



Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Uso de medicamentos fuera de prospecto Uso off label de medicamentos: ¿un mal necesario?

Dra. Noelia Speranza, Dr. Gustavo Tamosiunas.

Se entiende por off label el uso de un medicamento por fuera de la/s indicación/es para el que fue aprobado o su uso en una forma diferente. La aprobación para la comercialización depende de las agencias reguladoras de medicamentos. En nuestro país esta función la cumple el Ministerio de Salud Pública. En otros países existen agencias específicas como la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos, o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en España.

Con la aprobación y registro de un medicamento se define una ficha técnica o dossier, donde se especifican las condiciones de uso, que se reflejan en el prospecto. Cuando se usa por fuera de estas condiciones es que se habla de uso "off label" o "fuera de prospecto" (1-3)

Esta forma de uso podría asemejarse al que se hace cuando están contraindicados. De hecho algunos autores plantean que esta forma de uso es parte de la definición, sin embargo, hay una clara diferencia con el concepto más clásico de uso fuera de prospecto, y es que generalmente las contraindicaciones se basan en evidencias que sustentan su no uso, y está explicitado en la ficha técnica (4).

Antes de continuar, es necesario diferenciar otras formas de uso por fuera de las autorizadas regularmente, como son el uso "unlicensed", que implica el uso de medicamentos no aprobados ni registrados en el país y el uso compasivo, que implica el uso de medicamentos en el contexto de experimentación dentro o fuera de un estudio clínico, o para medicamentos no aprobados. El objetivo de este tipo de uso es facilitar la opción de tratamiento con medicamentos en fase de desarrollo a aquellos pacientes que sufran una enfermedad grave para la que no existe tratamiento alternativo autorizado satisfactorio, o que no puedan entrar en un ensayo clínico. La interpretación del uso compasivo puede variar entre países. Los llamados medicamentos huérfanos están destinados a tratar enfermedades que, por su rareza, la industria farmacéutica es reacia a desarrollar bajo las condiciones de mercado habituales, ya que el pequeño grupo al que van dirigido no permitiría recuperar el capital invertido en la investigación y en el desarrollo del producto. Estos usos no se consideran fuera de prospecto por la excepcionalidad de sus indicaciones. Las autoridades sanitarias internacionales han implementado incentivos para la industria de modo de facilitar la investigación y la exclusividad de comercialización extendida.

Los medicamentos huérfanos pueden usarse antes de su aprobación y puede hacerse uso compasivo de los mismos. Existe gran heterogeneidad de enfoques entre los países con respecto a esta forma de uso (4-7).

El uso “off label” de medicamentos puede darse para cualquiera de las condiciones de aprobación: indicación, pauta posológica o población. Algunos ejemplos de uso por fuera de las indicaciones aprobadas son el uso de quetiapina para el tratamiento del insomnio, la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC); de ácido valproico como estabilizante del humor, el uso de amitriptilina en el síndrome de intestino irritable; de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina en el síndrome premenstrual; metformina en la enfermedad por ovario poliquístico o la obesidad, el uso de rituximab en el lupus eritematoso sistémico o el púrpura trombocitopénico autoinmune refractario; o el uso de salbutamol en el tratamiento de la hiperpotasemia. Entre los usos no aprobados por edad se destacan el uso de risperidona en menores de 5 años (indicado en el tratamiento de la irritabilidad en pacientes con autismo), o en menores de 10 años portadores de trastorno bipolar; el uso de fluvoxamina en menores de 18 años para el tratamiento de la depresión mayor o en menores de 8 años en el tratamiento del TOC; el uso de quetiapina en menores de 10 años en el tratamiento del trastorno bipolar; el uso de levomepromazina en menores de 3 años o de omeprazol en menores de 1 año.

Entre los usos por pautas posológicas no aprobadas se citan por ejemplo el uso de captopril sublingual en el tratamiento de la hipertensión, el uso de bevacizumab intravítreo en el tratamiento de la degeneración macular vinculada a la edad, el uso de benzodiazepinas por más de 4 meses o el uso de salbutamol inhalatorio a dosis mayores de 1200 ug/día.

Estos ejemplos ponen en relieve algunas de las características más importantes del uso de medicamentos fuera de prospecto:

1. Es un hecho frecuente y colabora en el fenómeno de medicalización de la sociedad. Según diferentes estudios, la frecuencia varía entre 7,5 - 40% en adultos, y llega hasta 90% en niños hospitalizados, sobre todo en áreas de cuidados intensivos (3,8,9).
2. La lista es dinámica, y los medicamentos pueden cambiar de estatus si logran aprobación de las nuevas indicaciones por las agencias reguladoras de medicamentos. Es necesario considerar además, que las fichas técnicas no siempre reflejan el estado actual del conocimiento. De hecho puede existir evidencia suficiente para su uso pero puede no existir voluntad por parte de la industria farmacéutica en presentarlas para su aprobación. Otro de los puntos que contribuye al dinamismo es que pueden existir pequeñas variaciones entre distintas agencias reguladoras y entre marcas de un mismo principio activo.
3. Sucede tanto con el uso de nuevos como “viejos” medicamentos (psicofármacos, broncodilatadores, analgésicos, biológicos). En el estudio de Radley y colaboradores los medicamentos psiquiátricos correspondieron a 31% de las prescripciones y los anticonvulsivantes a 46% (8). En otro reporte, los antipsicóticos fueron utilizado de forma off label en 60% de los casos. Para los

medicamentos oncológicos las frecuencias reportadas varían entre 18 y 50%. Un estudio sobre el uso de rituximab en pacientes oncológicos evidenció que 75% de sus usos fueron fuera de prospecto (10-13). En el estudio de Radley entre los medicamentos cardiovasculares 46% de las prescripciones fueron off label, entre los utilizados en el tratamiento de la enfermedad ulcero péptica, 30%, y entre los antiasmáticos, 42% (8)

4. Las poblaciones más frecuentemente implicadas son: niños y embarazadas. La evidencia deriva principalmente de estudios en pediatría, hay pocos datos publicados en mujeres embarazadas. En un reporte de casos la frecuencia fue de 22% (14) Estos grupos de pacientes son conocidos como “huérfanos terapéuticos”, en parte por los problemas vinculados a la generación de evidencia sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos que utilizan. Desde hace algunos años, tanto la FDA como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su sigla en inglés), han desarrollado nueva normativa e incentivos para que la industria realice más investigación en población pediátrica. Existen grupos como la Red Teddy (Grupo de Trabajo en Europa para el Desarrollo de Medicamentos en Niños) en Europa que asesora a la EMA sobre los fármacos con mayor prioridad en investigación y dirige todos los esfuerzos hacia aquellos en los que urge disponer de formulaciones adecuadas para niños, incidiendo especialmente en datos de seguridad y eficacia (15). Más lentamente, también se están desarrollando estrategias para mejorar la investigación clínica en mujeres gestantes.
5. La evidencia existente para apoyar su uso a veces es escasa. El estudio de Radley tenía como objetivo además de valorar la frecuencia de las prescripciones “off label”, determinar si existía o no adecuada evidencia que apoyara su uso. De las 725 millones de indicaciones analizadas, 150 millones fueron “off label” (21 %). De éstas sólo 6% estaba sustentada en evidencia adecuada. Gabapentina, risperidona, amitriptilina y nortriptilina. Al contrario, los medicamentos cardiovasculares (antihipertensivos, anti dislipémicos) y los antibióticos se encontraban entre los grupos con más apoyo científico (8).

A estos problemas potenciales se suma la mayor probabilidad de efectos adversos y de errores de medicación y la falta de percepción de estos riesgos. Si bien no está muy bien caracterizado este aumento del riesgo de efectos adversos, existen algunos estudios realizados en pediatría que lo demuestran (4). Además, muchos de los prescriptores consideran apropiado el uso de medicamentos en estas condiciones sin contrabalancear el potencial riesgo, y lo han naturalizado, sin brindar adecuada información a los pacientes al respecto (16,17).

Sin dudas lo “ideal” es basar nuestras decisiones terapéuticas en la mejor evidencia disponible, pero es “real” que esto no siempre es posible.

Los prescriptores tienen la libertad de, según su criterio profesional, optar por la opción terapéutica que mejor consideren, independientemente de las condiciones de uso que se propone en la ficha técnica.

No obstante, a nivel poblacional, determinar cuándo se encuentra justificado el uso fuera de prospecto es, quizás, uno de los desafíos que sea necesario plantear para poder individualizar mejor las diferentes situaciones posibles, por ejemplo:

- cuando existe suficiente y adecuada evidencia a favor del uso a pesar de que no esté constatada en la ficha técnica versus cuando no existe un respaldo científico técnico.
- cuando existen alternativas terapéuticas versus cuando se llena un vacío terapéutico, o se usan en poblaciones huérfanas o para el tratamiento de enfermedades raras; situaciones en las que la generación de evidencia adecuada es improbable.
- para medicamentos viejos y por tanto más conocidos y con mayor experiencia de uso que los nuevos versus medicamentos con alto riesgo del punto de vista de sus efectos adversos. Por ejemplo, los medicamentos biológicos tienen 30% de probabilidad de que se determine una acción regulatoria vinculada a seguridad en los primeros 10 años de introducción en el mercado. Los medicamentos con un perfil de seguridad adecuado, de bajo riesgo, son menos importantes en este sentido, a menos que su uso sea muy extendido y sea la frecuencia la que determine que se tenga que considerar especialmente.

Estas consideraciones son muy importantes porque independientemente del profesional en su situación individual, existen otros niveles de prescripción en los que sí es imprescindible controlar el uso y darle un marco de referencia que garantice el uso en las mejores condiciones posibles, por ejemplo a la hora de elaborar listados de medicamentos institucionales o nacionales, de guías de práctica clínica u otro tipo de recomendaciones (18-20).

Sería importante poder caracterizar el problema en nuestro país, establecer opciones de uso “racional” de medicamentos fuera de prospecto para situaciones donde la evidencia (de mayor calidad metodológica) no podrá apoyar las decisiones clínicas y en aquellos casos donde el beneficio esperado supere los riesgos más importantes y no existan alternativas terapéuticas adecuadas.

Existen varias perspectivas de análisis de este problema más allá de la fármaco terapéutica, por ejemplo del punto de vista regulatorio, de la investigación, ético, económico, etc, que deben ser consideradas para asegurar un uso más seguro y racional de estos medicamentos.

Seis podrían ser las acciones a considerar desde cada una de estas perspectivas:

1. Minimizar el riesgo. Es decir utilizar medicamentos en estas situaciones sólo si está debidamente justificado: eficacia o efectividad evidenciada, adecuada relación beneficio/riesgo, valoración del paciente, uso excepcional o para investigación
2. Caracterizar el problema. Contar con datos que orienten sobre la magnitud del problema a nivel nacional o institucional.

3. Normatizar el uso. Discutir el rol que podrían tener los comités de terapéutica, los centros de información de medicamentos y la elaboración de guías o resúmenes de evidencia, para colaborar en la prescripción individual o en las recomendaciones a nivel institucional o nacional. Regular la promoción de la industria farmacéutica sobre indicaciones fuera de prospecto.
4. Monitorizar el uso. Definir en qué situaciones es más importante conocer los resultados clínicos y la evolución de los pacientes, es decir realizar farmacovigilancia.
5. Comunicar al paciente. Es fundamental poder explicar al paciente, como parte del acto de prescripción, las condiciones de uso y los beneficios esperados y riesgos asumidos con el uso de medicamentos fuera de prospecto. Discutir en qué situaciones podría ser necesario contar con el consentimiento informado.
6. Favorecer la investigación. Tanto pre comercialización en las poblaciones huérfanas como poscomercialización, para acumular experiencia de uso y generar hipótesis de estudio que permitan generar nueva evidencia.

El uso de medicamentos fuera de prospecto es un hecho frecuente, que forma parte de los hábitos de prescripción de muchos profesionales, y a veces puede estar justificado. Lo que debe tomarse en cuenta al prescribir bajo estas condiciones es que tiene un menor respaldo científico, por lo que sus condiciones de uso son más limitadas y así debiera entenderse y comunicarse a los pacientes. Poder identificar claramente estas situaciones y garantizar un uso adecuado y seguro para los pacientes, es una responsabilidad que es necesario asumir entre todos los actores de la llamada “cadena del medicamento”.

Bibliografía:

1. Gillick M. Controlling Off-Label Medication Use. *Ann Intern Med.* 2009;150:344-347.
1. Working Group of NSW TAG Inc. Off-Label Use of Registered Medicines and Use of Medicines under the Personal Importation Scheme in NSW Public Hospitals A Discussion Paper. September 2003. Disponible en:
<http://www.ciap.health.nsw.gov.au/nswtag/documents/publications/other-docs/off-label-use-sept-2003.pdf>
2. Gazarian M, Kelly M, McPhee J, Graudins L, Wardand R, Campbell T. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *MTA* 2006 185 (10): 544-548.
3. Choonara I , Conroy S. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Implications for Safety. *Drug Safety* 2002; 25 (1): 1-5
4. Blanco E. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 2012 -101 ;43-49
5. Ministerio de Sanidad y Política Social. Spain. Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín*

Oficial del Estado número 174. 20 de julio 2009. Disponible en:
http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/rd1015-2009.html

6. Sobre medicamentos huérfanos. Disponible en:

<http://www.orpha.net/national/ES-ES/index/sobre-medicamentos-hu%C3%A9rfanos/>

7. Radley D, Finkelstein S, Stafford RS. Off label Prescribing Among Office- Based Physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166:1021-1026

8. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, et al. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002; 91: 339-347.

9. Eastman P. Reimbursement policies discourage off-label drug use. *Oncology Times*. 2005;27:8, 10.5;

10. Kocs D, Fendrick AM. Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: the rituximab experience. *Am J Manag Care*. 2003;9:393-400

11. Poole S, Eaton K, Dooley M. Off-label prescribing in Oncology: The Australian Experience. Society of Hospital Pharmacists of Australia, 25th Federal Conference, Hobart, 2001

12. Douglas-Hall P, Fuller A, Gill-Banham S. An analysis of off-licence prescribing in psychiatric medicine. *Pharm J* 2001; 267: 890-891.

13. Rayburn W, Farmer K. Off-label Prescribing During Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology clinics of North America* 1997; 24:471-479

14. TEDDY Network of Excellence Project Management. Disponible en: <http://www.teddynoe.org>

15. McLay J, Tanaka M, Ekins-Daukes S, Helms P. A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off label prescribing among hospital based paediatricians. *Arch Dis Child* 2006;91:584-587

16. Ekins-Daukes S, Helms P, Taylor M, McLay J. Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practitioners. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 145-149.

17. Randall S, Stafford R. Regulating Off Label Drug Use-Rethinking the Role of the FDA. *NEJM* 2008;358:1427-1429

18. García-Sabina A, Rabuñal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp*. 2011. doi:10.1016/j.farma.2010.06.011

19. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Schellekens H, Leufkens HG, Egberts AC. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA*. 2008;300:1887-96