



UTILITZACIÓ DE MEDICAMENTS EN INDICACIONS NO AUTORITZADES

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

Resum

L'ús de medicaments en condicions diferents d'aquelles per las que van ser autoritzats per les agències reguladores corresponents, l'anomenat ús de medicaments en indicacions no autoritzades o "off-label drug uses", constitueix una pràctica molt freqüent tant a nivell hospitalari com en l'àmbit de l'atenció primària. En aquest últim, aquesta situació té menys raó de ser encara que a nivell hospitalari, atès l'ampli arsenal de medicaments disponibles pel maneig dels problemes de salut més prevalents.

Malgrat que a vegades la prescripció de fàrmacs en indicacions no autoritzades està justificada (algunes indicacions no autoritzades però ben documentades, noves indicacions fruit de recents investigacions, indicacions per a infants o ancians, embaràs, alletament on no es realitza recerca i no hi ha alternativa) cal recordar als professionals sanitaris que incorren en aquest tipus de prescripció, la necessitat de considerar la relació risc-benefici en cada cas així com que estan fent un ús compassiu dels medicaments. L'ús compassiu comporta -d'acord amb la legislació vigent- la realització d'un informe específic identificant els motius, la sol·licitud del consentiment informat del pacient i l'autorització específica de l'Agència Espanyola del Medicament.

Introducció

Recentment la premsa del nostre país es feia ressò d'una notícia procedent d'Estats Units segons la qual una companyia farmacèutica multinacional havia estat condemnada a pagar una de les multes més elevades en la història de la farmàcia (uns 358 milions d'euros) per uns fets succeïts l'any 2000 i relacionats amb pràctiques promocionals fraudulentoses. El fet es refereix a la promoció de gabapentina (Neurontin®) en indicacions terapèutiques diferents d'aquelles per les quals, al començament dels anys 90, havia estat autoritzada per la *Food and Drug Administration (FDA)*: el tractament de l'epilèpsia i el dolor neuropàtic.

Sembla ser que la companyia multada va impulsar un pla publicitari per tal d'ampliar les indicacions terapèutiques autoritzades i, mitjançant diverses tàctiques (conferències, articles, viatges de plaer), van convèncer els professionals sobre l'eficàcia de «Neurontin» en més d'11 indicacions de les quals cap d'elles estava autoritzada en aquell moment: migranya, síndrome de les cames inquietes, trastorns bipolars, convulsions per abstinència de l'alcohol, entre d'altres. El pla de promoció sembla que va donar excel·lents resultats: les autoritats nord-americanes varen comprovar que més del 90% de les vendes realitzades al llarg de l'últim any eren per a indicacions no aprovades. La companyia farmacèutica s'ha declarat culpable i ha pagat la multa mentre les vendes del seu producte continuen pujant¹.

Aquesta notícia és sorprenent per la gran multa imposada a un laboratori farmacèutic, però no pas pel fet de la utilització de medicaments per a indicacions no autoritzades (*off-label uses*) ja que, al nostre entorn i a tot el món, és -malauradament- una pràctica molt freqüent.

Significat i incidència

Quan un medicament es fa servir en condicions diferents de les descrites a la fitxa tècnica, ja sigui pel que fa a la via d'administració o dosificació emprades o bé degut al tipus de problema de salut i/o subgrups de pacients als que va destinat, ens trobem davant d'un ús en indicacions no autoritzades.

L'omissió de referències explícites a l'ús d'un medicament en determinades indicacions i/o subgrups de pacients, significa d'entrada que les agències reguladores (la FDA als Estats Units i l'*European Medicines Evaluation Agency -EMA*, a Europa) no les han avaluat i/o autoritzat per tal de permetre la seva inclusió en la fitxa tècnica. Tot i que una de les missions importants de la fitxa tècnica és proporcionar la informació necessària per garantir el seu bon ús quan s'utilitzen en les situacions autoritzades, **hi ha grups de pacients com ara els infants i les dones embarassades als quals quasi bé mai es fa referència explícita degut a la manca d'informació disponible a les agències reguladores.** En aquests casos aquest fet es tradueix en frases com a "*l'eficàcia i la seguretat d'aquest medicament no ha estat demostrada*" o similars, fet que pot condicionar d'alguna manera a posteriori la seva utilització irregular.

Taula 1.

Estudi	Àmbit	% utilització de medicaments en indicacions no autoritzades
Conroy S (2000) ⁽²⁾	Pediatría	38,5%
Douglas-Hall P (2001) ⁽³⁾	Psiquiatria	7,5%
T Jong GW (2004) ⁽⁴⁾	Pediatría	20,3%
Kocs D (2003) ⁽⁵⁾	Oncologia	75%

Taula 2. Noves indicacions aprovades per l'Agència Espanyola del Medicament a l'àmbit de l'atenció primària, l'any 2003

PRINCIPI ACTIU	NOVES INDICACIONS AUTORIZADES 2003
Pantoprazol	- Tractament a llarg termini de patologies hipersecretores incloent la Síndrome de Zollinger-Ellison
Macrogol	- Tractament del restrenyiment crònic de causa no orgànica que prèviament ha estat tractat, sense resultats satisfactoris, amb una dieta d'elevat contingut en fibra i aigua i un augment del exercici físic diari
Pioglitazona Rosiglitazona	- Monoteràpia oral en pacients amb diabetis mellitus tipus 2, particularment pacients amb sobrepès, controlats inadequadament per la dieta i l'exercici per als quals la metformina no és apropiada degut a contraindicació o intolerància
Fluvastatina	- Prevenció secundària, en pacients amb malaltia cardíaca coronària després d'una intervenció coronària percutània, d'events cardíacs adversos majors (mort cardíaca, infart de miocardi sense mort i revascularització coronària).
Perindopril	- Prevenció de la recurrència d'ictus en pacients amb antecedents de malaltia cerebrovascular, en combinació amb indapamida
Losartán	- Prevenció de l'accident cerebrovascular en pacients hipertensos amb hipertrofia ventricular esquerra - Tractament de la malaltia renal en pacients amb diabetis tipus 2 amb proteinúria e hipertensió, com a part del tractament antihipertensiu.
Levofloxacina	- Infecció no complicada del tracte urinari.
Ibuprofèn	- Alleugeriment simptomàtic dels dolors ocasionals lleus o moderats, com a dolors de cap, dentals, menstruals, musculars (contractures) o d'esquena (lumbago). Estats febrils.
Sumatriptan	- Tractament de la migranya en adolescents (12-17 anys).
Venlafaxina	- Prevenció de recaigudes d'un episodi de depressió i prevenció de la recurrència de nous episodis depressius.
Venlafaxina	- Tractament de la fòbia social.
Sertralina	- Trastorns per estrès posttraumàtic que respon, segons els criteris marcats pel DSM-IV TR.
Paroxetina	- Tractament del trastorn d'ansietat generalitzada. - Tractament preventiu de les recaigudes i recidives de la depressió.
Budesonid+ Formoterol	- Tractament simptomàtic de pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) greu, i un historial de exacerbacions repetides, que presenten símptomes significatius a pesar de trobar-se sota tractament de manteniment amb broncodilatadors d'acció llarga.
Fluticasona+ Salmeterol	- Tractament simptomàtic de pacients amb MPOC greu i un historial d'exacerbacions repetides, que continuen presentant símptomes significatius malgrat l'ús regular d'una teràpia broncodilatadora.
Formoterol	- Alleugeriment dels símptomes d'obstrucció bronquial en pacients amb malaltia obstructiva crònica (MPOC).
Àcid alendrònic	Modificació d'indicació (es completa): -Tractament de l'osteoporosi de les dones postmenopàusiques per a prevenir fractures

A més del camp de la pediatria, també està prou documentada a la bibliografia l'existència d'altres àmbits on l'ús de medicaments en indicacions no autoritzades es dona amb una elevada prevalença; es tracta de la farmacoteràpia oncològica i el camp de la salut mental i succeeix tant a nivell hospitalari com ambulatori.

A la taula 1 es faciliten alguns exemples.

En adults i en l'àmbit de l'atenció primària, malgrat que menys documentades a la bibliografia científica, la pràctica clínica associada a l'ús de fàrmacs fora de les seves indicacions autoritzades també està força present. De vegades els "nous usos" han estat seguits de l'ampliació de les indicacions inicialment autoritzades per les agències reguladores en una segona fase posterior a l'inici de la seva comercialització. És el cas de l'ús de les glitazonas com a monoteràpia a la diabetis tipus 2, dels antidepressius en l'ansietat generalitzada, dels antiepileptics en el dolor neuropàtic o dels coxibs en el camp de l'analgèsia.

Els medicaments estan continuament sotmesos a una constant vigilància i experimentació postcomercialització, fet que comporta un gran dinamisme en el seu ús i indicacions camp d'utilització. La taula 2 il·lustra les modificacions en les condicions d'autorització que han tingut una sèrie de medicaments d'ús freqüent a l'atenció primària al llarg de l'any 2003.

Malgrat els exemples anteriors, l'ús de medicaments en condicions diferents a aquelles per les que van ser autoritzats, no sempre es tradueix posteriorment en noves indicacions autoritzades. La majoria de les ocasions ens trobem davant una pràctica irregular de la que es poden posar múltiples exemples com ara: l'ús d'antidepressius en el tractament de la obesitat, d'antiepileptics com a agents eutimitzants, del tiotropi en el maneig de malalts amb asma, d'antihistamínics al refredat comú, de tacrolimus i pimecrolimus a qualsevol quadre de dermatitis o dels inhibidors de la bomba de protons en la profilaxi de la lesió de la mucosa gàstrica en els casos de polimediació.

A l'atenció primària i atès l'ampli arsenal de medicaments disponibles rarament estaria justificat l'ús de medicaments en condicions no autoritzades.

Procediment d'autorització de medicaments i indicacions a Europa

El procediment de les autoritzacions dels medicaments i de les seves indicacions varen ser introduïdes a finals dels anys 60 arrel dels problemes iatrogènics amb talidomida i cloranfenicol. Actualment a Europa des de 1995, l'Agència Europea del Medicament (EMA) i les agències estatals (agència espanyola del medicament

en el nostre país) són qui garanteixen l'autorització de comercialització (llicència del producte) dels productes farmacèutics ja sigui per procediment centralitzat (ho fa directament l'EMEA i és vàlida per a tota Europa), per reconeixement mutu (ho realitza un estat membre i és reconegut per la resta d'Europa) o mitjançant procediments nacionals (només tenen vigència en el país que ho realitza). **Cap producte farmacèutic d'ús humà pot ser comercialitzat sense aquesta autorització.**

El laboratori farmacèutic ha de presentar el resum de l'evidència científica disponible i les característiques del producte (Summary of Product Characteristics, SPC) que inclou les indicacions, dosi, grups de pacients, via d'administració, precaucions, etc. per tal de que sigui autoritzat per l'EMEA o l'agència corresponent. La informació continguda a la fitxa tècnica així com tota la informació orientada a promoure el fàrmac ha de contenir la mateixa informació de l'SPC. Actualment **la web del Ministeri de Sanitat proporciona la fitxa tècnica de quasi bé tots els medicaments disponibles al nostre país. Es pot consultar a:** <http://sinaem.age-med.es:83/presentacion/principal.asp>

Factors que condicionen l'ús de medicaments en indicacions no autoritzades

Dins els factors que afavoreixen l'ús de medicaments en condicions diferents de les que es van establir en el moment de la seva comercialització poden ser entre d'altres: el desconeixement del metge de les indicacions autoritzades, la burocràcia a l'hora de demanar l'ús compassiu els canvis demogràfics (la comorbiditat associada a l'envelliment), l'inexistència d'altres alternatives en pacients terminals, la publicitat i promoció dels medicaments, el poc interès de la indústria farmacèutica en investigar en certes patologies poc freqüents o en grups determinats de població (infants, embarassades) o l'elevat rebuig dels pacients a participar en assaigs clínics controlats fet que condueix a una manca de dades i a un elevat grau d'incertesa⁵. En el camp de la oncologia és especialment factible emprar diverses combinacions d'agents anticancerigens degut a la proliferació de medicaments de suport cada vegada més efectius i segurs com antibiòtics d'ampli espectre, antifúngics, antiemètics o factors de creixement hematopoètics.

En contraposició, un dels principals factors que inhibeix l'ús de medicaments en indicacions no autoritzades és el risc d'aparició d'efectes adverses.

Conseqüències de l'ús de fàrmacs en indicacions no autoritzades

Pel metge: Responsabilitat professional
La utilització de medicaments en condicions diferents de les especificades en la seva fitxa tècnica, constitueix una actuació irregular. Això no implica necessàriament que el medicament s'ha emprat en pacients en els quals està contraindicat. Les precaucions i contraindicacions relacionades amb els medicaments es troben recollides explícitament en els prospectes dels medicaments. De fet, en termes legals i de responsabilitat mèdica, es distingeix clarament entre un ús en condicions no autoritzades i un ús en les situacions recollides a l'apartat de precaucions i contraindicacions del prospecte del medicament⁶.

Un metge al prescriure és el responsable de l'elecció del medicament, dosi i pauta per a cada pacient concret.

Aquesta decisió ha de ser realitzada en base a la informació disponible. **En els casos que es consideri adequat utilitzar un medicament per a indicacions no autoritzades s'ha de sol·licitar un ús compassiu.** Cal recordar que, en cas contrari, la responsabilitat davant d'un possible efecte advers pot esdevenir un problema per al metge prescriptor (directament o induïda) ja que el laboratori fabricant només es responsabilitza de la utilització en les indicacions autoritzades i per aquest motiu el metge podria esdevenir **especialment vulnerable**⁷.

El *Real decreto 223/2004 de 6 de febrer, pel qual es regulen els assaigs clínics amb medicaments*⁸ dedica el capítol cinquè a l'ús compassiu dels medicaments en el qual queden incloses totes les utilitzacions de fàrmacs per a indicacions i condicions no autoritzades. Segons l'esmentada norma se enten per ús compassiu de medicaments la utilització en pacients aïllats i al marge d'un assaig clínic de medicaments en investigació, incloses especialitats farmacèutiques per a indicacions o condicions d'ús diferents a les autoritzades, quan el metge sota la seva exclusiva responsabilitat consideri indispensable la seva utilització." **Cal assenyalar que el RD especifica que es requerirà el consentiment informat del pacient, un informe clínic justificant l'elecció del tractament i l'autorització del director del centre i de l'Agència Espanyola del Medicament.**

Pels pacients: beneficis vs riscos.

Malgrat que a vegades la prescripció de fàrmacs en indicacions no autoritzades està justificada (algunes indicacions no autoritzades però ben documentades, noves indicacions fruit de recents investigacions, indicacions per a infants o ancians, embaràs, alletament on no es realitza recerca i no hi ha alternativa) cal recordar la necessitat de considerar la relació risc-benefici en cada cas així com que caldrà informar als pacients i sol·licitar la seva conformitat de que es realitza un ús compassiu dels medicaments. Cal assenyalar que poden aparèixer també problemes de seguretat com és el cas dels efectes adversos d'alguns neuroleptics com l'olanzapina en pacients amb demència per a una indicació no autoritzada que, fins i tot, va donar lloc recentment a una comunicació sobre riscos de medicaments per a professionals sanitaris (alerta) específica per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris⁹.

Per la recerca i desenvolupament d'informació sobre medicaments

El paper global que un nou medicament fàrmac acabarà tenint en terapèutica no es coneix sempre des del moment de la seva aparició al mercat. Molts dels seus usos així com de la seva toxicitat emergeixen amb posterioritat a la seva comercialització (experiència clínica postcomercialització). Malgrat que el senyal pot aparèixer fruit d'un ús irregular cal recordar la necessitat de confirmar l'eficàcia i seguretat mitjançant l'avaluació d'aquests tractaments i incorporar la nova informació i l'autorització de la nova indicació, si s'escau, en la fitxa tècnica

Per a l'Administració sanitària

Una de les conseqüències més rellevants són de tipus econòmic. De fet **en el nostre entorn aquest ús irregular de medicaments és un dels principals protagonistes de l'increment de la despesa farmacèutica.** A títol d'exemple, a la taula 3 es poden consultar quines van ser les causes del creixement de la despesa farmacèutica de l'Institut Català de la Salut (ICS) l'any 2003, la qual va estar concentrada en els 12 grups farmacològics referenciats. Com es pot observar el grup que més ha incrementat el seu cost per habitant ha estat el dels fàrmacs antièpileptics, i ho ha estat degut a dos motius: més gent tractada (10,7%) amb

medicaments més cars (12%). Es obvi que aquesta no constitueix l'evolució previsible si els antiepilèptics nous s'utilitzessin només per a les indicacions autoritzades ja que no hi ha hagut un increment important de l'epilèpsia ni dels casos de dolor neuropàtic.

L'ús de medicaments –especialment dels nous medicaments- en indicacions no autoritzades és per tant una de les causes associades a l'increment de la despesa farmacèutica en l'àmbit de l'atenció primària. En alguns casos es podria pensar que te a veure amb la lògica pressió de les companyies per ampliar la quota de mercat dels seus productes. Això és especialment rellevant en termes econòmics per quant l'expectativa de venda d'un medicament (quota de mercat) és un dels factors emprats al procés de negociació del seu preu. L'ampliació posterior de les indicacions comporta un increment molt important de beneficis.

Conclusions

L'ús de medicaments s'ha de realitzar sempre en les

condicions per a las quals van ser autoritzats per les agències reguladores corresponents. Quan excepcionalment calgui emprar un medicament en indicacions diferents a les autoritzades, els professionals sanitaris hauran de considerar la relació benefici-risc en cadascun dels casos, així com sol·licitar -d'acord amb la legislació vigent- el seu ús compassiu.

Bibliografia

- 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 prescribing 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 Package Insert (Off-label Uses). *Pediatrics* 2002; 110: 181-3.
 - 7 Anònim. 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 trastornos 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>

Taula 3. Evolució 2003/2002 de diferents paràmetres associats a l'increment de la despesa farmacèutica a l'ICS dels grups farmacològics més importants en termes econòmics.

Grups farmacològics	Increment de la despesa farmacèutica per habitant	Increment del nombre de pacients tractats	Increment del cost per pacient tractat
Hipolipemians	15,7%	4,6%	6,0%
Antihipertensius	9,4%	1,0%	4,0%
Osteoporosi	23,1%	-3,4%	22,0%
Antidepressius	12,6%	2,2%	6,0%
Antiasmàtics	13,4%	-0,7%	10,0%
Antiepilèptics	29,2%	10,7%	12,0%
Antipsicòtics	22,0%	-1,3%	19,0%
Anticoagulants-Antiagregants	18,1%	5,0%	8,0%
Analgèsics-Antimigranyosos	20,0%	-1,5%	16,0%
Oftalmològics	17,6%	3,9%	10,0%
Antiulcerosos	8,6%	4,1%	1,0%
Antidiabètics	10,5%	0,5%	6,0%

Data de redacció: **maig 2004**

En el proper número: **Paper dels bifosfonats en la prevenció i el tractament de la osteoporosi**

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, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrudejos, M^a Antònia Mangués, 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)