Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat i Seguretat Social

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 16, núm. 4. 2004. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS

Rosa Madridejos.
Unitat de Farmàcia d'Atenció Primària.
Mútua de Terrassa.
Arantxa Catalán.
Cap de la Unitat de Farmàcia de la Divisió d'Atenció Primària. Institut Català de la Salut

Resumen

El uso de medicamentos en condiciones diferentes a aquellas por las que fueron autorizados por las agencias reguladoras correspondientes, conocido como el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas o "off-label drug uses", constituye una práctica muy frecuente tanto a nivel hospitalario como en el ámbito de la atención primaria. En este último caso, esta situación tiene aún menos razón de ser que a nivel hospitalario, debido al amplio arsenal de medicamentos disponibles para el control de los problemas de salud con más prevalencia.

Aunque a veces la prescripción de fármacos en indicaciones no autorizadas está justificada (algunas indicaciones no autorizadas pero bien documentadas, nuevas indicaciones fruto de recientes investigaciones, indicaciones para niños o ancianos, embarazo, lactancia donde no se realiza investigación y no hay alternativa) se tiene que recordar a los profesionales sanitarios que incurren en este tipo de prescripción, la necesidad de considerar la relación riesgo-beneficio en cada caso así como que están haciendo un uso compasivo de los medicamentos. El uso compasivo conlleva –de acuerdo con la legislación vigente- la realización de un informe específico identificando los motivos, la solicitud del consentimiento informado del paciente y la autorización específica de la Agencia Española del Medicamento.

Introducción

Recientemente la prensa de nuestro país recogía una noticia procedente de Estados Unidos según la cual una compañía farmacéutica multinacional había sido condenada a pagar una de las multas más elevadas en la historia de la farmacia (unos 358 millones de euros) por unos hechos sucedidos en el año 2000 y relacionados con prácticas promocionales fraudulentas. El hecho se refiere a la promoción de gabapentina (Neurontin®) en indicaciones terapéuticas diferentes de aquellas para las que, al comienzo de los años 90, habían sido autorizadas por la *Food and Drug Administration (FDA)*: el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático.

Parece ser que la compañía multada impulsó un plan publicitario con la finalidad de ampliar las indicaciones terapéuticas autorizadas y, mediante diversas técnicas (conferencias, artículos, viajes de placer), convencieron a los profesionales sobre la eficacia de «Neurontin» en más de 11 indicaciones de las que ninguna de éllas estaba autorizada en ese momento: migraña, síndrome de las piernas inquietas, trastornos bipolares, convulsiones por abstinencia del alcohol, entre otros. El plan de promoción parece que dio excelentes resultados: las autoridades norteamericanas comprobaron que más del 90% de las ventas realizadas a lo largo del último año eran para indicaciones no aprobadas. La compañía farmacéutica se ha declarado culpable y ha pagado la multa mientras que las ventas de su producto continúan subiendo[1].

Esta noticia es sorprendente por la gran multa impuesta a un laboratorio farmacéutico, pero no por el hecho de la utilización de medicamentos para indicaciones no autorizadas (*off-label uses*) ya que, en nuestro entorno y en todo el mundo, es –desgraciadamente- una práctica muy frecuente.

Significado e incidencia

Cuando un medicamento se utiliza en condiciones diferentes de las descritas en la ficha técnica, ya sea por lo que se refiere a la vía de administración o dosificación utilizadas o bien debido al tipo de problema de salud y/o subgrupos de pacientes al que va dirigido, nos encontramos delante de un uso en indicaciones no autorizadas.

La omisión de referencias explícitas al uso de un medicamento en determinadas indicaciones y/o subgrupos de pacientes, significa de entrada que las agencias reguladoras (la FDA en los Estados Unidos y la *European Medicines Evaluation Agency –EMEA*, en Europa) no las han evaluado y/o autorizado con la finalidad de permitir su inclusión en la ficha técnica. Aunque una de las misiones importantes de la ficha técnica es proporcionar la información necesaria para garantizar su buen uso cuando se utilizan en las situaciones autorizadas, **hay grupos de pacientes como los niños y las mujeres embarazadas a los que casi nunca se hace referencia explícita debido a la falta de información disponible en las agencias reguladoras**. En estos casos este hecho se traduce en frases como *"la eficacia y la seguridad de este medicamento no ha sido demostrada"* o similares, lo que puede condicionar de alguna manera a posteriori su utilización irregular.

Tabla 1.

Estudio	Ámbito	% utilitzación de medicamentos en indicaciones no autorizadas
Conroy S (2000)[2]	Pediatría	38,5%
Douglas-Hall P (2001)[3]	Psiquiatría	7,5%
T Jong GW (2004)[4]	Pediatría	20,3%
Kocs D (2003) [5]	Oncología	75%

Tabla 2. Nuevas indicaciones aprobadas por la Agencia Española del Medicamento en el ámbito de la atención primaria, en el año 2003

PRINCIPIO ACTIVO	NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS 2003
Pantoprazol	- Tratamiento a largo plazo de patologías hipersecretoras incluyendo el Síndrome de Zollinger-Ellison
Macrogol	- Tratamiento del restriñimiento crónico de causa no orgánica que previamente ha sido tratado, sin resultados satisfactorios, con una dieta de elevado contenido en fibra y agua y un aumento del ejercicio físico diario
Pioglitazona Rosiglitazona	- Monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, particularmente pacientes con sobrepeso, controlados inadecuadamente con la dieta y el ejercicio para los que la metformina no es apropiada debido a contraindicación o intolerancia
Fluvastatina	- Prevención secundaria, en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria después de una intervención coronaria percutanea, de eventos cardíacos adversos mayores (muerte cardiaca, infarto de miocardio sin muerte y revascularización coronaria).
Perindopril	- Prevención de la recurrencia de ictus en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, en combinación con indapamida
Losartán	- Prevención del accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda - Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria e hipertensión, como parte del tratamiento antihipertensivo.
Levofloxacina	- Infección no complicada del tracto urinario.
Iboprofèn	- Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, como dolores de cabeza, dentales, menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbago). Estados febriles.
Sumatriptan	- Tratamiento de la migraña en adolescentes (12-17 años).
Venlafaxina	- Prevención de recaídas de un episodio de depresión y prevención de la recurrencia de nuevos episodios depresivos.
Venlafaxina	- Tratamiento de la fobia social.
Sertralina	- Trastornos por estrés postraumático que responde, según los criterios marcados por el DSM-IV TR.
Paroxetina	- Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. - Tratamiento preventivo de les recaídas y recidivas de la depresión.
Budesonid+ Formoterol	- Tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, y un historial de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos a pesar de encontrarse en tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción larga.
Fluticasona+ Salmeterol	- Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave y un historial de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del uso regular de una terapia broncodilatadora.
Formoterol	- Alivio de los síntomas de obstrucción bronquial en pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC).
Àcid alendrònic	Modificación de indicación (se completa): -Tratamiento de la osteoporosis de las mujeres posmenopáusicas para prevenir fracturas

Además del campo de la pediatría, también está bastante documentada en la bibliografía la existencia de otros ámbitos donde el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas se da con una elevada prevalencia; se trata de la farmacoterapia oncológica y en el campo de la salud mental y sucede tanto a nivel hospitalario como ambulatorio.

En la tabla 1 se describen algunos ejemplos.

En adultos y en el ámbito de la atención primaria, aunque menos documentadas en la bibliografía científica, la práctica clínica asociada al uso de fármacos fuera de sus indicaciones autorizadas también está muy presente. A veces los "nuevos usos" han estado seguidos de la ampliación de las indicaciones inicialmente autorizadas por las agencias reguladoras en una segunda fase posterior al inicio de su comercialización. Es el caso del uso de las glitazonas como monoterapia en la diabetes tipo 2, de los antidepresivos en la ansiedad generalizada, de los antiepilépticos en el dolor neuropático o de los coxibs en el campo de la analgesia.

Los medicamentos están continuamente sometidos a una constante vigilancia y experimentación postcomercialización, lo que conlleva un gran dinamismo en su uso e indicaciones campo de utilización. La tabla 2 ilustra las modificaciones en las condiciones de autorización que han tenido una serie de medicamentos de uso frecuente en la atención primaria a lo largo del año 2003.

A pesar de los ejemplos anteriores, el uso de medicamentos en condiciones diferentes a aquellas por las que fueron autorizados, no siempre se traduce posteriormente en nuevas indicaciones autorizadas. La mayoría de ocasiones nos encontramos ante una práctica irregular de la que se pueden poner múltiples ejemplos como: el uso de antidepresivos en el tratamiento de la obesidad, de antiepilépticos como agentes eutimizantes, del tiotropio en el tratamiento de enfermos con asma, de antihistamínicos en el resfriado común, de tacrolimus y pimecrolimus en cualquier cuadro de dermatitis o de los inhibidores de la bomba de protones en la profilaxis de la lesión de la mucosa gástrica en los casos de polimedicación.

En la atención primaria y debido al amplio arsenal de medicamentos disponibles raramente estaría justificado el uso de medicamentos en condiciones no autorizadas.

Procedimiento de autorización de medicamentos e indicaciones en Europa

El procedimiento de las autorizaciones de los medicamentos y de sus indicaciones fue introducido a finales de los años 60 a causa de los problemas yatrogénicos con talidomida y cloranfenicol. Actualmente en Europa desde 1995, la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) y las agencias estatales (Agencia Española del Medicamento en nuestro

país) son los que garantizan la autorización de comercialización (licencia del producto) de los productos farmacéuticos ya sea por procedimiento centralizado (lo hace directamente la EMEA y se valida para toda Europa), por reconocimiento mutuo (lo realiza un estado miembro y es reconocido por el resto de Europa) o mediante procedimientos nacionales (sólo tienen vigencia en el país que lo realiza). **Ningún producto farmacéutico de uso humano puede ser comercializado sin esta autorización.**

El laboratorio farmacéutico tiene que presentar el resumen de la evidencia científica disponible y las características del producto (Summary of Product Characteristics, SPC) que incluye las indicaciones, dosis, grupo de pacientes, vía de administración, precauciones, etc. para que sea autorizado por la EMEA o la agencia correspondiente. La información contenida en la ficha técnica así como toda la información orientada a promocionar el fármaco ha de contener la misma información que el SPC. Actualmente **la web del Ministerio de Sanidad proporciona la ficha técnica de casi todos los medicamentos disponibles en nuestro país. Se puede consultar en**: http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp

Factores que condicionan el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas

Entre los factores que favorecen el uso de medicamentos en condiciones diferentes de las que se establecieron en el momento de su comercialización pueden estar entre otros: el desconocimiento del médico de las indicaciones autorizadas, la burocracia a la hora de solicitar el uso compasivo, los cambios demográficos (la comorbididad asociada al envejecimiento), la inexistencia de otras alternativas en pacientes terminales, la publicidad y promoción de los medicamentos, el poco interés de la industria farmacéutica en investigar en ciertas patologías poco frecuentes o en grupos determinados de población (niños, embarazadas) o el elevado rechazo de los pacientes a participar en ensayos clínicos controlados hecho que conduce a una falta de datos y a un elevado grado de incertidumbre[5]. En el campo de la oncología es especialmente factible utilizar diversas combinaciones de agentes anticancerígenos debido a la proliferación de medicamentos de soporte cada vez más efectivos y seguros como antibióticos de amplio espectro, antifúngicos, antieméticos o factores de crecimiento hematopoyéticos.

En contraposición, uno de los principales factores que inhibe el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas es el riesgo de aparición de efectos adversos.

Consecuencias del uso de fármacos en indicaciones no autorizadas

Para el médico: Responsabilidad profesional

La utilización de medicamentos en condiciones diferentes de las especificadas en su ficha técnica, constituye una actuación irregular. Ésto no implica necesariamente que el medicamento se haya utilizado en pacientes a los cuales está contraindicado. Las precauciones y contraindicaciones relacionadas con los medicamentos se encuentran explícitamente en los prospectos de los medicamentos. De hecho, en términos legales y de responsabilidad médica, se distingue claramente entre un uso en condiciones no autorizadas y un uso en las situaciones recogidas en el apartado de precauciones y contraindicaciones del prospecto del medicamento[6].

Un médico al prescribir es el responsable de la elección del medicamento, dosis y pauta para cada paciente concreto. Esta decisión ha de ser realizada en base a la información disponible. **En los casos en que se considere adecuado utilizar un medicamento para indicaciones no autorizadas se tiene que solicitar un uso compasivo**. Hay que recordar que, en caso contrario, la responsabilidad ante un posible efecto adverso puede convertirse en un problema para el médico prescriptor (directamente o de forma inducida) ya que el laboratorio fabricante sólo se responsabiliza de la utilización en las indicaciones autorizadas y por este motivo el médico podría llegar a ser **especialmente vulnerable**[7].

El *Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos*[8] dedica el capítulo quinto al uso compasivo de los medicamentos en el que quedan incluidas todas las utilizaciones de fármacos para indicaciones y condiciones no autorizadas. Según la mencionada normativa se entiende por uso compasivo de medicamentos la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas las especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso diferentes a las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización. **Hay que señalar que el RD especifica que se requerirá el consentimiento informado del paciente, un informe clínico justificando la elección del tratamiento y la autorización del director del centro y de la Agencia Española del Medicamento.**

Para los pacientes: beneficios vs riesgos.

Aunque a veces la prescripción de fármacos en indicaciones no autorizadas está justificada (algunas indicaciones no autorizadas pero bien documentadas, nuevas indicaciones fruto de recientes investigaciones, indicaciones para niños o ancianos, embarazo, lactancia donde no se realiza investigación y no hay alternativa) hay que recordar la necesidad de considerar la relación riesgo-beneficio en cada caso así como que se tendrá que informar a los pacientes y solicitar su conformidad de que se realiza un uso compasivo de los medicamentos. Hay que señalar que pueden aparecer también problemas de seguridad como es el caso de los efectos adversos de algunos neurolépticos como la olanzapina en pacientes con demencia para una indicación no autorizada que, incluso, dio lugar recientemente a una comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios (alerta) específica por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios[9].

Para la investigación y desarrollo de información sobre medicamentos

El papel global que un nuevo medicamento fármaco acabará teniendo en terapéutica no se conoce siempre desde el momento de su aparición en el mercado. Muchos de sus usos así como de su toxicidad emergen con posterioridad a su comercialización (experiencia clínica postcomercialización). Aunque la señal puede aparecer fruto de un uso irregular hay que recordar la necesidad de confirmar la eficacia y seguridad mediante la evaluación de estos tratamientos e incorporar la nueva información y la autorización de la nueva indicación, si procede, en la ficha técnica.

Para la Administración sanitaria

Una de las consecuencias más relevantes es de tipo económico. De hecho **en nuestro entorno este uso irregular de medicamentos es uno de los principales protagonistas del incremento del gasto farmacéutico**. A modo de ejemplo, en la tabla 3 se pueden consultar cuales fueron las causas del crecimiento del gasto farmacéutico del Institut Català de la Salut (ICS) en el año 2003, el cual estuvo concentrado en los 12 grupos farmacológicos referenciados. Como se puede observar el grupo que más ha aumentado su coste por habitante ha sido el de los fármacos antiepilépticos, y lo ha sido debido a dos motivos: más gente tratada (10'7%)

con medicamentos más caros (12%). Es obvio que ésta no constituye la evolución previsible si los antiepilépticos nuevos se utilizasen sólo para las indicaciones autorizadas ya que no ha habido un aumento importante de la epilepsia ni de los casos de dolor neuropático.

El uso de medicamentos –especialmente de los nuevos medicamentos- en indicaciones no autorizadas es por tanto una de las causas asociadas al incremento del gasto farmacéutico en el ámbito de la atención primaria. En algunos casos se podría pensar que tiene que ver con la lógica presión de las compañías para ampliar la cuota de mercado de sus productos. Ésto es especialmente relevante en términos económicos ya que la expectativa de venta de un medicamento (cuota de mercado) es uno de los factores usados en el proceso de negociación de su precio. La ampliación posterior de las indicaciones conlleva un aumento muy importante de beneficios.

Conclusiones

El uso de medicamentos se tiene que realizar siempre en las condiciones para las que fueron autorizados por las agencias reguladoras correspondientes. Cuando excepcionalmente se tenga que utilizar un medicamento en indicaciones diferentes a las autorizadas, los profesionales sanitarios tendrán que considerar la relación beneficio-riesgo en cada uno de los casos, así como solicitar –de acuerdo con la legislación vigente- su uso compasivo.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Lenzer J. Pfizer pleads guilty, but drug sales continue to soar. BMJ 2004; 328: 1217.
[2] Conroy S, Choonara I, Impicciatore P. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ 2000;320:79-82.
[3] Douglas-Hall P, Fuller A, Gill-Banham S. An Analysis of off-licence prscribing in psychiatric medicine. Pharm J 2001;267:890-1.
[4] T Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BHC. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. Eur Respir J 2004;23:310-3.
[5] Kocs D and Fendrick AM. Effect of Off-label Use of Oncology Drugs on Pharmaceutical Costs: the Rituximab Experience . Am J Manag Care 2003; 9: 393-400.
[6] American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Uses of Drugs Not Described in the Packacge Insert (Off-label Uses). Pediatrics 2002; 110: 181-3.
[7] Anónimo. Unlicensed prescribing liability Issues for General Practitioners. MTRAC Department of Medicines Management, Keele University, Last update 10 september 2002.
[8] Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, número 33, de 7-2-2004.
[9] Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o transtornos de conducta asociadas a demencia. Ref2004/03, 9 de marzo de 2004.
http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/ram.htm

Tabla 3. Evolución 2003/2002 de diferentes parámetros asociados al incremento del gasto farmacéutico en el ICS de los grupos farmacológicos más importantes en términos económicos.

Grupos farmacológicos	Aumento del gasto farmacéutico por habitante	Aumento del número de pacientes tratados	Aumento del coste por paciente tratado
Hipolipemiantes	15,7%	4,6%	6,0%
Antihipertensivos	9,4%	1,0%	4,0%
Osteoporosis	23,1%	-3,4%	22,0%
Antidepresivos	12,6%	2,2%	6,0%
Antiasmáticso	13,4%	-0,7%	10,0%
Antiepilépticos	29,2%	10,7%	12,0%
Antipsicóticos	22,0%	-1,3%	19,0%
Anticoagulantes-Antiagregantes	18,1%	5,0%	8,0%
Analgésicos-Antimigrañosos	20,0%	-1,5%	16,0%
Oftalmológicos	17,6%	3,9%	10,0%
Antiulcerosos	8,6%	4,1%	1,0%
Antidiabéticos	10,5%	0,5%	6,0%

Fecha de redacción: **mayo 2004**

En el próximo número: **Papel de los bifosfonatos en la prevención i el tratamiento de la osteoporosis**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, Mª José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, Mª Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris,** Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
http://www.gencat.net/sanitat (Salut-Farmàcia-Medicaments)

PAPER ECOLÒGIC