



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

Evaluación de la respuesta y causas de suspensión del uso de medicamentos fuera de indicación con evidencia baja y muy baja, en pacientes adultos no oncológicos.

Autor: Beatriz Cano Castaño

Fecha: Convocatoria Febrero 2020

Tutor: Montserrat Perez Encinas

1. Resumen.

No es infrecuente que los pacientes, en el ámbito hospitalario, sean tratados con medicamentos fuera de indicación, con importantes controversias a nivel sanitario y normativo. Se realiza un estudio observacional retrospectivo que incluye todas las solicitudes de medicamento fuera de indicación realizadas en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón en pacientes adultos con asistencia hospitalaria no oncológica desde julio 2009 hasta diciembre 2018. En una fase inicial se asigna la evidencia a cada una de las solicitudes de acuerdo a la escala GRADE, y en una segunda fase se determina la respuesta, seguridad y causas de suspensión de los tratamientos con evidencia baja y muy baja.

En este estudio se evalúa la respuesta al tratamiento de acuerdo a las variables clínicas establecidas en el informe de análisis de la evidencia de cada medicamento.

Durante el periodo de estudio se recibieron un total de 1.234 solicitudes individualizadas de tratamiento fuera de indicación y uso compasivo. 369 solicitudes correspondieron a tratamientos oncológicos y 106 al área de pediatría. 151 solicitudes fueron autorizadas al amparo de un protocolo clínico previamente aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, por lo que se excluyeron de la asignación de la evidencia. 225 (41,6%) se clasificaron como alta evidencia, 135 (25%) como de evidencia moderada y 177 (32,7%) y 4 (0,74%) solicitudes como de evidencia baja y muy baja, respectivamente, no pudiéndose estimar el grado de evidencia en 67 solicitudes por falta del informe o información deficiente.

Los medicamentos más comúnmente utilizados con evidencia baja y muy baja fueron toxina botulínica, rituximab, micofenolato de mofetilo y azatioprina y las indicaciones respectivamente: Vejiga hiperactiva neurogénica, púrpura trombocitopénica idiopática, dermatitis atópica severa y diferentes tipos de hipoacusias.

La tasa de respuesta completa y parcial fue del 47,30% y del 9,46%, respectivamente.

En nuestro centro la utilización de medicamentos fuera de indicación en pacientes adultos no oncológicos, aún teniendo una evidencia baja según el sistema GRADE, pueden generar beneficio a los pacientes. No obstante, y ante la variabilidad en resultados, cada decisión debe tomarse de forma individualizada, especialmente por los riesgos inherentes de cualquier fármaco al no haber pasado por las exigencias de las agencias reguladoras. De ahí el papel de los servicios de farmacia hospitalaria en el asesoramiento a los profesionales sanitarios y la dirección Médica.

Palabras claves: fuera de indicación, evidencia científica baja, sistema GRADE, off label.

2. Introducción.

Los medicamentos constituyen la tecnología sanitaria más utilizada en la actualidad, tal es, que en las últimas décadas la atención sanitaria y la innovación farmacoterapéutica han contribuido de manera destacable al aumento de la esperanza de vida ⁽¹⁻³⁾, y en especial en algunas enfermedades VIH, algunos tipos de cáncer, entre otras ⁽⁴⁻⁷⁾.

Se estima que en la Comunidad de Madrid más del 60% de la población consume al menos un medicamento, dato similar en España ⁽⁸⁾, alcanzando en un estudio nacional en mayores de 65 años no institucionalizados hasta el 50% con 5 o más medicamentos ⁽⁹⁾ o internacional según el cual casi el 21% de los adultos consumían más de cinco fármacos ⁽¹⁰⁾. Concretamente en los hospitales, gran parte de la actividad asistencial que se desarrolla lleva asociado un medicamento, de ahí la interacción de los Servicios de Farmacia Hospitalaria con todos servicios médicos.

Para que un medicamento pueda ser utilizado en la clínica, ha de ser comercializado, bajo una autorización previa por parte de la agencia reguladora competente del país correspondiente. En España la autorización de la comercialización de medicamentos se concede a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) dependiente del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, a nivel europeo es la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la que regula la autorización y en Estados Unidos se encarga la FDA (Food and Drug Administration).

El proceso de desarrollo de un fármaco comienza con la investigación básica sobre el fármaco de estudio: identificación de la molécula, su caracterización, síntesis y eficacia terapéutica. Continúa con estudios preclínicos realizados en animales y modelos de laboratorio y termina con ensayos clínicos, en humanos ⁽¹¹⁾. Este proceso garantiza la eficacia, calidad y seguridad del fármaco, existiendo posteriormente un seguimiento del mismo para detectar reacciones adversas. Evaluado el dossier aportado por el laboratorio y autorizado el fármaco, la AEMPS elabora tres documentos: la ficha técnica, el prospecto y el informe público de evaluación. En la ficha técnica están descritas las condiciones de uso para el medicamento que se han autorizado, las indicaciones, posología, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas y uso en poblaciones especiales ⁽¹²⁾.

La ficha técnica de un medicamento reviste una gran importancia tanto desde el punto de vista asistencial como jurídico, y el tratamiento de los pacientes debe ajustarse a las indicaciones y condiciones de uso así recogidas para la patología en cuestión. No obstante, los medicamentos también pueden utilizarse para indicaciones o condiciones de uso distintas a las autorizadas, si la situación clínica del paciente lo requiere y el médico así lo considera. La utilización de medicamentos fuera de indicación se reglamenta en España a través del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, en él se recogen tres situaciones especiales clave:

“1. Uso compasivo de medicamentos en investigación: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su

vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una *solicitud de autorización de comercialización*, o bien deberá estar *siendo sometido a ensayos clínicos*.

2. *Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas*: el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada.

3. *Acceso a medicamentos no autorizados en España*: utilización de medicamentos autorizados en otros países, pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación”⁽¹³⁾.

La utilización de medicamentos fuera de indicación, tal como se recoge en el Real Decreto mencionado debería ser excepcional y la responsabilidad recae sobre los centros sanitarios, siendo muy importante la información dada a los pacientes y el seguimiento por parte del médico, ya que el paciente puede estar expuesto a una seguridad incierta, derivada en su mayoría de evidencia clínica limitada tanto en eficacia como en seguridad⁽¹⁴⁾. Así mismo, dicho Real Decreto y con mayor detalle el RDL 16/2012 de medidas urgentes de para garantizar la sostenibilidad del sistema nacional de salud, determina el establecimiento de protocolos terapéuticos por las Comisiones de Farmacia autonómicas u órgano colegiado equivalente, de forma que toda la responsabilidad no debe recaer en el profesional⁽¹⁵⁾. Algunas Comunidades Autónomas tienen regulación al respecto (Navarra, Aragón, Andalucía, la Rioja, Valencia Murcia), recayendo en el resto en los centros hospitalarios, como es el caso de la Comunidad de Madrid.

Los protocolos farmacoterapéuticos a nivel comunidad o centro hospitalario se centran, en su mayoría, en aquellas situaciones en las que puede existir evidencia y no está reflejada en la ficha por diversas razones, puede ser porque existan áreas de investigación a un ritmo superior; en otras ocasiones, es debido a la ausencia de interés por parte del laboratorio que comercializó en su día el fármaco con una o dos indicaciones y que no realiza los estudios exigidos por la AEMPS para obtener la nueva indicación. En este último caso suelen ser fármacos para los que ha caducado la patente^(13,16).

El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas se ajusta a un procedimiento hospitalario que delimita el ámbito de aplicación, el informe clínico que justifica la necesidad del tratamiento, el modelo de consentimiento informado y el análisis de la evidencia⁽¹⁴⁾. En este punto resulta crucial la participación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria, responsables de hacer una valoración de dicha evidencia.

La evidencia científica es una medida para determinar cuanto de fiables son los datos de una investigación, la cual se utiliza en la práctica para adoptar decisiones clínicas. Según el rigor científico de los estudios se pueden construir distintas escalas de evidencia a partir de las cuales se emiten recomendaciones, llegando a existir más de 100 sistemas distintos para evaluar la evidencia⁽¹⁷⁾. Cabe destacar el sistema Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)⁽¹⁸⁾, o el American College of Chest Physicians⁽¹⁹⁾, con limitaciones respecto al criterio de evaluación^(19,20). El Sistema GRADE⁽²¹⁾ (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) es más actual y analiza la evidencia de manera muy sencilla y exacta⁽²²⁾.

En el sistema GRADE, la evidencia presenta mayor o menor calidad en función de si los ensayos son experimentales u observacionales, es decir, la evidencia sería alta si se tratase de ensayos experimentales (ensayos clínicos aleatorizados) y baja si fuesen observacionales (casos y controles, cohortes), existiendo factores que hacen que la calidad aumente o disminuya. Así, se sistematizan cuatro niveles de calidad: Evidencia alta, moderada, baja y muy baja, en función de las características del ensayo^(22, 23).

Aunque la utilización de medicamentos fuera de indicación es una práctica no infrecuente en los hospitales⁽²⁴⁾, especialmente en pediatría⁽²⁵⁾, y en las áreas oncohematológicas⁽²⁶⁾, no existen suficientes estudios a nivel nacional que permitan conocer el resultado del uso de medicamentos fuera de indicación en función del grado de evidencia científica existente.

En este trabajo se realiza una evaluación de la respuesta y causas de suspensión del uso de medicamentos fuera de indicación con evidencia baja y muy baja, en pacientes adultos no oncológicos, en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, con datos recogidos desde Julio de 2009, fecha en la que se regula de manera más exhaustiva el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.

3. Objetivos

Objetivo principal

Determinar la respuesta y las causas de suspensión del uso de medicamentos fuera de indicación con evidencia baja y muy baja, en pacientes adultos no oncológicos

Objetivo secundario

Conocer los tratamientos fuera de indicación por patologías y servicios médicos implicados.

Determinar el grado de evidencia de cada uno de los tratamientos fuera de indicación de acuerdo a la escala GRADE

Determinar la toxicidad de los usos fuera de indicación

Identificar tratamientos fuera de indicación que pueden ser objeto de un protocolo en base a su frecuencia de uso y evidencia.

Estimar aquellas solicitudes de tratamiento fuera de indicación que podían haber sido evitables.

4. Metodología

Estudio observacional retrospectivo que incluye todas las solicitudes de medicamento fuera de indicación realizadas en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA), en pacientes adultos con asistencia hospitalaria no oncológica desde 1 de julio 2009 hasta 31 de diciembre 2018.

El HUFA dispone de un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT), aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, que unifica las solicitudes de medicamentos fuera de indicación. En dicho procedimiento, que se inicia con la solicitud por parte del

médico responsable, el Servicio de Farmacia emite un informe sobre la evidencia y pertinencia de dicho tratamiento, con el fin de asesorar a la Dirección Asistencial en la toma de decisión.

Como fuentes de información se ha utilizado el fichero interno disponible en el Servicio de Farmacia que recoge todas las solicitudes de los medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas y del uso compasivo de medicamentos en investigación, así como los informes elaborados por el farmacéutico con la evidencia disponible en el momento de la solicitud, informes previamente anonimizados por el tutor del estudio.

Las evidencias se asignaron a partir de dichos informes y la bibliografía adjunta en el dossier de solicitud, según el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) en evidencia alta, moderada, baja y muy baja.

Evidencia alta: meta-análisis, ensayo clínico aleatorizado, revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados.

Evidencia moderada: ensayos clínicos controlados bien diseñados pero no aleatorizados, ensayos aleatorizados en otra línea de tratamiento o en otra población, estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad y multicéntricos.

Evidencia baja: estudios de cohortes o de casos y controles y múltiples series

Evidencia muy baja: series de casos y opiniones de expertos.

La evaluación de resultados se circunscribe a los tratamientos con evidencia baja y muy baja por una mayor incertidumbre a la hora de adoptar una decisión, y por la viabilidad de estudio. La respuesta, toxicidad y causa de suspensión de los mismos se obtiene de la Historia Clínica Selene®, con la supervisión directa del tutor. La dosis y duración del tratamiento se obtiene de la aplicación de gestión de Farmacia Farmatools®.

La variable principal se define como la respuesta al tratamiento de acuerdo a los resultados clínicos establecidos en el informe de análisis de la evidencia de cada medicamento. Como variables secundarias se definen la frecuencia de los tratamientos fuera de indicación por patologías y por servicios médicos; frecuencia de los tratamientos de acuerdo a la escala GRADE; toxicidad de los tratamientos; tratamientos fuera de indicación que pueden ser objeto de un protocolo en base a su frecuencia de uso y evidencia y solicitudes de tratamiento fuera de indicación potencialmente evitables. Otras variables de registro a recoger son: Variables demográficas (edad y sexo), variables relativas tratamiento (fecha de la solicitud, servicio médico, diagnóstico principal, indicación fuera de uso, medicamento fuera de indicación y dosis y duración de tratamiento). Como variables calculadas el Grado de evidencia y los medicamentos objeto potencial de protocolo farmacoterapéutico.

Los datos son procesados utilizando la hoja de cálculo Excel®. Se ha realizado un análisis descriptivo de la información recogida. Las variables cualitativas se expresan mediante distribución de frecuencias relativas y porcentuales.

El proyecto ha sido presentado al Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital (CEIm) con fecha 11/11/2019, recogándose su aprobación en el acta de la sesión del

27/11/2019 (se adjunta aprobación como anexo). A lo largo del estudio se ha mantenido el anonimato de los pacientes y la supervisión del tutor.

5. Resultados.

Durante el periodo de estudio se recibieron un total de 1.234 solicitudes individualizadas de tratamiento fuera de indicación y uso compasivo. De ellas 369 se corresponden con tratamientos oncológicos y 106 con tratamientos para pacientes pediátricos, excluidos del análisis por estar fuera del alcance.

Un total de 106 medicamentos fueron solicitados para 201 indicaciones, siendo los más frecuentes toxina botulínica (29,95%) rituximab (11,46%), micofenolato de mofetilo (8,95%), omalizumab (5%) e isotretinoína (2,77%). Respecto a las indicaciones vejiga hiperactiva neurogénica, hiperhidrosis palmar y diplopía para toxina botulínica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune y glomerulonefritis para rituximab, miastenia gravis, glomerulonefritis y Lupus Eritematoso Sistémico para micofenolato de mofetilo, urticaria idiopática crónica y alergia a las proteínas de la vaca para omalizumab y alopecia frontal fibrosante para isotretinoína.

La asignación de la evidencia de acuerdo al Sistema Grade se planificó sobre las 759 solicitudes restantes. 151 solicitudes fueron autorizadas al amparo de un protocolo clínico previamente aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, por lo que se excluyeron de la asignación de la evidencia (Figura 1). 225 (37 %) se clasificaron como alta evidencia, 135 (22,20%) como de evidencia moderada y 177 (29,11%) y 4 solicitudes como de evidencia baja y muy baja, respectivamente no pudiéndose estimar el grado de evidencia en 67 solicitudes por falta del informe o información deficiente.

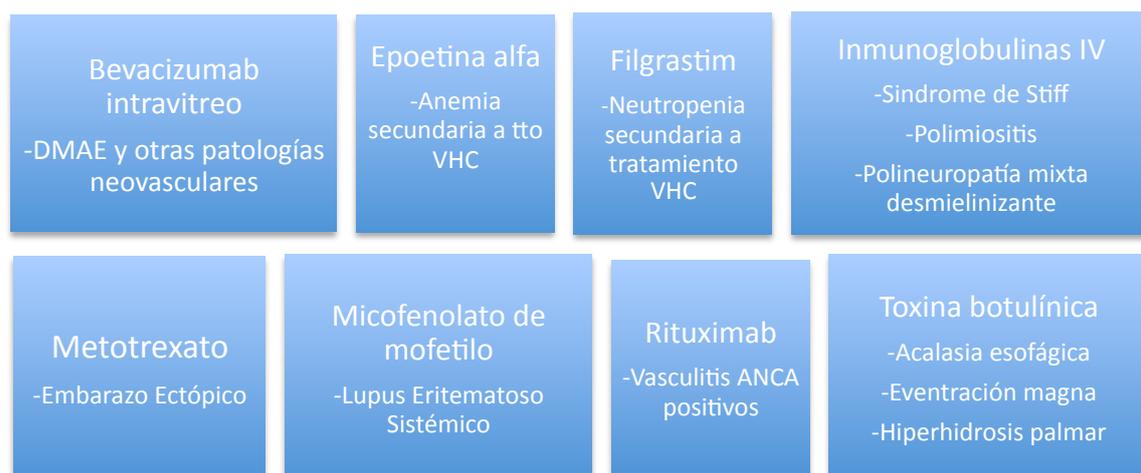


Figura 1. Fármacos e indicaciones autorizadas bajo un protocolo interno en el HUFA

1. Solicitudes con baja evidencia científica

❖ Análisis de la respuesta

De las 177 solicitudes con baja evidencia científica analizadas para determinar la respuesta, toxicidad y causas de suspensión, en 20 casos no se llegó a iniciar el tratamiento por una mejoría de los síntomas desde que se solicitó el fármaco hasta que se concedió la autorización. En 9 solicitudes la respuesta no se pudo evaluar por falta de información en las historias clínicas, y en parte a la intolerancia del tratamiento por parte del paciente, analizándose la misma en las 148 solicitudes restantes.

Un total de 40 medicamentos fueron solicitados para 70 indicaciones. La distribución de los medicamentos solicitados como fuera de indicación se recoge en la figura 1, siendo los más frecuentes toxina botulínica (24,29%), rituximab (19,20%), azatioprina y micofenolato de mofetilo con el 5,64% cada uno.

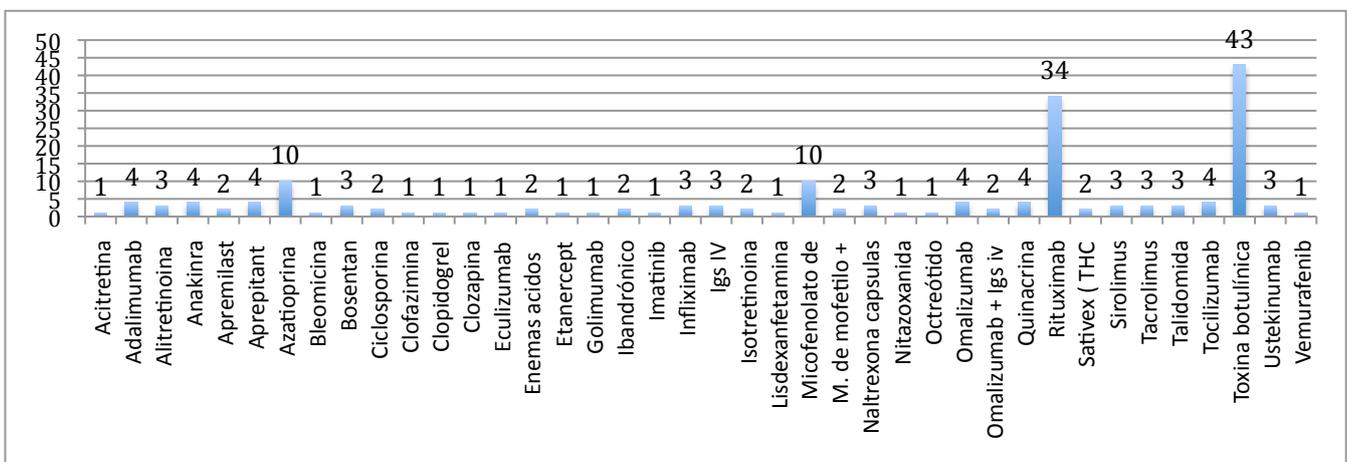


Figura 2. Fármacos solicitados fuera de indicación con baja evidencia científica.

La tabla 1 resume el número y porcentaje de respuestas de acuerdo a la clasificación utilizada en la práctica habitual: respuesta completa, respuesta parcial, falta de respuesta y respuesta inicial con pérdida posterior de la misma (no respondedores secundarios).

Tabla 1. Grado de respuesta a los tratamientos fuera de indicación con baja evidencia (sistema GRADE)

Nº Solicitudes (%)	Respuesta completa	Respuesta parcial	Falta de respuesta	No respondedor secundarios
148	70	14	45	19
%	47,30%	9,46%	30,41%	12,84%

La tabla 2 detalla el número de respuestas de acuerdo a la clasificación anterior, por fármaco para el conjunto de indicaciones.

Tabla 2. Respuestas a los fármacos solicitados con baja evidencia.

Fármaco con baja evidencia científica	Respuesta completa N=70	Respuesta parcial N=14	Falta de respuesta N=45	No respondedor secundario N=19
Acitretina (N=1)			1	
Adalimumab (N=3)	1	1		1
Alitretinoína (N=2)	1		1	
Anakinra (N=4)	1			3
Apremilast (N=2)	1			1
Aprepitant (N=3)			3	
Azatioprina (N=5)			2	3
Bleomicina (N=1)			1	
Bosentan (N=3)	1		2	
Clofazimina (N=1)			1	
Clopidogrel (N=1)	1			
Clozapina (N=1)	1			
Eculizumab (N=1)			1	
Enemas ácidos grasos de cadena corta (N=1)	1			
Etanercept (N=1)				1
Golimumab (N=1)				1
Ibandrónico (N=2)			2	
Infliximab (N=3)	1		1	1
Inmunoglobulinas IV			2	
Lisdexanfetamina (N=1)				1
Micofenolato mofetilo (N=7)	3		2	2
Micofenolato de mofetilo + Tacrolimus (N=2)	2			
Naltrexona FM (N=3)			3	
Nitazoxanida (N=1)	1			
Octreótido (N=1)				1
Omalizumab (N=4)	3			1
Omalizumab + Igs iv (N=2)			1	1

Quinacrina (N=4)	1	1	1	1
Rituximab (N=29)	19	4	6	
Sativex® (N=2)		1	1	
Sirolimus (N=3)	1	2		
Tacrolimus (N=1)	1			
Talidomida (N=3)	3			
Tocilizumab (N=4)	4			
Toxina Botulínica (N=41)	23	5	13	
Ustekinumab (N=2)			1	1

Dentro del grupo de fármacos con **respuesta completa**, recogidos en la figura 3, los medicamentos más solicitados han sido toxina botulínica y rituximab alcanzando el 60% del total.

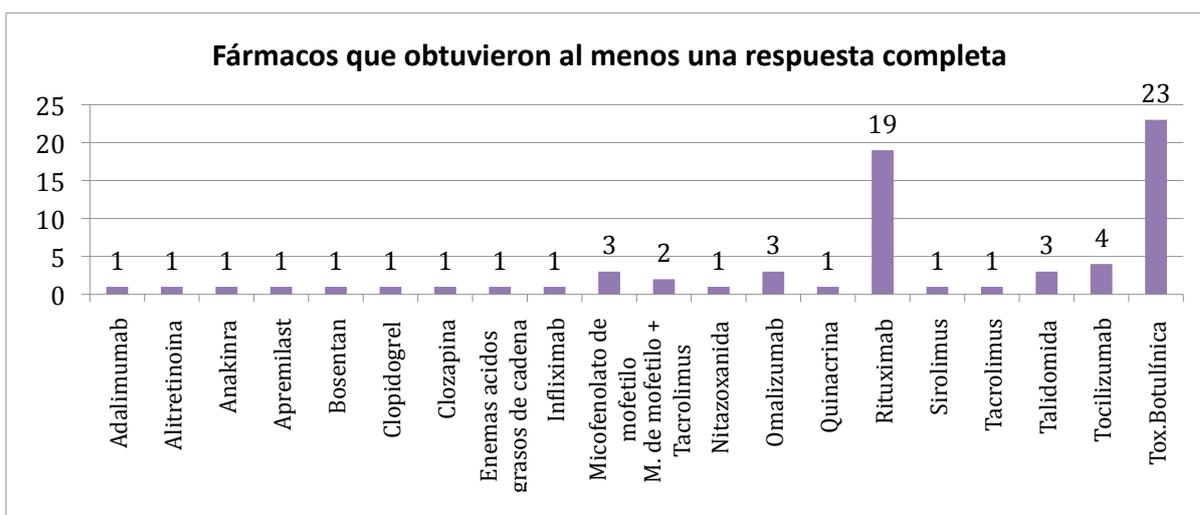


Figura 3. Distribución de los fármacos fuera de indicación con evidencia baja con al menos una respuesta completa por parte de los pacientes.

En el caso de rituximab, de las 19 solicitudes con respuesta completa, 13 fueron para tratar pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) también denominada autoinmune. En la figura 4 se reflejan las solicitudes de rituximab para esta patología, alcanzando el 88% de respuestas favorables (figura 4).

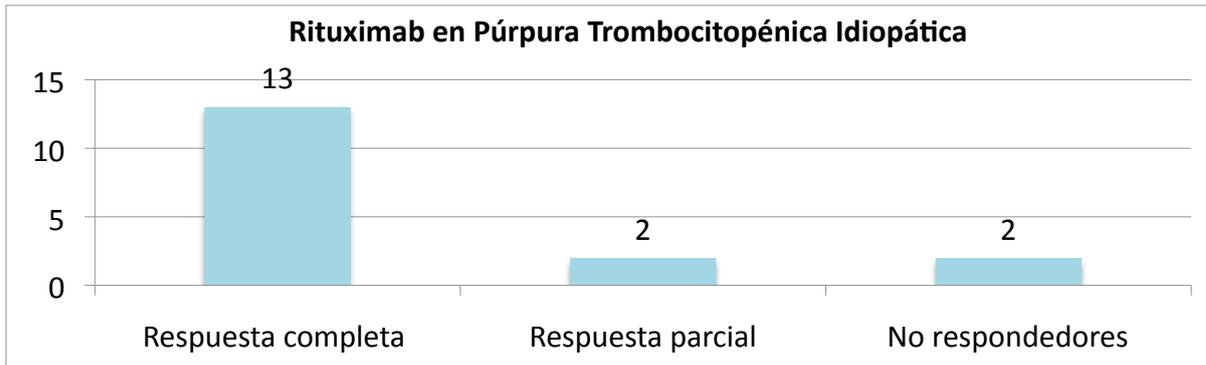


Figura 4. Grado de respuestas al tratamiento con rituximab para en púrpura trombocitopénica idiopática.

Por otra parte, 20 de las solicitudes de toxina botulínica con respuesta completa reflejadas en la figura 2 se han utilizado para el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva neurogénica. En la figura 5 se exponen todas las solicitudes para esta patología tratadas con toxina botulínica, 69,4% respondieron favorablemente.

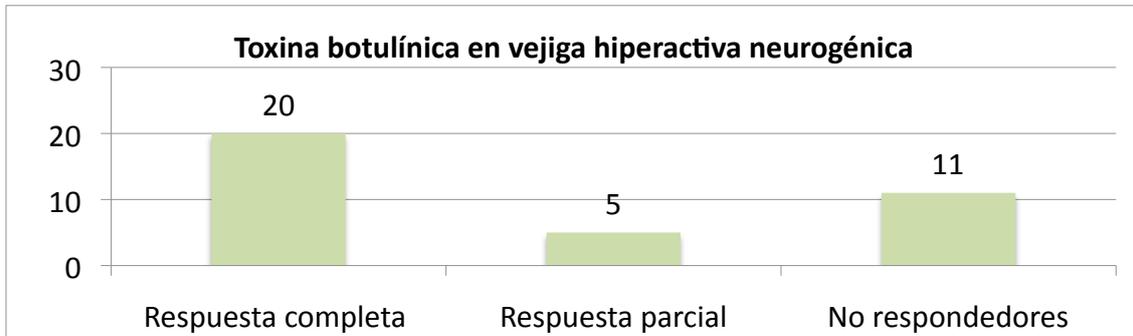


Figura 5. Grado de respuesta al tratamiento con toxina botulínica en vejiga hiperactiva neurogénica

Respecto a las **respuestas no favorables** para el paciente, en 13 ocasiones el fármaco utilizado fue rituximab, seguido por toxina botulínica en 6 casos, recogándose el resto de los medicamentos en la figura 5.

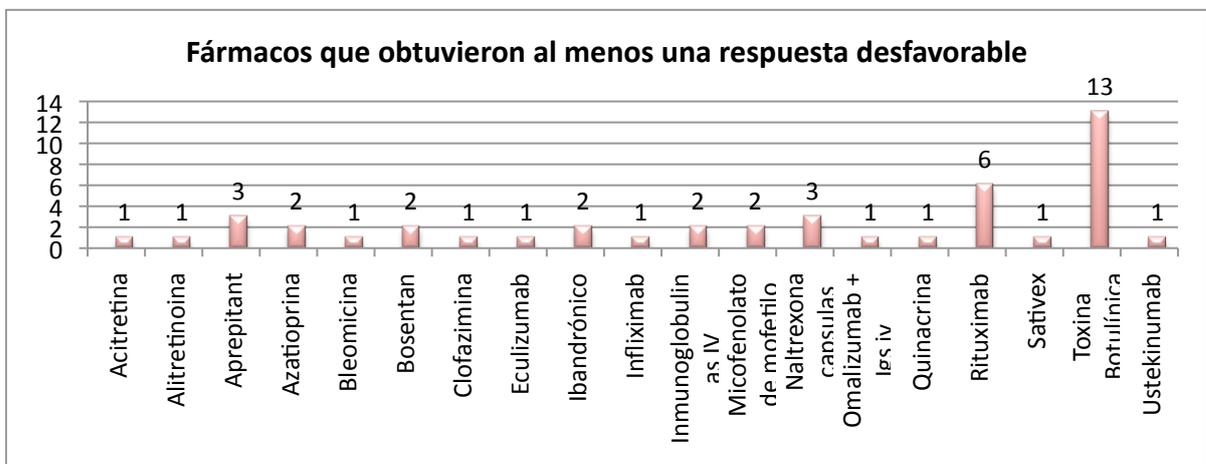


Figura 6. Distribución de las solicitudes por fármaco fuera de indicación con al menos una respuesta desfavorable.

Toxina botulínica no fue efectiva en el 30% de los tratamientos para vejiga hiperactiva neurogénica, rituximab en el 23 % de las solicitudes, aprepitant y naltrexona no fueron efectivos en ningún paciente.

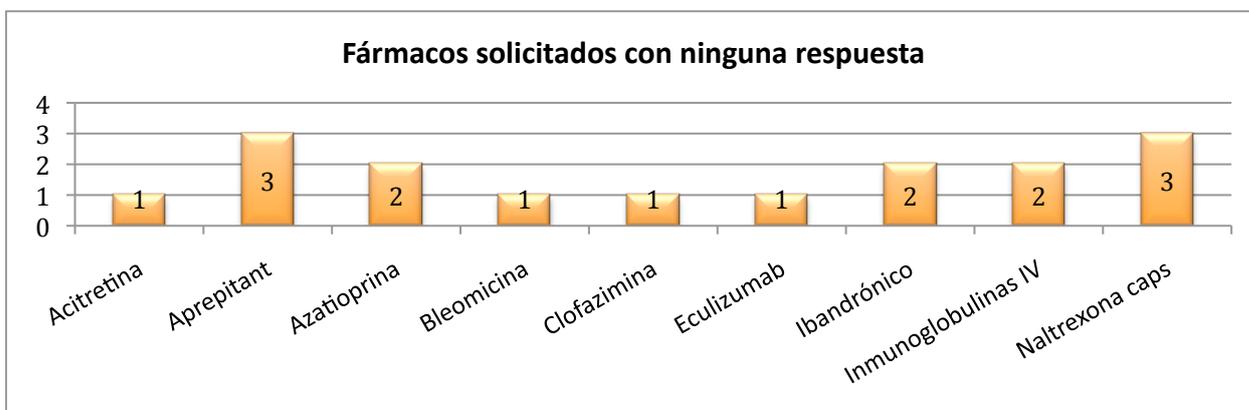


Figura 7. Fármacos solicitados con baja evidencia científica que no obtuvieron respuesta

La solicitud de acitretina fue para liquen plano oral. Aprepitant, para prurito incoercible y micosis fungoide, donde se perseguía, también, disminuir el prurito asociado. En el caso de azatioprina las indicaciones fueron para dos patologías que cursan con hipoacusia, enfermedad de Meniere e hipoacusia autoinmune bilateral. Bleomicina se solicitó para el tratamiento de queloides, clofazimina para enfermedad de Crohn y eculizumab para una enfermedad rara denominada DEGOS. Ácido ibandrónico fue solicitado con el fin de tratar dos casos de calcifilaxis. Las inmunoglobulinas trataron de calmar brotes de pénfigo vulgar y penfigoide ampolloso. Las cápsulas de naltrexona, una fórmula magistral realizada en el propio hospital, fueron solicitadas para dos casos de pénfigo crónico familiar y uno de prurito incoercible.

❖ Motivos de suspensión de tratamiento

La figura 8 recoge los motivos de suspensión de los tratamientos con baja evidencia, destacando falta de respuesta inicial y tardía, así como por buena respuesta o mejoría de los síntomas de la enfermedad. El tercer motivo de suspensión fue la pérdida de respuesta, que en el caso de los anti-TNF- α pudo deberse a la generación de anticuerpos antifármaco⁽²⁷⁾. Un 8% de pacientes continúan en tratamiento y un 16% finalizaron el tratamiento programado. El 5% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por un evento adverso.

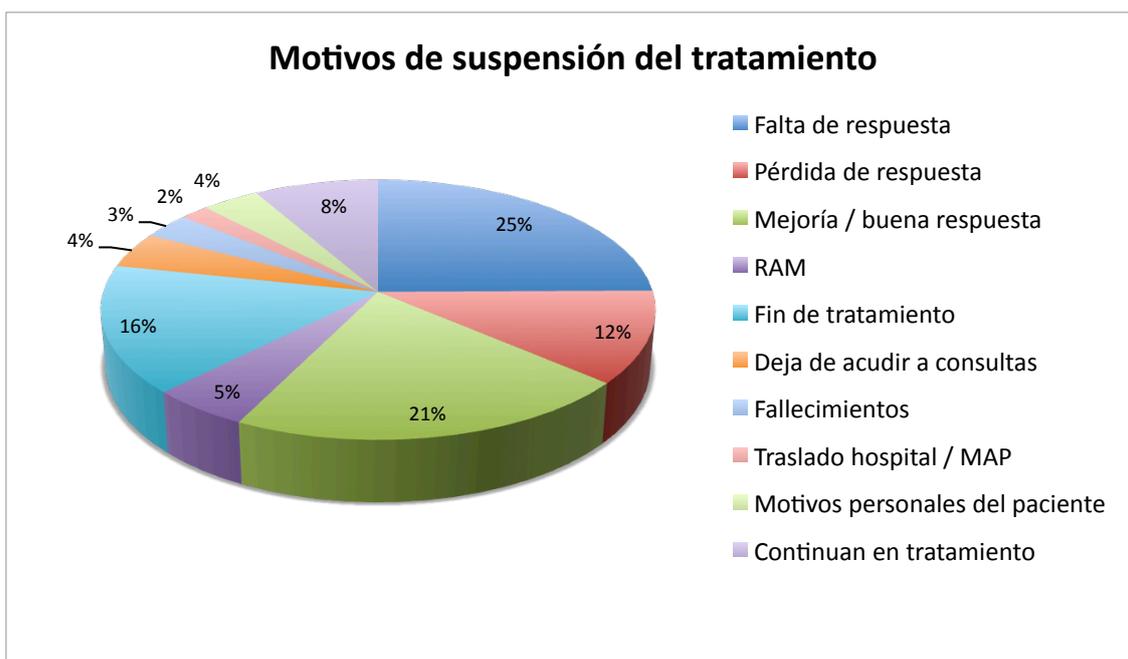


Figura 8. Motivos de suspensión de los tratamientos con baja evidencia científica

En la tabla 3 se recoge para cada uno de los motivos de suspensión del tratamiento el grado de respuesta obtenida. Así, la mayoría de los tratamientos que fueron suspendidos por falta de respuesta corresponden a pacientes cuya respuesta al tratamiento no fue la adecuada (89,74%), los que suspendieron por pérdida de respuesta corresponden a los no respondedores secundarios (100%) y de los pacientes cuya respuesta al tratamiento fue adecuada el 12,9% continúan en tratamiento, el 42,9% suspendieron por mejoría de la enfermedad, el 27,1% por fin de tratamiento programado y el 2,9% tuvieron que suspender el tratamiento por una reacción adversa. De las 9 solicitudes no evaluables en cuanto a la efectividad, en el 55% de los casos se debió a un evento adverso al inicio del tratamiento que obligó a suspender antes de poder valorar si el tratamiento estaba siendo efectivo.

Tabla 3. Motivos de suspensión y respuestas a los tratamientos.

Motivo suspensión tratamiento	Respuesta total	Respuesta parcial	No respondedor	No respondedor secundario	No valorada
Falta de respuesta		4	35		
Pérdida de respuesta				18	
Mejoría / buena respuesta	30	3			
RAM	2		1		5
Fin de tratamiento	19	3	3		
Deja de acudir a consultas	5		1		1
Fallecimientos	1		4		

Traslado hospital / MAP	1		1		1
Motivos personales del paciente	3	3			
Continúa en tratamiento	9	1		1	2

2. Solicitudes con muy baja evidencia

❖ Análisis de la respuesta

Cuatro solicitudes fueron clasificadas como de evidencia muy baja. El grado de respuesta así como los motivos de suspensión se recogen en las tabla 4 y 5, respectivamente.

Tabla 4. Respuestas a los tratamientos fuera de indicación con muy baja evidencia científica.

Fármaco solicitado con muy baja evidencia científica	Respuesta total	RAM	Total
Sativex® (THC + cannadiol)	1	1	2
Rituximab	1		1
Adalimumab	1		1

Tabla 5. Motivos de suspensión en tratamientos de muy baja evidencia científica

Motivos suspensión tratamiento	Respuesta total	Respuesta no valorada
Mejoría / buena respuesta	1	
RAM		1
Fin de tratamiento	2	

❖ Análisis de la toxicidad

Respecto a la toxicidad de los tratamientos en nueve pacientes se registraron efectos adversos que podían ser atribuibles a los medicamentos fuera de indicación con evidencia baja y muy baja, aunque en la historia no se refleja la relación de causalidad (tabla 6).

Tabla 6. Toxicidad de los tratamientos fuera de indicación con evidencia baja y muy baja

Sospecha de RAM	Fármaco	Uso fuera de indicación
Infección respiratoria	Aprepitant	Prurito incoercible
Etanol en la composición. Paciente en tratamiento con antabus	Ciclosporina	Enfermedad de Hailey-Hailey familiar o pénfigo crónico familiar

Edema	Imatinib	Esclerodermia
Dolor abdominal cólico muy intenso, que no cedía con tto con Omeprazol	Micofenolato de mofetilo	Dermatitis Atópica Severa
Cuadro de vómitos, diarreas, líquidas, malestar general, dolor abdominal, sequedad.	Micofenolato de mofetilo	Sarcoidosis con hipercalcemia
Neuropatía sensitiva manifestada por parestesias	Talidomida	Liquen plano pilar
Dolores óseos	Talidomida	Lupus Eritematoso Sistémico
Insuficiencia renal	Vemurafenib	Enfermedad de Erdheim Chester
Rechazo total del fármaco, agitaciones en cada administración	Sativex® (THC +cannadiol)	Tetraparesia espástica

6. Discusión.

Ante las solicitudes de un tratamiento fuera de indicación es indispensable analizar la evidencia científica. Si la evidencia es alta, las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los hospitales o los Servicios de Farmacia Hospitalaria, adoptan en su mayoría decisiones globales para dichos tratamientos. Ante evidencias moderadas y bajas, la decisión de tratar al paciente debe tomarse tras un balance beneficio-riesgo individualizado para cada paciente. Así, en nuestro estudio, centrado en pacientes adultos no oncológicos, una de cada cinco solicitudes fueron autorizadas al amparo de un protocolo previamente aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

Son numerosos los estudios publicados sobre el uso de medicamentos fuera de ficha técnica a nivel internacional, y aunque en España también es un tema referenciado, la mayoría se centran en el ámbito de la pediatría y oncología. Estas especialidades fueron excluidas de nuestro alcance, en el caso de pediatría una revisión sistemática que incluye 34 estudios⁽²⁷⁾ refiere tasas de prescripción fuera de ficha técnica entre el 12 y el 70%. Asimismo, en el campo de la oncología múltiples estudios cifran el uso de medicamentos fuera de indicación en valores superiores al 60%^(28,29).

Fuera de estos dos ámbitos, la literatura es menor y especialmente estudios que analicen, como el nuestro, resultados clínicos con respuesta, toxicidad y causas de suspensión. El estudio multicéntrico realizado en 5 hospitales españoles publicado por Danes et al.⁽³⁰⁾ que incluyó 226 pacientes, en el que clasificaron la evidencia utilizando los criterios del Oxford Centre for Evidence Based Medicine observaron una tasa de respuesta, entre parcial y completa, del 67,7%, superior a la encontrada en nuestro estudio, ahora bien en nuestro caso sólo analizamos los tratamientos de evidencia baja y muy baja.

Respecto a los fármacos utilizados fuera de indicación, varios estudios recogen un patrón similar al nuestro, siendo rituximab y toxina botulínica dos de los más frecuentes^(30,31). Además en nuestro caso hemos observado que han sido dos

fármacos con tasas de respuesta, toxina botulínica en vejiga hiperactiva neurogénica y rituximab en PTI, muy óptimas. La mitad de los pacientes han respondido a la toxina botulínica en la indicación más solicitada y más de dos tercios a rituximab en la trombocitopenia inmunitaria.

Cabe mencionar la reciente evidencia de toxina botulínica en vejiga hiperactiva neurogénica con los ensayos clínicos correspondientes que han permitido incluir en la ficha técnica de toxina botulínica la indicación de tratamiento de vejiga hiperactiva neurogénica⁽³²⁾.

En el caso de rituximab en PTI se han estudiado las respuestas a corto plazo, es decir, las inmediatas, un 88% de pacientes respondieron favorablemente en nuestro estudio. En un estudio realizado por Khellaf M. et al. las respuestas obtenidas a corto plazo de un grupo de 248 pacientes fueron del 61%, aunque con el tiempo solo un 39% mantuvo la respuesta completa al tratamiento⁽³³⁾. En otro estudio llevado a cabo por Mahévas M. et al. en el que se pautaban diferentes regímenes a 107 pacientes, el 57% respondieron de manera adecuada a corto plazo⁽³⁴⁾.

Aunque habría que estudiar la respuesta a largo plazo, el uso de rituximab en esta indicación podría ser materia para un nuevo protocolo en el HUFA.

En cuanto a los fármacos solicitados que no obtuvieron ninguna respuesta destacamos apremitant en prurito incoercible y micosis fungoide y las cápsulas de naltrexona en pénfigo crónico familiar y prurito incoercible.

Apremitant es un antagonista selectivo de los receptores NK1 de las neurocininas, cuyo principal ligando natural es la sustancia P, mediadora del prurito, por lo que podría mejorar el mismo. Joon Won Huh, et al. presentan un caso de un varón con prurito intenso refractario a tratamientos convencionales, que respondió, tras la primera dosis de apremitant de manera exitosa⁽³⁵⁾. Sin embargo, Ohanyan T. et al. en 2018 presentan un estudio randomizado, doble ciego y controlado en el que no existe diferencia significativa entre la respuesta al tratamiento con apremitant y placebo, aunque en ambos la respuesta sea adecuada⁽³⁶⁾.

La enfermedad de Hailey-Hailey (HHD) o pénfigo crónico familiar es una enfermedad que cursa con prurito y erosiones epidérmicas. Naltrexona es un antagonista de los receptores de opioides, los cuales median el prurito. Aunque en nuestros resultados no se obtuvo ninguna respuesta satisfactoria (máxima dosis 6 mg/día) en la literatura existe variabilidad en la respuesta. Varios autores presentan series de casos en los que la respuesta es positiva con altas dosis de naltrexona (4,5-12,5mg/día)^(37,38). Riquelme-Mc Loughlin, C. et al. presentan una serie de 14 casos con HHD tratados con bajas dosis (1.5-6mg/día). 6 pacientes no tuvieron ninguna respuesta al tratamiento y otros 6 respondieron inicialmente aunque luego se hicieron refractarios al tratamiento⁽³⁹⁾.

Respecto a la toxicidad de los medicamentos analizados, la mayoría de las reacciones adversas experimentadas por nuestros pacientes ya figuran en la ficha técnica de los fármacos.

En la ficha técnica de apremitant se describen casos de infección respiratoria con frecuencia rara⁽⁴⁰⁾. Teniendo en cuenta nuestros resultados, la indicación de apremitant

para prurito podría haber sido evitable, sin embargo, resulta complicado rechazar un medio que podría mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, sobre todo, después de revisar la literatura existente y viendo que en algunos casos la respuesta es adecuada.

En el caso de Imatinib, se describe en la ficha técnica retención severa de líquidos que inducen a edema en distintas partes del organismo, con mayor o menor frecuencia en función de la zona ⁽⁴¹⁾. Las reacciones adversas sufridas por nuestros pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo son descritas también como muy frecuentes ⁽⁴²⁾. En ninguno de estos dos casos podemos valorar si las solicitudes podrían haber sido evitables en función de la respuesta, ya que los eventos sucedieron al inicio del tratamiento.

La neuropatía sensitiva manifestada tras el tratamiento con talidomida es muy común, a diferencia de los dolores óseos manifestados por otro paciente, que no se encuentran descritos en la ficha ⁽⁴³⁾. En ambos pacientes el tratamiento tuvo que ser suspendido, por la gravedad del evento adverso, pero la respuesta era completa, por lo que pudieron disfrutar de una mejoría temporal de su patología.

No encontramos las reacciones adversas sufridas por nuestros pacientes en tratamiento con Sativex® y Vemurafenib en las fichas técnicas, ambos casos manifestadas al inicio del tratamiento, siendo imposible valorar la respuesta ^(44,45).

El presente estudio presenta varias limitaciones al tratarse de un estudio retrospectivo observacional, con las desventajas propias de este tipo de diseño. Al incluir un gran número de medicamentos e indicaciones muy heterogéneas, con variables de resultado muy diferentes puede haber un sesgo en la interpretación de los resultados. Asimismo la evaluación de la evidencia se basa en los informes emitidos por los farmacéuticos en el momento de la solicitud, con la variabilidad intrínseca de los profesionales sanitarios. Por otra parte a lo largo de los diez años ha habido nuevas evidencias y prácticas de uso que pueden generar imprecisiones en los resultados. Asimismo debería analizarse también las solicitudes con evidencia moderada y alta con el fin de conocer la relación entre la calidad de la evidencia y la respuesta.

En nuestro estudio a pesar de tratarse de medicamentos, a priori con una evidencia baja o muy baja por no existir ensayos clínicos que avalen su uso en determinadas indicaciones en el momento de la solicitud, las tasas de respuesta encontradas superiores al 60% ponen de manifiesto la utilidad de dichos tratamientos en determinadas situaciones clínicas, contrariamente a lo que cabría esperar.

Conclusiones.

El resultado de nuestro estudio manifiesta que la utilización de medicamentos fuera de indicación en pacientes adultos no oncológicos, aún teniendo una evidencia baja según el sistema GRADE, pueden generar beneficio a los pacientes. No obstante, y ante la variabilidad en resultados cada decisión debe tomarse de forma individualizada, especialmente por los riesgos inherentes de cualquier fármaco al no haber pasado por las exigencias de las agencias reguladoras. De ahí el papel de los servicios de farmacia hospitalaria en la canalización de dichas solicitudes y el asesoramiento a los profesionales sanitarios y la Dirección Médica.

7. Bibliografía.

1. WHO | World Health Statistics 2014 [Internet]. WHO. 2014 [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/
2. Boudoulas KD, Triposkiadis F, Stefanadis C, Boudoulas H. The endlessness evolution of medicine, continuous increase in life expectancy and constant role of the physician. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese*. octubre de 2017;58(5):322-30.
3. Mishra S. Does modern medicine increase life-expectancy: Quest for the Moon Rabbit? *Indian Heart J*. febrero de 2016;68(1):19-27.
4. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de 2016;34(24):2851-7.
5. Cutler DM, Long G, Berndt ER, Royer J, Fournier A-A, Sasser A, et al. The value of antihypertensive drugs: a perspective on medical innovation. *Health Aff Proj Hope*. febrero de 2007;26(1):97-110.
6. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(5):492-500.
7. Danese MD, Masaquel A, Santos E, Brammer M, Lee A, Lalla D. Estimated Life-Years Saved in Women with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Trastuzumab and Pertuzumab in the United States. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. septiembre de 2015;18(6):876-83.
8. Duque JRF. Estudio de salud de la ciudad de Madrid 2018 [Internet]. Página de Salud Pública del Ayuntamiento de Madrid. 2019 [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://madridsalud.es/estudio-de-salud-de-la-ciudad-de-madrid-2018/>
9. Molina López T, Caraballo Camacho M de la O, Palma Morgado D, López Rubio S, Domínguez Camacho JC, Morales Serna JC. Prevalencia de polimedicación y riesgo vascular en la población mayor de 65 años. *Aten Primaria*. 1 de abril de 2012;44(4):216-22.
10. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med*. 7 de abril de 2015;13(1):74.
11. Esteve Sala E. Estudio de la comercialización efectiva de medicamentos en España y la influencia de la regulación del Sistema de Precios de referencia y otras disposiciones de ámbito farmacéutico [Internet] [Ph.D. Thesis]. Universitat de

Barcelona; 2019 [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en:
<http://www.tdx.cat/handle/10803/666663>

12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS - Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España [Internet]. [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/home.htm
13. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, núm. 174, pp 60904 a 60913. [Internet]. [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002>
14. Romero Simó M, Soria Aledo V, Ruiz López P, Rodríguez Cuéllar E, Aguayo Albasini JL. Guidelines and clinical pathways. Is there really a difference? *Cir Esp Engl Ed*. enero de 2010;88(2):81-4.
15. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado. num. 98, pp 31278 - 31312 [Internet]. [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2012-5403>
16. Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, Del Prado-Llargo JR. Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution. *Farm Hosp Organo Of Expression Cient Soc Espanola Farm Hosp*. 1 de julio de 2017;41(4):458-69.
17. West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, et al. Systems to rate the strength of scientific evidence. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. marzo de 2002;(47):1-11.
18. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. CEBM. 2009 [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en:
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
19. Upshur REG. Are all evidence-based practices alike? Problems in the ranking of evidence. *CMAJ Can Med Assoc J*. 30 de septiembre de 2003;169(7):672-3.
20. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 22 de diciembre de 2004;4(1):38.
21. GRADE home [Internet]. [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en:
<http://www.gradeworkinggroup.org/>

22. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* abril de 2011;64(4):380-2.
23. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp.* febrero de 2014;92(2):82-8.
24. Arocas Casañ V. Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados. *Farm Hosp.* 1 de mayo de 2017;(3):371-81.
25. SEFH | Revista de Farmacia Hospitalaria - Publicaciones [Internet]. [citado 31 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/revista-farmacia-hospitalaria.php?id=160&anio=2017>
26. Garcia-Muñoz C. Uso de antineoplásicos orales en situaciones especiales en un hospital de tercer nivel: resultados. *Farm Hosp.* 1 de enero de 2018;(01):5-9.
27. Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* enero de 2015;71(1):1-13.
28. Wang W, Zhu M, Guo D, Chen C, Wang D, Pei F, et al. Off-Label and Off-NCCN Guidelines Uses of Antineoplastic Drugs in China. *Iran J Public Health.* 2013;42(5):472-9.
29. González-Haba Peña E, Agustín Ferrández MJ, Mangués Bafalluy I, Alfredo López N, Fraga Fuentes MD, Marín Gil R, et al. [Off-label use of oncology drugs: national survey results]. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 1 de septiembre de 2015;39(5):275-87.
30. 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.* noviembre de 2014;70(11):1385-93.
31. Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, et al. Off-label prescription of drugs at hospital. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 1 de marzo de 2016;40(2):63-71.
32. CIMA: BOCOUTURE 100 UNIDADES POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=81177>
33. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard J-F, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 20 de noviembre de 2014;124(22):3228-36.

34. Mahévas M, Ebbo M, Audia S, Bonnotte B, Schleinitz N, Durand J-M, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2013;88(10):858-61.
35. Huh JW, Jeong Y-I, Choi K-H, Park H-J, Jue M-S. Treatment for Refractory Pruritus Using Oral Aprepitant. *Ann Dermatol.* febrero de 2016;28(1):124-5.
36. Ohanyan T, Schoepke N, Eirefelt S, Hoey G, Koopmann W, Hawro T, et al. Role of Substance P and Its Receptor Neurokinin 1 in Chronic Prurigo: A Randomized, Proof-of-Concept, Controlled Trial with Topical Aprepitant. *Acta Derm Venereol.* 12 de enero de 2018;98(1):26-31.
37. Generalized familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) treated successfully with low-dose naltrexone [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113657/#!po=41.6667>.
38. Cao S, Lilly E, Chen ST. Variable Response to Naltrexone in Patients With Hailey-Hailey Disease. *JAMA Dermatol.* 01 de 2018;154(3):362-3.
39. Riquelme-Mc Loughlin C, Riera-Monroig J, Morgado-Carrasco D, Giavedoni P, Podlipnik S, Iranzo P, et al. Low-dose naltrexone therapy in benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease): A case series. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):644-6.
40. FICHA TECNICA APREPITANT ACCORD 125 MG CAPSULAS DURAS EFG [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/84275/FT_84275.html#4-datos-cl-nicos
41. FICHA TECNICA GLIVEC 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/01198008/FT_01198008.html
42. CIMA: CELLCEPT, 500 mg, POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOL. PARA PERFUSION [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en:
<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=96005005>
43. EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. 2009 [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_es.pdf
44. CIMA: SATIVEX 2,7 MG/2,5 MG SOLUCION PARA PULVERIZACION BUCAL [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en:
<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=72544>
45. CIMA: ZELBORAF 240 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en:
<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=12751001>.

**MODELO DE EVALUACIÓN ÉTICA. INFORME DEL COMITÉ
ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Dña. Ana Tato Ribera, Secretaria del Comité Ético de Investigación con medicamentos, del Hospital Universitario Fundación Alcorcón,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta a que se realice el trabajo de fin de grado/máster titulado “**Evaluación de la respuesta y causas de suspensión del uso de medicamentos fuera de indicación con evidencia moderada-baja, en pacientes adultos no oncológicos**” y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Se acepta la exención del Consentimiento Informado

El Investigador se compromete a responder a los informes de seguimiento que desde el CEIm se les requiera

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón por **Dña. Beatriz Cano Castaño** como investigadora principal.

Lo que firmo en Alcorcón, a 3 de diciembre de 2019.

Fdo.: Dra. Ana Tato Ribera
Secretaria del CEIm del HUFA

Anexo 1. Aprobación CEIm