reducir número de ingresos
	Tolvaptán	SCR-2	Off-label	Reducir número de ingresos
	Tolvaptán	SCR-2	Off-label	Reducir número de ingresos
	Tolvaptán	SCR-2	Off-label	Reducir número de ingresos
Neurología	Interferón beta 1a	Enfermedad de Baló	Off-label	Prevenir brotes

Tabla 1 (cont.). Registro de solicitudes clasificadas por servicio médico

Servicio médico	Principio activo	Indicación	Tipo de solicitud	Objetivo del tratamiento
Oncología	Alectinib	Cáncer pulmón ALK mutado	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 18 meses
	Atezolizumab	Carcinoma urotelial 2.º línea	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 12 meses
	Atezolizumab	Carcinoma urotelial 3.º línea	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 12 meses
	Atezolizumab	Carcinoma urotelial metastásico 1.º línea	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 3 meses y Alcanzar SG de 12 meses
	Cabozantinib	Carcinoma renal 1.º línea	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 8 meses
	Capecitabina	Cáncer escamoso endocervical	Off-label	Alcanzar SLP de 4 meses
	Capecitabina	Cáncer de mama HER 2-adyuvante	Off-label	Alcanzar SLP de 18 meses
	Capecitabina	Cáncer de mama HER 2-adyuvante	Off-label	Alcanzar SLP de 18 meses
	Dabrafenib + Trametinib + CyBord	Carcinoma de tiroides avanzado	Off-label	Alcanzar SG de 10 meses
	Durvalumab	Adenocarcinoma de pulmón IIIA en respuesta parcial tras QT	Uso compasivo	Alcanzar SLP de 16 meses
	Durvalumab	Adenocarcinoma de pulmón IIIB en respuesta parcial tras QT	Uso compasivo	Alcanzar SLP de 16 meses
	Durvalumab	Adenocarcinoma de pulmón IIIA en respuesta parcial tras QT	Uso compasivo	Alcanzar SLP de 16 meses
	Irinotecán liposomal pegilado	Adenocarcinoma de páncreas metastásico en 2.º línea	No incluido en GFT	Alcanzar SG de 6 meses
	Ipilimumab + Nivolumab	Adenocarcinoma de colon localmente avanzado irresecable	Off-label	Aumentar SG de 12 meses
	Nivolumab	Adyuvancia en melanoma maligno IIIB	Off-label	Alcanzar SLE de 12 meses
	Nivolumab	Cáncer escamoso cabeza y cuello refractario a platino	No incluido en GFT	Alcanzar SG de 7 meses
	Nivolumab	Cáncer escamoso cabeza y cuello refractario a platino	No incluido en GFT	Alcanzar SG de 7 meses
	Osimertinib	Cáncer de pulmón no microcítico EGFR+ T790M	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 10 meses
	Palbociclib	Neo mama RE+/HER- en progresión combinado con fulvestrant y goserelina	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 11 meses
	Palbociclib	Neo mama NEOadyuvante Combinado con anastrozol	Off-label	Alcanzar un RCB 0-1
	Palbociclib	Neo mama RE+/HER- en progresión combinado con letrozol	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 11 meses
	Palbociclib	Neo mama RE+/HER- en progresión combinado con letrozol	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 11 meses
	Palbociclib	Neo mama NEOadyuvante combinado con anastrozol	Off-label	Alcanzar un RCB 0-1
Otorrinolaringología	Pertuzumab	Tratamiento adyuvante en cáncer mama HER2+ con alto riesgo de recaída	No incluido en GFT	Alcanzar SLP de 12 meses
	Pembrolizumab	Recaída Neo de vejiga	No incluido en GFT	Alcanzar SG de 10 meses
	Pembrolizumab	Neo colon con carcinomatosis peritoneal en progresión	Off-label	Alcanzar SG de 6 meses
	Cidofovir	Papilomatosis laríngea recurrente	Off-label	Supervivencia libre de remisión de 18 meses
	Cidofovir	Papilomatosis laríngea recurrente	Off-label	Supervivencia libre de remisión de 18 meses

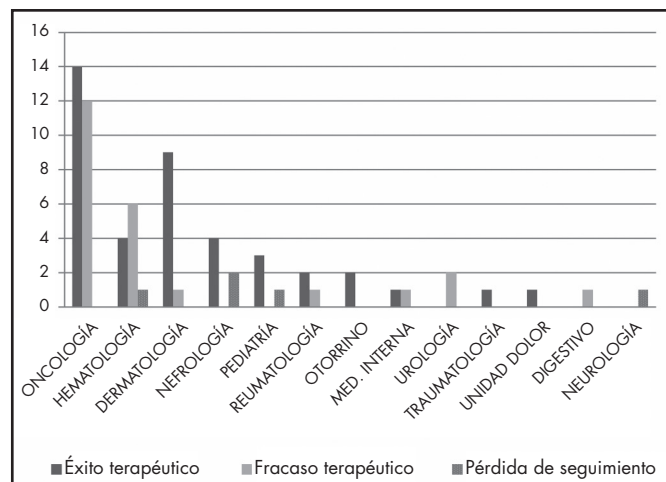
Tabla 1 (cont.). Registro de solicitudes clasificadas por servicio médico

Servicio médico	Principio activo	Indicación	Tipo de solicitud	Objetivo del tratamiento
Pediatría	Gonadotropina coriónica humana	Talla baja idiopática	Off-label	Potenciar crecimiento Pronóstico de talla adulta de 146,7 ± 5 cm
	Hidroxitubirato	Escoliosis severa, por miopatía metabólica con deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasa	Off-label	Sin alternativa
	Miglustat	Enfermedad de Sandohff	Off-label	Disminuir la progresión del proceso neurodegenerativo
	Romiplostin	Trombocitopenia inmune primaria crónica	Off-label	Normalizar plaquetas
Reumatología	Apremilast	Enfermedad de Behçet refractario	Off-label	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
	Rituximab	Dermatomiositis	Off-label	Controlar sintomatología
	Tocilizumab	Enfermedad de Behçet refractaria	Off-label	Controlar sintomatología Disminuir corticoides
Traumatología	Tedizolid	Osteomielitis crónica	Off-label	Resolver infección
Unidad del Dolor	Capsaicina 8% parches	Dolor neuropático crónico	Off-label	Mejorar control dolor
Urología	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico hormonosensible	Uso compasivo	Alcanzar SG de 3 años
	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico hormonosensible	Uso compasivo	Alcanzar SG de 3 años

GFT: guía farmacoterapéutica; LDCGB: linfoma no Hodgkin de células grandes B refractario; QT: quimioterapia; RCB: residual cancer burden; SCR-2: síndrome cardio-renal-2; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión; TASPE: trasplante autólogo de sangre periférica.

realizar seguimiento, y un caso en el que el paciente declinó iniciar tratamiento tras aprobación por la CFT). En la figura 1 se representan los resultados clínicos desglosados por servicio.

El coste del tratamiento de las 70 solicitudes de medicamentos especiales y los no incluidos en GFT supuso un total de 1.140.240 €. Referente al coste de los tratamientos que pudieron ser analizados, la suma fue de 821.631 € y se distribuyó en 521.250 € para los considerados éxitos terapéuticos (63% de este presupuesto) y 300.381 € para los fracasos (37% de este presupuesto). La media de coste por solicitud de tratamiento fue de 16.288 €. En este cálculo se ha excluido el coste de uno de los tratamientos solicitados por el servicio de hematología, inotuzumab + rituximab (259.764 €), con objeto de no desvirtuar los resultados. En la figura 2 se representa el coste por solicitud por servicio médico.

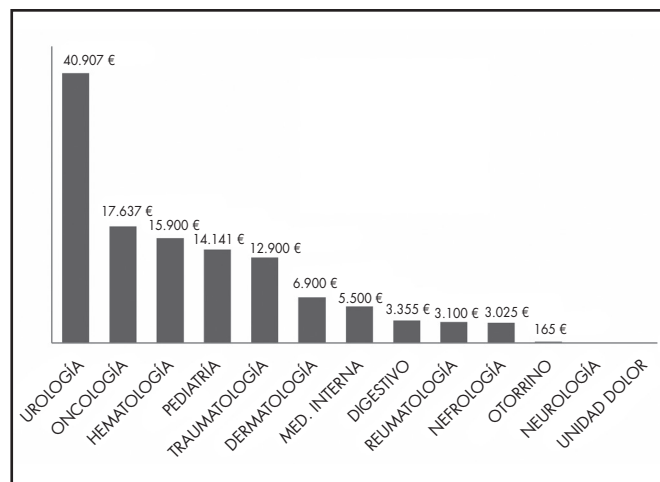
Figura 1. Resultado clínico del tratamiento desglosado por servicio médico.

De las 41 solicitudes en las que se alcanzó éxito terapéutico, 30 corresponden a una solicitud tipo *off-label*, 4 a medicamentos no incluidos en GFT del hospital y 7 a usos compasivos. Se puede observar que el 75% de los medicamentos fueron fármacos citostáticos y biológicos.

Discusión

Este trabajo refleja una importante actividad de evaluación de medicamentos en situaciones especiales y medicamentos no incluidos en GFT, donde en un año la CFyT del hospital analizó un total de 70 solicitudes, lo que equivaldría a casi 6 solicitudes al mes.

La prescripción fuera de ficha técnica, así como de uso compasivo de medicamentos y fármacos no incluidos en la GFT de los hospitales,

Figura 2. Coste medio de solicitud por servicio médico.

permite al paciente beneficiarse de un tratamiento potencialmente eficaz. En contrapartida, en caso de prescripciones fuera de ficha técnica y usos compasivos, le coloca en una situación de riesgo al privarle de las garantías de seguridad, competencia de las agencias reguladoras, al no estar analizado el beneficio-riesgo de dicha terapia en esa patología. Por otro lado, el sistema sanitario tendrá que hacer frente a una inversión que se destina a tratamientos con evidencia limitada en cuanto al beneficio clínico generado^{14,16}. Estos hechos hacen que el RD¹, en su artículo 23.1, permita este procedimiento con carácter excepcional y limitándolo a aquellas situaciones que carezcan de alternativas terapéuticas.

A pesar de todo ello, son muchos los autores que recogen que este tipo de prescripción es práctica común y generalizada^{17,18}, siendo el campo de la oncología y la pediatría los que por diferentes necesidades más tienen que recurrir a ella^{15,16,19}.

Existen diversas situaciones que pueden justificar la necesidad de este tipo de prescripciones: la demora en la publicación de los resultados de la investigación clínica y la posterior autorización de una nueva indicación por las agencias reguladoras, la exclusión en los ensayos clínicos de determinados grupos de pacientes por limitaciones éticas, el desinterés del fabricante en registrar la indicación, la dilación en el tiempo entre la aprobación por la AEMPS y la Comisión Farmacoterapéutica que permita la disponibilidad del fármaco^{19,20,21}.

Por otro lado, la aparición de nuevos fármacos eficaces, pero con alto coste económico, obliga a recoger y analizar toda la información disponible para decidir cuanto antes si tienen o no alto valor terapéutico; el seguimiento y la creación de registros de resultados obtenidos en vida real puede contribuir a un mejor uso de los medicamentos. En nuestro trabajo, del total de solicitudes, encontramos un 59% de tratamientos solicitados considerados como éxitos terapéuticos; con un 7% de pérdidas de seguimiento.

Al querer comparar nuestros resultados con la bibliografía publicada encontramos la limitación de la baja tasa de publicaciones que evalúen los resultados en salud obtenidos del empleo de medicamentos en situaciones especiales y no incluidos en la GFT.

El estudio multicéntrico de Danés *et al.*⁹, que incluía la evaluación de 232 medicamentos en situaciones especiales para 102 indicaciones diferentes, obtiene cifras de éxito terapéutico similares al nuestro (respuesta completa en el 31,4% de los casos, respuesta parcial en el 36,3% y estabilización en el 4,9%). Sin embargo, existe una disparidad en patologías tratadas y fármacos empleados entre el trabajo de Danés *et al.* y nuestro estudio que imposibilita una comparación de resultados.

Centrándonos en los servicios médicos de oncología y hematología, que fueron los que mayor número de solicitudes realizaron, obtenemos un 49% de éxito terapéutico, 18 de 37 solicitudes. Comparamos nuestros resultados con los del estudio descriptivo, observacional, retrospectivo llevado por Arroyo Álvarez *et al.*¹³, donde analizan un total de 154 fármacos antineoplásicos empleados en situaciones especiales entre 2005-2015 y observan una tasa de respuesta subjetiva del 32,5% y objetiva del 10,7% de respuesta clínica. Esta diferencia en tasa de respuesta se puede justificar, tal y como concluyen Arroyo Álvarez *et al.* en su estudio, al empleo de fármacos para el tratamiento mayoritario de tumores metastásicos; en nuestro estudio esta circunstancia no se produce en demasía.

Respecto al servicio médico de dermatología, tercer servicio médico con mayor número de solicitudes, encontramos que, en nuestro estudio 9 de las 10 solicitudes fueron consideradas como éxito terapéutico, resultado superior al obtenido por Natalie Ong *et al.*¹², que al evaluar el resultado clínico de sus 25 solicitudes *off-label* de dermatología obtienen un 70% de respuesta clínica. Esta diferencia se podría justificar a que en el estudio de Natalie Ong *et al.*, un 20% de los pacientes tuvo que discontinuar el tratamiento por la aparición de eventos adversos.

Otro aspecto, nada desdeñable, es el impacto económico en el presupuesto motivado por el empleo de estos medicamentos y la sostenibilidad del sistema sanitario. El coste real de los tratamientos durante el análisis supuso más un millón de euros. Comparamos el coste medio por solicitud de nuestro estudio con los del estudio de Vicente Arocas Casañ *et al.*²²; este evalúa el impacto económico de 834 solicitudes de medicamentos en condiciones especiales, y obtiene un coste por solicitud/año de 8.554 €. En nuestro estudio, el coste medio por solicitud fue de 16.288 €, supone casi el doble de dinero que el obtenido por Arocas Casañ *et al.*, seguramente

porque muchos de nuestros tratamientos exceden el año de duración, mientras que Arocas Casañ *et al.* calculan el coste medio anual.

Si comparamos ahora los medicamentos empleados por dermatología con el estudio previamente mencionado de Natalie Ong *et al.*¹², el coste por solicitud/año en dicho estudio fue de 2.755 €, en nuestro estudio la cifra asciende a 4.348 €. Esta diferencia se puede justificar por dos razones; la primera, de nuevo, porque en nuestro estudio el cálculo del coste fue hasta obtener éxito terapéutico y no por año de tratamiento, y la segunda, porque en el estudio de Natalie Ong *et al.* emplea en 20 de 25 solicitudes revisadas, talidomida, micofenolato de mofetilo y ciclosporina, fármacos con menor coste que los utilizados en nuestro estudio.

En relación con el beneficio-coste de estas terapias, al detallar exclusivamente el coste destinado a los tratamientos que pudieron ser evaluados, observamos que el 63% del presupuesto fue destinado para tratamientos que finalmente fueron exitosos. Tal y como concluyen N. Ong *et al.*¹², es probable que los costes de los medicamentos se hayan compensado mediante la reducción de los ingresos (menor morbilidad con una mejor calidad de vida) y los tratamientos alternativos.

En nuestro hospital se observa cómo la mitad de las solicitudes fueron realizadas por los servicios de hematología y oncología y supusieron más del 75% del presupuesto destinado a medicamentos especiales y no incluidos en GFT. Esto se puede justificar por el auge de la investigación en esta área y la rápida difusión de resultados que conllevan el empleo de estos fármacos antes de que las agencias reguladoras aprueben su autorización¹⁹.

Es de destacar el bajo número de solicitudes realizado por el servicio médico de pediatría a la CFyT, únicamente 4 solicitudes de 70, cuando la bibliografía resalta una tasa de prescripción de fármacos fuera de indicación que supera el 50% en esta población^{23,24}. Esta gran disparidad puede ser debida a que nuestro centro no es centro materno-infantil; aunque también podría ser debido a una posible infranotificación a la CFyT de nuestro hospital.

Como limitaciones del estudio encontramos que los resultados no pueden generalizarse y es compleja la extrapolación de los mismos, pues incluyen un grupo heterogéneo de patologías y fármacos, con pocos casos en cada grupo. Sin embargo, sí podría considerarse un buen reflejo de lo que ocurre en nuestro hospital y nos permite conocer los resultados en vida real con el empleo de estos fármacos y con ello aportar evidencia a la comunidad científica.

Con este proyecto se buscaba desarrollar un modelo de gestión de medicamentos especiales y medicamentos no incluidos en GFT del hospital adecuado a la vez que se cumplieran el RD 1015/2009 y el RD 86/2015. De esta forma, la metodología de evaluación y de seguimiento propuesto por la CFyT, que integra un equipo multidisciplinar, asegura que en la toma de decisiones se preserven los aspectos éticos y garantiza que el acceso al tratamiento se base en la mejor evidencia y relación coste-efectividad para el paciente. El seguimiento prospectivo del paciente en el curso del tratamiento permite reevaluarlo en caso de que no se esté consiguiendo el objetivo expresado por el clínico en la solicitud. Además, posibilita medir la atención que aporte valor, entendiendo como valor el beneficio clínico.

En conclusión, más de la mitad de los tratamientos en situaciones especiales y medicamentos no incluidos en GFT del hospital consiguen su objetivo terapéutico, si bien el impacto económico de su empleo es elevado.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Presentación como comunicación operativa en formato póster de los resultados obtenidos a fecha de 31 de diciembre de 2018 y bajo el título "Implementación de un circuito de evaluación y seguimiento en situaciones especiales" en el 64º Congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Sevilla, 17 a 19 de octubre de 2019.

Aportación a la literatura científica

La prescripción de fármacos en situaciones especiales, fuera de ficha técnica o uso compasivo, es una práctica habitual y generalizada que permite al paciente beneficiarse de un tratamiento potencialmente eficaz, pero a su vez conlleva un cierto riesgo, pues se está empleando en condiciones en las que se carece de suficiente evidencia que garantice un balance beneficio-riesgo positivo. Este hecho hace que se deba justificar convenientemente su utilización y que se requiera del consentimiento informado del paciente; asimismo, expertos en la evaluación de medicamentos recomiendan encarecidamente realizar un seguimiento y monitorización. A pesar de ello, existe una limitada publicación de

artículos que evalúen los resultados en salud obtenidos del empleo de estos medicamentos.

En este estudio se analiza un modelo de gestión de medicamentos especiales y medicamentos no incluidos en Guía Farmacoterapéutica del hospital solicitados a la Comisión de Farmacia y Terapéutica, que incluye la evaluación y el seguimiento de las solicitudes, que posibilita que cada tratamiento se base en la mejor evidencia y relación coste-efectividad asegurando un beneficio tanto para el paciente como para el sistema sanitario. El seguimiento y la creación de registros de resultados obtenidos en vida real, con el análisis apropiado de resultados, pueden contribuir a establecer estrategias de mejora con el fin de mejorar el uso racional y razonable de los medicamentos.

Bibliografía

- Real Decreto 1015/2009, de 19 de julio de 2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, n.º 174 [20 de julio de 2009].
- Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:425-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.07.003
- Delgado O, Puigventos F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp*. 2009;33:237-9.
- 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. Boletín Oficial del Estado, n.º 274 [15 de noviembre de 2002].
- 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. DOI: 10.1016/j.cal.2012.05.005
- Real Decreto 86/2015, de 23 de octubre, por el que se crea la Comisión Farmacoterapéutica del Servicio de Salud de las Illes Balears y se regula su composición, organización y funcionamiento. Boletín Oficial de las Islas Baleares, n.º 155 [25 de octubre de 2015].
- Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, Pradolongo JR. Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution. *Farm Hosp*. 2017;41(4):458-69. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10562
- Benoît Mourtat B. Les assises du médicament. Rapport de synthèse des Assises du médicament. Groupe 3. France : Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]; 2011 [consultado 12/08/2019]. Disponible en: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/VOLUME_V_groupe_3-1.pdf
- 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. DOI: 10.1007/s00228-014-1746-2
- Chay J, Donovan P, Cummins S, Kubler P, Pillans P. Experience with low dose rituximab in off-label indications at two tertiary hospitals. *Int Med J*. 2013;43:871-82. DOI: 10.1111/imj.12207
- Kesselheim A, Myers J, Solomon D, Winkelmayer W, Levin R, Avorn J. The Prevalence and Cost of Unapproved Uses of Top-Selling Orphan Drugs. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31894. DOI: 10.1371/journal.pone.0031894
- Ong N, McMeniman E, Pillans P, Soyer H. A clinical audit of high-cost and off-label drug use in dermatology. *Australas J Dermatol*. 2015;58(1):30-4. DOI: 10.1111/ajd.12392
- Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez L, Rodríguez Mateos ME, Martínez Bautista MJ, Benítez Rodríguez E, Baena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. *Farm Hosp*. 2017;41(3):382-90. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10745
- Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med*. 2013;11:238. DOI: 10.1186/1741-7015-11-238
- Falabregues A, Daul M, Pourroy B, Gauthier-Villano L, Pisano P, Rathelot P, et al. Pertinence des prescriptions «hors AMM/RTU» des molécules onéreuses dans un hôpital universitaire. *Therapies*. 2015;70(5):385-402.
- Smieliauskas F, Sharma H, Hurley C, de Souza J, Shih Y. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Economics*. 2017;27(1):e55-70. DOI: 10.1002/hec.3537
- Largent EA, Miller FG, Pearson SD. Going off-label without venturing off-course. Evidence and ethical off-label prescribing. *Arch Intern Med*. 2009;169:1745-7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.314
- 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;28:1443-52. DOI: 10.1592/phco.28.12.1443
- Saiyed M, Ong P, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251-8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
- Orloff JJ, Stanski D. Innovative approaches to clinical development and trial design. *Ann Ist Super Sanità*. 2011;47:8-13. DOI: 10.4415/ANNS_11_01_03
- Kwinta P. Off-label drugs use in children-clinical perspective. *Przegl Lek*. 2011;68:1-3.
- 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. DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9268
- García-López I, Fuentes-Ríos J, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares C. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(1):28-36. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.01.026
- Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, et al. Off-label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc*. 2018;111(8):776-83.