



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.

Beatriz Cano Castaño. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

Se realiza un estudio observacional retrospectivo de solicitudes de tratamiento fuera de indicación y uso compasivo en pacientes adultos no oncológicos de julio de 2009 a diciembre de 2018 (RD 1015/2009). De 1234 solicitudes, 369 correspondieron al área de oncología, 106 al área de pediatría, 151 se gestionaron por protocolo interno (PNT) y 67 carecían de informe. El resto de solicitudes (541) se clasificaron según el grado de evidencia científica de acuerdo a la escala *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*: 225 (41,6%) solicitudes resultaron con evidencia alta, 135 (25%) con evidencia moderada, 177 (32,7%) y 4 (0,74%) con evidencia baja y muy baja, respectivamente.

Se evalúa la respuesta al tratamiento y motivos de suspensión de las solicitudes con evidencia baja y muy baja, con tasas de respuestas completa y parcial de 47,30% y 9,46% respectivamente.

Los fármacos más solicitados con evidencia baja y muy baja fueron la Toxina botulínica, Rituximab, Micofenolato de mofetilo y Azatioprina y las indicaciones para las cuales se solicitaron fueron: vejiga hiperactiva neurogénica, púrpura trombocitopénica idiopática, dermatitis atópica e hipoaucias, respectivamente.

El uso de medicamentos fuera de indicación en pacientes adultos no oncológicos, aun existiendo evidencia baja, según la escala GRADE, pueden generar beneficio a los pacientes. No obstante, cada decisión debe tomarse de manera individualizada, especialmente por los riesgos inherentes de cualquier fármaco al no haber pasado las exigencias de las agencias reguladoras. De ahí la importancia de los servicios de Farmacia Hospitalaria en el asesoramiento a los profesionales sanitarios. **Palabras clave:** *Fuera de indicación, evidencia científica baja, sistema GRADE, off label.*

INTRODUCCIÓN

Un medicamento, antes de ser comercializado ha de autorizarse por parte de la agencia reguladora, en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Una vez autorizado, la AEMPS elabora 3 documentos, entre los que se encuentra la ficha técnica, donde se definen las condiciones de uso. Los medicamentos también pueden utilizarse en condiciones de uso diferentes a las autorizadas, si la situación clínica lo requiere (enfermedad crónica o gravemente debilitante o que atente contra la vida del paciente y que no puedan ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado.) RD 1015/2009.

La solicitud de un fármaco fuera de indicación se realiza mediante protocolos farmacoterapéuticos o mediante solicitud con informe clínico justificante de la necesidad del medicamento, el consentimiento informado del paciente y un análisis de la evidencia científica (a cargo de los servicios de Farmacia Hospitalaria).

METODOLOGÍA

Estudio observacional retrospectivo de todas las solicitudes de medicamento fuera de indicación realizadas en el hospital, en pacientes adultos no oncológicos desde 1-07-2009 hasta 31-12-2018.

1. En primer lugar se **asigna la evidencia científica de cada una de las solicitudes de acuerdo a la escala GRADE**

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.

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

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

2. En segundo lugar se recogen, mediante los programas Selene® y Farmatools®, variables demográficas (edad y sexo), variables relativas al tratamiento (fecha de solicitud, servicio médico, diagnóstico principal, indicación fuera de uso, medicamento fuera de indicación, dosis, duración del tratamiento, evolución y motivos de suspensión) y se **determina la respuesta, seguridad y causas de suspensión de los tratamientos con evidencia baja y muy baja.**

OBJETIVOS

-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.

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

-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 y estimar aquellas solicitudes que podrían haber sido evitables.

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

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Solicitudes con evidencia alta: 225, (41,6%)
Solicitudes con evidencia moderada: 135, (25%)
Solicitudes con evidencia baja: 177, (32,7%)
Solicitudes con evidencia muy baja: 4 (0,74%)

1. Evaluación de la respuesta

1. a) Solicitudes con muy baja evidencia científica: no estadísticamente significativos (N=4)

1. b) Solicitudes con baja evidencia científica: 177

No iniciadas: 20

Eficacia no valorable: 9

Eficacia valorada: 148

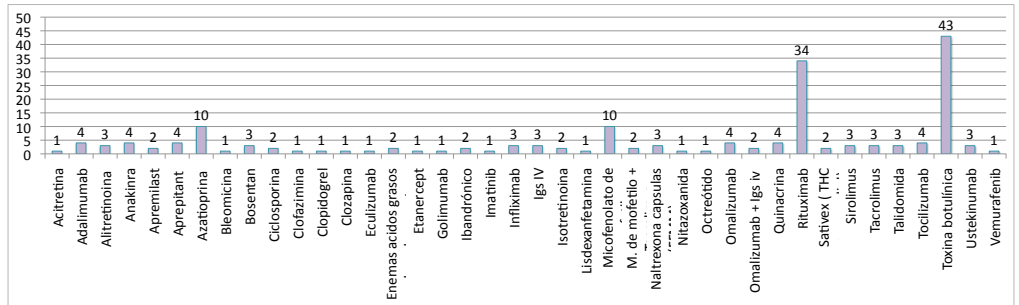


Figura 1. Fármacos solicitados fuera de indicación con baja evidencia científica

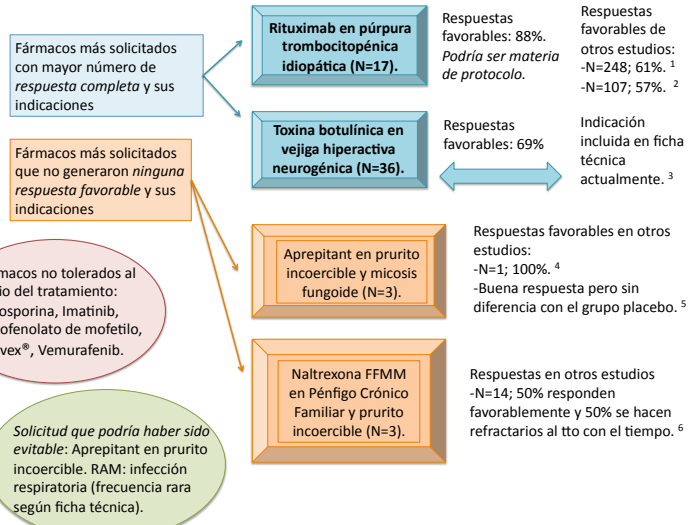
Tabla 1. Solicitudes con baja evidencia científica

Solicitudes con baja evidencia científica	Respuesta total al tratamiento solicitado	Respuesta parcial	No respondedores	No respondedores secundarios
148, %	70 (47,30%)	14 (9,46%)	45 (30,42%)	19 (12,84%)

2. Motivos de suspensión según la respuesta obtenida, evidencia baja y muy baja.

Motivos suspensión tratamiento	Respuesta total	Respuesta parcial	No respondedor	No respondedor secundario	Eficacia no valorada
Falta de respuesta		4	35		
Pérdida de respuesta				18	
Mejoría / buena respuesta	31	3			
RAM	2		1		6
Fin de tratamiento	21	3	3		
Deja de acudir	5		1		1
Fallecimientos	1		4		
Traslado hospital	1		1		1
Motivos personales	3	3			
Continúan en tratamiento	9	1		1	2

Talidomida en LES y Liquen Plano Pilar. RAM: dolores óseos y neuropatía sensitiva.



CONCLUSIONES

-El uso de medicamentos fuera de indicación en pacientes adultos no oncológicos, con evidencia baja según el sistema GRADE, puede generar beneficio a los pacientes.

-Cada decisión debe tomarse de forma individualizada, por los riesgos inherentes de cualquier fármaco al no haber pasado por las exigencias de las agencias reguladoras.

-Importancia de los servicios de farmacia hospitalaria en la canalización de las solicitudes y el asesoramiento a los profesionales sanitarios y la Dirección Médica.

BIBLIOGRAFÍA

- Kheifetz M, Charlier-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.
- Makhsus M, Eliso M, Audin S, Boucotte B, Schwaiblmair F, Durand JM, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 5 compared to the standard regimen in treat adult immune thrombocytopenia. *Acta Haematologica*. 2015;126(03):164-6.
- CMA. BIOCULTURE 100 UNIDADES POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: <https://unima.jaumeu.es/cma/bioculture/100-unidades-polvo-para-solucion-inyectable>
- Huh HJ, Jeong YJ, Choi K-H, Park H-J, Joo M-S. Treatment for Refractory Pruritus Using Oral Aprepitant. *Ann Dermatol*. febrero de 2016;28(1):124-5.
- Changnon E, Schoppa N, Lovell S, May C, Koppelman W, Swano T, et al. Role of Substance P and Its Receptor Neuropeptide 1 in Chronic Prurigo: A Randomized, Proof-of-Concept, Controlled Trial with Topical Aprepitant. *Acta Derm Venereol*. 22 de enero de 2016;96(1):26-31.
- Riquelme-McLaughlin C, Nara-Morrong J, Morgado-Carrasco D, Slavovici D, Podgrynski S, Inacio F, et al. Low-dose naltrexone therapy in benign chronic pemphigus (penhgy-mcclaughlin). *Acta Derm Venereol*. 2015;95(1):64-6.