



## Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



### EDITORIAL

## Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas

Olga Delgado<sup>a</sup>, Francesc Puigventós<sup>a</sup> y Ana Clopés<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

La publicación del Real Decreto 1015/2009<sup>1</sup>, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, supone una modificación en aspectos relacionados con el uso de medicamentos en el sistema sanitario español, especialmente en la aplicación del Capítulo III, en el "Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas", tanto en los conceptos como en los requerimientos. En el presente editorial se pretende hacer una reflexión dirigida a las actuaciones a realizar a partir de la publicación del Real Decreto y dejar atrás la oportunidad que hubiese ofrecido un diferente redactado. Por ello, y adelantando las conclusiones, cabe indicar que lo que se considera necesario es establecer un posicionamiento y unos procedimientos de actuación en el hospital, y un liderazgo de las Comisiones de Farmacia en la promoción de la elaboración de protocolos asistenciales y de la evaluación de sus resultados.

La autorización de registro de un nuevo medicamento se realiza ante la solicitud de las compañías farmacéuticas propietarias del medicamento y se basa en los estudios sobre calidad del producto, los datos preclínicos y los ensayos clínicos. De acuerdo con la actual normativa nacional y europea, las agencias aseguran que el fármaco presenta una relación beneficio-riesgo positiva para una indicación clínica y con unas especificaciones de uso concretas, y esta información se refleja en la ficha técnica del medicamento. A día de hoy, las agencias tienen un papel muy limitado para actualizar las indicaciones una vez que el fármaco está en el mercado, circunscribiéndose en general a modificaciones relacionadas con nuevos datos de seguridad<sup>2,3</sup>.

El uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, o fuera de ficha técnica, es muy frecuente en algunos grupos de fármacos, y se dispone de estudios que indican que ocurre en el 74% del uso de anticonvulsivantes<sup>2</sup>,

el 71% con rituximab<sup>4</sup>, el 60% en los antipsicóticos<sup>2</sup>, un 50-75% en los tratamientos en oncología<sup>4-6</sup> o el 41% en los antibióticos<sup>2</sup>. También es frecuente en los agentes biológicos, como eritropoyetina o bevacizumab<sup>2</sup>. Hay estudios que indican que, de forma global, los medicamentos se utilizan en condiciones diferentes de las aprobadas hasta en el 21% de los tratamientos<sup>2</sup>.

Los datos que avalan el uso de medicamentos en condiciones no reflejadas en la ficha técnica no son siempre iguales. En unos casos el uso fuera de indicación carece de soporte científico, no se dispone de datos suficientes de seguridad o implica la utilización de tratamientos que no resultan coste-efectivos<sup>2</sup>; sin embargo, en otros casos está plenamente justificado, pero, a pesar de disponer de evidencias adecuadas, no existe un interés comercial en la realización de los estudios y trámites necesarios para obtener la autorización de las agencias.

La diferencia entre las indicaciones que aportan y las que no aportan innovación en la terapéutica se hace en función de los parámetros ya conocidos de eficacia y seguridad en el primer nivel, y conveniencia y eficiencia en el segundo nivel. Así, las indicaciones avaladas por estudios adecuados se incorporan a las guías clínicas y a los protocolos de tratamiento<sup>2,3,7-13</sup> sin esperar a una autorización formal de aquellas. Algunos ejemplos son el uso de ácido acetilsalicílico en la profilaxis de la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos, tacrolimus en la enfermedad autoinmune, nifedipino en la amenaza de parto prematuro, bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad o inmunoglobulinas intravenosas en el síndrome de Guillain-Barré.

Según el Real Decreto, la responsabilidad del uso de medicamentos en condiciones diferentes de las aprobadas queda reducida al ámbito del médico, no requiriéndose aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanita-

rios (AEMPS), ya que las agencias no tienen la misión de regular la práctica médica<sup>4</sup>. Pero los hospitales se han dotado de diferentes medios para establecer una política de utilización de medicamentos, en los que tienen un papel primordial las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, que son las responsables de promocionar el uso seguro, efectivo y eficiente de la medicación utilizada en un hospital<sup>7,14-16</sup>. Por este motivo, consideramos que es necesario que la Comisión de Farmacia establezca, mediante unos procedimientos normalizados de trabajo, cómo se va a realizar y supervisar la utilización de medicamentos en condiciones distintas de las autorizadas en cada hospital.

En este sentido, la redacción del texto del Real Decreto, plantea aspectos imprecisos y términos sujetos a interpretación. El aspecto más importante es que, mientras que en la introducción justifica la utilización de medicamentos en condiciones distintas de las autorizadas por la existencia de datos clínicos y condiciones establecidas en la práctica médica que avalan un determinado uso terapéutico, la redacción del texto se presta a interpretaciones diferentes por parte de quien lo lee.

En el artículo 13, especifica que el uso se limitará a situaciones en las que se carezca de “*alternativas terapéuticas autorizadas*” para un determinado paciente, lo que permite limitar el uso en casos en los que se proponga un uso inadecuado de los medicamentos en condiciones no autorizadas; pero hacer una lectura que permita el uso de medicamentos en condiciones no contempladas en la ficha técnica, si se dispone de datos de una mayor eficacia, una menor toxicidad o mayor eficiencia que alguna otra alternativa autorizada, es más sutil y está sujeto a interpretación.

La referencia a “*alternativas terapéuticas autorizadas*” y no a “*medicamentos autorizados*” es un matiz fundamental que amplía las interpretaciones y da cabida a la utilización de medicamentos no autorizados en aquellos casos en los que exista mayor evidencia de eficacia, seguridad o eficiencia. Si se especificara “*medicamentos autorizados*” no habría duda de que, si existe uno autorizado en España, no se podría utilizar otro, pero el concepto de “*alternativa terapéutica*” es más amplio y lleva implícita la existencia de un algoritmo o protocolo que define o prioriza el uso de una alternativa terapéutica sobre otra. Por esta razón, en la misma frase, se puede leer “*respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario*”. Es decir, la alternativa y el orden en la alternativa la establece el protocolo asistencial, de ahí que en este Real Decreto se *potencie de forma inusual a nivel normativo la existencia de un protocolo asistencial*. Que se recuerde, es la primera vez que se obliga legalmente a un médico a respetar un protocolo o unas restricciones establecidas para la prescripción de un medicamento.

Otro aspecto fundamental del Real Decreto se encuentra en el artículo 15, que establece las obligaciones del médico responsable del tratamiento, pero no se definen las del centro o institución donde este médico ejerce. Pero, en una medicina del siglo XXI, ninguna práctica es realizada de manera individual, sino a través del trabajo multidisciplinario y en colaboración. La mejor manera de asegurar que la utilización de estos fármacos se realiza según medicina basada en la mejor de las evidencias, y de que se ha diseñado el

plan terapéutico de manera multidisciplinaria, es mediante el diseño de guías clínicas y protocolos asistenciales. De esta manera se puede pasar de una responsabilidad circunscrita únicamente al médico a una responsabilidad institucional.

Es actualmente, y no en el pasado, cuando tenemos la posibilidad de definir en un protocolo las alternativas terapéuticas a considerar en un tratamiento y que deben ser seguidas por los médicos de la institución. Esto no era posible anteriormente, porque no existía esta obligación y dado que la solicitud era sistemáticamente negada por la AEMPS en el caso de existir medicamentos autorizadas en España, aunque hubiera menor evidencia o un aumento de costes injustificado desde el punto de vista de resultados clínicos en el paciente. Así pues, se reconoce el papel de los protocolos terapéuticos asistenciales definidos por el centro hospitalario, lo que sin duda permite potenciar el papel de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica como principal instrumento formal para la elaboración y aprobación de aquéllos.

Pero un protocolo asistencial que incluya una indicación en condiciones diferentes de las autorizadas debe incorporar además el objetivo de la *evaluación de resultados*. También en este aspecto el propio Real Decreto ayuda, al incluir en los artículos 14 y 15 la declaración de las sospechas de reacciones adversas y la necesidad de revisar las recomendaciones cuando los nuevos datos así lo aconsejen. Los datos aportados por la evaluación de resultados de eficacia y seguridad permiten disponer de mayor información en la toma de decisiones a las propias Comisiones de Farmacia y a la AEMPS en indicaciones en las que, precisamente, más se necesita. Este punto abre la reflexión de que los datos generados serían de mayor impacto si esta evaluación de resultados se hiciese de manera cooperativa entre los diferentes centros, y con el liderazgo de los Servicios de Farmacia trabajando de manera colaborativa dentro de los grupos de trabajo ya existentes.

Otro aspecto de alta importancia en el Real Decreto es el *consentimiento del paciente*. Se indica en la introducción que en todos los casos de uso de medicamentos en condiciones especiales se debe respetar la autonomía del paciente, incluyendo el derecho de éste a disponer de la información adecuada y, en consecuencia, a decidir libremente. Más adelante, en el artículo 15, incluye dentro de las obligaciones del médico el obtener el consentimiento del paciente. Parece, pues, lógico que dichos protocolos asistenciales aprobados por la Comisión de Farmacia incluyan dichos formatos de consentimiento informado, ya con aquella información específica de eficacia y seguridad del fármaco/ indicación en cuestión.

Desde el punto de vista asistencial, lo primero es el beneficio del paciente, así que, si hay una alternativa terapéutica fuera de ficha técnica que es mejor en eficacia y/o seguridad, está claro que debe ser de elección. Y, si la eficacia y seguridad es equivalente, hay que priorizar la eficiencia. Se trata de los criterios básicos de la selección y posicionamiento terapéutico de los medicamentos, que ya definió la OMS hace muchos años<sup>17</sup>, y son los que aplicamos habitualmente<sup>18,19</sup>.

Es importante que se apliquen los criterios de elección y posicionamiento de un medicamento, y ello independientemente de si es indicación contemplada en la ficha técnica o no. Hay que priorizar el beneficio del paciente y de la sociedad, y pensamos que el Real Decreto permite seguir y refor-

zar la aplicación de los criterios básicos de la utilización de medicamentos, incluyendo la eficiencia. Es necesario trabajar con estos conceptos, siempre y cuando la AEMPS no haga uso de su potestad para pronunciarse sobre una utilización fuera de la ficha técnica que considere que prevea un riesgo para el paciente (artículo 14).

Como se dice en la introducción, el Real Decreto 1015/2009 pretende facilitar los usos fuera de ficha técnica avalados por la evidencia y establecidos en protocolos terapéuticos. Se trata de un texto lo suficientemente flexible tanto para permitir limitar los usos inadecuados como para ampliar su utilización cuando se considere la mejor alternativa terapéutica. Y las Comisiones de Farmacia deben tener el rol de liderazgo institucional, a través de la evaluación de estos fármacos, de la promoción de protocolos asistenciales y de la evaluación de sus resultados.

## Bibliografía

1. Real Decreto Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de julio de 2009.
2. Stafford RS. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008;358:1427-9.
3. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *MJA.* 2006;185:5448.
4. Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med.* 2009;150:344-7.
5. Abernethy AP, Raman G, Balk EM, Hammong JM, Orlando LA, Wheeler JL, et al. Systematic review: reliability of compendia methods for off-label oncology indications. *Ann Intern Med.* 2009;150:336-43.
6. Mitka M. Off-label cancer drug compendia found outdated and incomplete. *JAMA.* 2009;301:1645-6.
7. Ansani N, Sirio C, Smitherman T, Fedtes-Henderson B, Skledar S, Weber R, et al. Designing a strategy to promote safe, innovative off-label use of medications. *Am J Med Quality.* 2006;21:225-61.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (January 2009). The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (consultada 20-08-2009). Disponible en: [http://www.nice.org.uk/media/5F2/44/The\\_guidelines\\_manual\\_2009\\_-\\_All\\_chapters.pdf](http://www.nice.org.uk/media/5F2/44/The_guidelines_manual_2009_-_All_chapters.pdf)
9. Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol.* 2008;9:1102-7.
10. Casali PG. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol.* 2007;18:1923-5.
11. Puigventós F, González L, Gibert MJ. Nifedipino, tocolítico de elección en la amenaza de parto pretérmino. *Prog Obstet Ginecol.* 2009;52:128-31.
12. Flores S, Bautista J. Therapeutic anti-VEGF in age-related macular degeneration: ranibizumab and bevacizumab controversy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:866-7.
13. Martínez C, Aguarón A, Giménez A, Ortiz L. Protocolos de medicamentos fuera de indicación. Misoprostol en obstetricia y ginecología. Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Comunidad de Madrid, 2007;1:1-7.
14. Ordoñas JP, Climente M, Poveda JL. Selección de medicamentos y guía farmacoterapéutica. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, editores. Farmacia hospitalaria, 3.ª ed. Barcelona: Doyma, 2002; p. 63-79.
15. Durán ME, Puigventós F, Ortega A, Requena T, Santos B. Estructura y composición de las comisiones de farmacia de los hospitales españoles. En: 13 Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS). Sevilla, 4-8 de marzo de 2009 (consultada 20-06-2009). Disponible en: [http://genesis.sefh.es/Enlaces/Portal\\_Proyecto\\_FIS\\_Avance\\_resultados.htm](http://genesis.sefh.es/Enlaces/Portal_Proyecto_FIS_Avance_resultados.htm)
16. ASHP Expert Panel on Formulary Management: Tyler LS, Sabrina W, Cole SW, Russell-May J, Millares M, Valentino MA, Vermeulen LC, Wilson A. ASHP Guidelines on the Pharmacy and Therapeutics Committee and the Formulary System. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008;65:1272-83.
17. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresl DA. Guía de la buena prescripción. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1998.
18. Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Programa Madre. Manual de procedimientos. Versión PDF 3.0 septiembre 2005 (consultada 20-06-2009). Disponible en: <http://genesis.sefh.es/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
19. Puigventós F, Calderón B, Gorgas MQ. Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos. Monografía de la SEFH. Barcelona: Ed. Mayo, 2009. En prensa.