



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

Prescripción Hospitalaria de
Medicamentos fuera de
Ficha Técnica

D. Vicente Arocas Casañ
2016



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**PRESCRIPCIÓN HOSPITALARIA DE
MEDICAMENTOS FUERA DE FICHA TÉCNICA**

D. VICENTE AROCAS CASAÑ

2016



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Jesús del Río García, Profesor Titular de Universidad del Área de Farmacología en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "PRESCRIPCIÓN HOSPITALARIA DE MEDICAMENTOS FUERA DE FICHA TÉCNICA", realizada por D. Vicente Arocas Casañ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 23 de Octubre de 2015

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.

Mod:T-2d I



D^a. Olga María García Molina, Farmacéutica Especialista de Área del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "PRESCRIPCIÓN HOSPITALARIA DE MEDICAMENTOS FUERA DE FICHA TÉCNICA" realizada por D. Vicente Arocas Casañ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 23 de Octubre de 2015

AGRADECIMIENTOS.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido de alguna forma a la realización de este trabajo de investigación.

En primer lugar, a mis directores de tesis. A Olga, por su implicación y dedicación incansable desde el primer momento y a Jesús, y al resto del Departamento de Farmacología por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto y animarme a llevarlo a cabo.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia, en especial a Jaime por su colaboración y ayuda impagable. A mi Jefa Amelia, por su obstinación en que escribiera la tesis. Al final lo has conseguido. Y a todos los residentes que durante estos cinco años han colaborado con el área de evaluación y selección de medicamentos.

A mis compañeros de pádel que han tenido que buscarse un sustituto por mi falta de tiempo. Dejadme volver.

A mis amigos de Valencia, Carlos, Raúl, Ana, Noelia y Nacho, a los que últimamente he tenido un poco olvidados.

A mis padres, que me han proporcionado siempre la mejor educación posible.

Y por último, a Jose y a David, por permitirme dedicarle tiempo a este proyecto entre pañal y pañal. Os debo muchos besos.

ÍNDICE.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1. Marco legal.....	3
1.2. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica (FFT) en España.....	19
1.3. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica en otros países.....	25
1.4. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica en diferentes especialidades.....	43
1.4.1. Utilización de medicamentos FFT en Pediatría.	43
1.4.2. Utilización de medicamentos FFT en Oncología.....	75
1.4.3. Utilización de medicamentos FFT en Psiquiatría.....	85
1.4.4. Utilización de medicamentos FFT en Cuidados Intensivos.....	90
1.4.5. Utilización de medicamentos FFT en Cuidados Paliativos.....	92
1.4.6. Utilización de medicamentos FFT en enfermedades infecciosas.....	93
1.5. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica en el embarazo.....	94
1.6. Utilización de regímenes posológicos Fuera de Ficha Técnica.....	96
1.7. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica extemporáneos.....	97
1.8. Utilización de los fármacos-diagnósticos FFT más frecuentes.....	98
1.8.1. Bevacizumab en el tratamiento de gliomas de alto grado en recaída.....	98
1.8.2. Levosimendán en el tratamiento de la cardiopatía congénita.....	106
2. Objetivos.....	111
3. Material y Métodos.....	115

3.1. Diseño.....	117
3.2. Ámbito de estudio.....	117
3.3. Sujetos a estudio.....	117
3.4. Variables de estudio.....	118
3.4.1. Variables sociodemográfica y antropométricas.....	118
3.4.2. Variables farmacológicas.....	119
3.4.3. Variables de eficacia y seguridad.....	120
3.4.4. Variables económicas.....	121
3.5. Proceso de solicitud de medicamentos FFT.....	122
3.6. Recogida de variables.....	128
3.7. Análisis estadístico.....	128
3.8. Aspectos éticos.....	129
4. Resultados.....	131
4.1. Análisis descriptivo.....	133
4.1.1. Datos demográficos.....	133
4.1.2. Distribución cronológica de las solicitudes.....	134
4.1.3. Distribución de solicitudes según grupo terapéutico...	137
4.1.4. Tratamientos FFT más prevalentes.....	138
4.1.5. Diagnósticos más prevalentes con prescripciones Fuera de Ficha Técnica.....	141
4.1.6. Unidades clínicas con más solicitudes.....	143
4.2. Variables que influyen en la autorización.....	151
4.2.1. Razón que motivó la consideración como FFT.....	151
4.2.2. Evidencias disponibles.....	152
4.2.3. Coste del tratamiento.....	157
4.2.4. Edad.....	163
4.3. Impacto económico.....	165
4.4. Resultados de efectividad y coste reales de los tratamientos más prescritos y comparación con los previstos.....	167
4.4.1. Efectividad de bevacizumab en el tratamiento de gliomas de alto grado en recaída.....	167
4.4.2. Efectividad de levosimendán en el tratamiento de la cardiopatía congénita.....	174

5. Discusión.....	177
6. Conclusiones.....	191
7. Anexos.....	193
Anexo 1: Pacientes con tratamiento FFT durante el periodo de estudio.....	195
Anexo 2: Artículos publicados.....	241
Anexo 3: Comunicaciones a congresos.....	242
8. Bibliografía.....	253

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fármacos biotecnológicos de alto impacto representativos en EEUU. Gillick, 2009.....	34
Tabla 2. Propuestas de la conferencia Assises du médicament para el manejo de prescripciones FFT.....	39
Tabla 3. Tratamientos con citostáticos orales de enero 2011 a noviembre 2013 en el St. Lukes Mountain States Tumor Institute.	78
Tabla 4. Tratamientos con citostáticos según categoría. Hamel, 2015.....	80
Tabla 5. Indicaciones no aprobadas en los compendios revisados. Abernethy, 2009.....	82
Tabla 6. Ejemplos de tratamientos FFT en oncología. Leveque, 2008.....	82
Tabla 7. Experiencias de uso FFT en oncología publicadas previamente y recopiladas por Leveque en 2008.....	83
Tabla 8. Protocolos FFT según tipo de tumor y grado de evidencia. Mellor, 2012.....	83
Tabla 9. Uso de antidepresivos en Holanda en niños y adolescentes según sexo y edad (2001-2005).....	89
Tabla 10. Fármacos utilizados FFT durante el embarazo. Rayburn, 1995.....	95
Tabla 11. Supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta para bevacizumab-irinotecán en gliomas de alto grado. Vredenburgh, 2007.....	99
Tabla 12. Supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Friedman, 2009.....	100
Tabla 13. Supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Kreisl, 2009.....	101

Tabla 14. Supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta para bevacizumab + irinotecán + cetuximab en gliomas de alto grado. Hasselbach, 2010.....	103
Tabla 15. Supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta para bevacizumab ± lomustina en gliomas de alto grado Taal, 2014.....	103
Tabla 16. Características de las solicitudes recibidas.....	133
Tabla 17. Solicitudes distribuidas por año y decisión de la Dirección Médica.....	137
Tabla 18. Distribución de medicamentos según clasificación ATC y decisión de la Dirección Médica.....	137
Tabla 19. Protocolos FFT autorizados durante el periodo de estudio.....	140
Tabla 20. Protocolos FFT rechazados por la CFT durante el periodo del estudio.....	140
Tabla 21. Protocolos FFT autorizados previos al estudio.....	140
Tabla 22. Diagnósticos FFT más frecuentes según decisión de la Dirección Médica.....	142
Tabla 23. Frecuencia de las Unidades Clínicas en las peticiones individualizadas.....	143
Tabla 24. Distribución de las unidades clínicas de adultos respecto a la decisión de la Dirección Médica.....	145
Tabla 25. Solicitudes de adultos sin indicación en ficha técnica...	146
Tabla 26. Solicitudes de adultos con una combinación de fármacos diferente a la aprobada en ficha técnica.....	146
Tabla 27. Solicitudes de adultos con una combinación de fármacos diferente a la aprobada en ficha técnica.....	147
Tabla 28. Solicitudes de adultos en una línea diferente a la aprobada en la ficha técnica.....	147

Tabla 29. Distribución de las unidades clínicas pediátricas respecto a la decisión de la Dirección Médica.....	148
Tabla 30. Solicitudes pediátricas sin indicación en ficha técnica...	149
Tabla 31. Solicitudes pediátricas con edad diferente de la autorizada en ficha técnica.....	150
Tabla 32. Solicitudes pediátricas en una combinación de fármacos diferente de la autorizada en ficha técnica.....	150
Tabla 33. Distribución de los diferentes tipos de FFT según decisión de la Dirección Médica.....	151
Tabla 34. Distribución de las peticiones según evidencia disponible y decisión de la Dirección Médica.....	152
Tabla 35. Evidencia según el tipo de solicitud FFT.....	153
Tabla 36. Desglose de la evidencia de las solicitudes FFT.....	156
Tabla 37. Peticiones individualizadas según decisión de la Decisión Médica y coste.....	158
Tabla 38. Comparación de la tasa de autorización según coste de tratamiento.....	159
Tabla 39. Decisión de la Dirección Médica según costes y evidencia para tratamientos de coste inferior a 1.000 €......	162
Tabla 40. Decisión de la Dirección Médica según costes y evidencia para tratamientos de coste comprendido entre 1.000 y 10.000 €......	162
Tabla 41. Decisión de la Dirección Médica según costes y evidencia para tratamientos de coste comprendido entre 10.000 y 50.000 €......	163
Tabla 42. Decisión de la Dirección Médica según costes y evidencia para tratamientos de coste superior a 50.000 €......	163
Tabla 43. Tasas de autorización según grupos de edad.....	164
Tabla 44. Comparación entre la SLP registrada y la publicada previamente para bevacizumab en gliomas de alto grado.....	169

Tabla 45. Comparación entre la SG registrada y la publicada previamente para bevacizumab en gliomas de alto grado.....	170
Tabla 46. Características y resultados de los pacientes que recibieron bevacizumab en gliomas de alto grado.....	173
Tabla 47. Parámetros analíticos pre y post-levosimendán.....	174

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Número de usos compasivos autorizados en España 1998-2008.....	2
Figura 2. Algoritmo de procedimiento para el uso de medicamentos fuera de ficha técnica en el sistema sanitario público de Aragón.....	8
Figura 3. Impreso de solicitud para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas que precisan visado de Inspección en la Región de Murcia.....	9
Figura 4. Informe de evaluación propuesto por el grupo GENESIS de la SEFH (I).....	11
Figura 5. Informe de evaluación propuesto por el grupo GENESIS de la SEFH (II).....	12
Figura 6. Posicionamiento terapéutico propuesto por la SEFH cuando hay mejora importante de la eficacia.....	20
Figura 7. Posicionamiento terapéutico propuesto por la SEFH cuando hay una eficacia similar.....	20
Figura 8. Procedimiento para detectar y regular el uso de fármacos FFT según en Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.....	22
Figura 9. Fármacos FFT y grado de evidencia según estudio de Radley, 2006.....	27
Figura 10. Estimación del número de prescripciones con y sin indicación en varias clases funcionales. Radley, 2006.....	27
Figura 11. Estrategia desarrollada por el University of Pittsburg Medical Center para estandarizar el uso de fármacos FFT innovadores.....	30
Figura 12. Algoritmo desarrollado por el University of Pittsburg Medical Center para la toma de decisiones en el uso de fármacos FFT.....	31
Figura 13. Algoritmo desarrollado por el Gazarian en 2006 para la toma de decisiones en la utilización de fármacos FFT.....	41
Figura 14. Procedimientos de autorización de los fármacos FFT en España según encuesta GEDEFO-GENESIS 2015.....	76

Figura 15. Uso FFT en EEUU de quimioterapia iv en 2010.....	79
Figura 16. Fármacos psiquiátricos más prescritos durante el estudio de Kharadi, 2015.....	86
Figura 17. Supervivencia libre de progresión de bevacizumab + irinotecán en gliomas de alto grado. Vredenburgh, 2007.....	99
Figura 18. Supervivencia libre de progresión para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Friedman, 2009.....	100
Figura 19. Supervivencia global para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Friedman, 2009.....	101
Figura 20. Supervivencia libre de progresión e IC95% para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Kreisl, 2009.	102
Figura 21. Supervivencia global e IC95% para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Kreisl, 2009.....	102
Figura 22. Proceso de valoración de un tratamiento FFT según PNT del HCUVA.....	122
Figura 23. Impreso de solicitud de medicamentos en condiciones FFT del HCUVA.....	124
Figura 24. Modelo de Informe de evaluación de medicamentos en condiciones FFT (I) del HCUVA.....	125
Figura 25. Modelo de Informe de evaluación de medicamentos en condiciones FFT (II) del HCUVA.....	126
Figura 26. Solicitudes de fármacos FFT realizadas por año.....	134
Figura 27. Solicitudes de fármacos FFT trimestrales por año: evolución cronológica.....	135
Figura 28. Decisión de la Dirección Médica durante el periodo de estudio 2009-2014.....	135
Figura 29. Decisión de la Dirección Médica según año.....	136
Figura 30. Evolución cronológica de la tasa de solicitudes FFT autorizadas.....	136
Figura 31 Solicitudes según clasificación ATC.....	138
Figura 32. Fármacos con mayor número de solicitudes.....	139
Figura 33. Diagnósticos FFT más frecuentes en las peticiones individualizadas.....	141

Figura 34. Frecuencia de solicitudes según unidad clínica de adulto o pediátrica.....	143
Figura 35. Unidades clínicas peticionarias de adultos.....	144
Figura 36. Unidades clínicas peticionarias pediátricas.....	148
Figura 37. Distribución de los tipos de solicitudes FFT según año	152
Figura 38. Evidencia cuando la razón del FFT es la falta de indicación.....	154
Figura 39. Evidencia cuando la razón del FFT es una edad diferente a la autorizada.....	154
Figura 40. Evidencia cuando la razón del FFT es la línea de tratamiento diferente a la autorizada.....	155
Figura 41. Evidencia cuando la razón del FFT es una combinación diferente a la autorizada.....	155
Figura 42. Relación entre el coste y la decisión de autorización de las solicitudes FFT.....	157
Figura 43. Solicitudes individualizadas según decisión de la Dirección Médica y franja de coste.....	159
Figura 44. Tasa de autorización en tratamientos entre 0 y 1.000 €.....	160
Figura 45. Tasa de autorización en tratamientos entre 1.000 y 10.000 €.....	160
Figura 46. Tasa de autorización en tratamientos entre 10.000 y 50.000 €.....	160
Figura 47. Tasa de autorización en tratamientos entre 50.000 y 100.000 €.....	161
Figura 48. Distribución de los tratamientos autorizados según coste.....	161
Figura 49. Distribución de los tratamientos denegados según coste.....	162
Figura 50. Relación entre la edad y la decisión de autorización de las solicitudes FFT.....	164
Figura 51. Impacto económico por unidad clínica de los tratamientos autorizados.....	166
Figura 52. Ahorro teórico por unidad clínica de los tratamientos denegados.....	166

Figura 53. Curva de Supervivencia libre de progresión para bevacizumab en gliomas de alto grado.....	168
Figura 54. Curvas de SLP desglosada según bevacizumab en monoterapia o + irinotecán o + temozolomida.....	169
Figura 55. Curva de Supervivencia Global para bevacizumab en gliomas de alto grado.....	170
Figura 56. Curvas de SLP para bevacizumab en gliomas de alto grado según tipo de tumor.....	171
Figura 57. Curvas de SG para bevacizumab en gliomas de alto grado según tipo de tumor.....	172

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AA: Analgésicos y Antipiréticos.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AHFS-DI: American Hospital Formulary Service Drug Information.

AI: Anti-infeccioso.

AIFA: Agencia Nacional Italiana de Medicamentos.

AM: Aparato digestivo y Metabolismo.

AMA-DE: American Medical Association Drug Evaluations.

ASCO: American Society of Clinical of Oncology.

ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.

BNFC: British National Formulary for Children.

CFT: Comisión de Farmacia y Terapéutica.

CIM: Centro de Información de Medicamentos.

CPS: Compendio Canadiense de Productos Farmacéuticos y Especialidades.

CSM: Centros de Servicios de Medicare y Medicaid.

CV: Cardiovascular.

DCGI: Drug Controller General of India.

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

EEUU: Estados Unidos.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

FDA: Food and Drug Administration.

FFT: Fuera de Ficha Técnica.

FT: Ficha Técnica.

GEDEFO: Grupo de Farmacia Oncológica.

GENESIS: Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos.

GRADE: Grading of Recommendation, Assesmente, Development and Evaluation.

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

IC95%: Intervalo de Confianza del 95%.

ICD-9-CM: International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification.

ICS: Institut Català de Salut.

IMA: Asociación Médica de la India.

IPCS: Programa Internacional sobre Seguridad Química.

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

IV: Intravenoso/a.

IVA: Impuesto sobre el Valor añadido.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NDTI: National Disease and Therapeutic Index.

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.

OR: Odds Ratio.

PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme.

PDR: Physicians' Desk Reference.

PNT: Procedimiento Normalizado de Trabajo.

PVL: Precio de Venta Laboratorio.

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos.

RD: Real Decreto.

RR: Riesgo Relativo.

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

SG: Supervivencia Global.

SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SR: Sistema Respiratorio.

TGA: Therapeutic Goods Administration.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

UCI-Neo: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

USP-DI: United States Pharmacopoeia Drug Information for the Health Professional.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Marco legal.

Para un medicamento, las condiciones “normales” de uso son las reflejadas en su **ficha técnica**, donde está contenida la información oficial tanto sobre las indicaciones para las que se considera establecida una relación beneficio-riesgo favorable, como sobre el tipo de pacientes (por ejemplo, grupos de edad) en que esto ocurre.

La Ficha Técnica (FT) es el documento aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) donde se indican las condiciones de uso autorizadas para el medicamento. Resume las características del producto, refleja las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y sintetiza la información científica esencial para los profesionales sanitarios. En ella deben constar datos suficientes sobre la identificación del medicamento y su titular, así como las indicaciones terapéuticas para las que el medicamento ha sido autorizado, de acuerdo con los estudios que avalan su autorización. A la ficha técnica debe acompañar, preceptivamente, información actualizada del precio del medicamento, y, cuando sea posible, la estimación del coste del tratamiento^{1,2}.

Tras su autorización, el medicamento queda sometido a una supervisión constante, de modo que, en cualquier momento, puede revisarse dicha autorización.

En España, hasta mediados de 2009, la utilización de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica se denominaba **uso compasivo**, y se regía por el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos³.

Este Real Decreto, en su artículo 28, además de definir lo que era un tratamiento compasivo, establecía la documentación que se necesitaba para utilizar un medicamento bajo esas condiciones, y que consistía en, además del informe en el que el médico justificara la necesidad del tratamiento, el consentimiento informado del paciente, el

visto bueno del Director del Centro Hospitalario y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para cada caso concreto⁴.

A diferencia de lo que ocurría en la mayoría de los países de nuestro entorno, en España, el uso en condiciones diferentes a las autorizadas en la ficha técnica estaba ligado a una autorización caso por caso, debiéndose seguir los mismos pasos que para la solicitud de acceso a medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico, y todo ello se conocía bajo el nombre de “uso compasivo”.

La normativa previa exigía también informar sobre el seguimiento de los pacientes y notificar las sospechas de reacciones adversas. El cumplimiento era errático. A modo ilustrativo, en el último año en que estuvo en vigor esta normativa se recibieron en la AEMPS 170 informes de seguimiento, cuando se habían autorizado en los últimos años alrededor de 30.000 solicitudes anuales⁵.

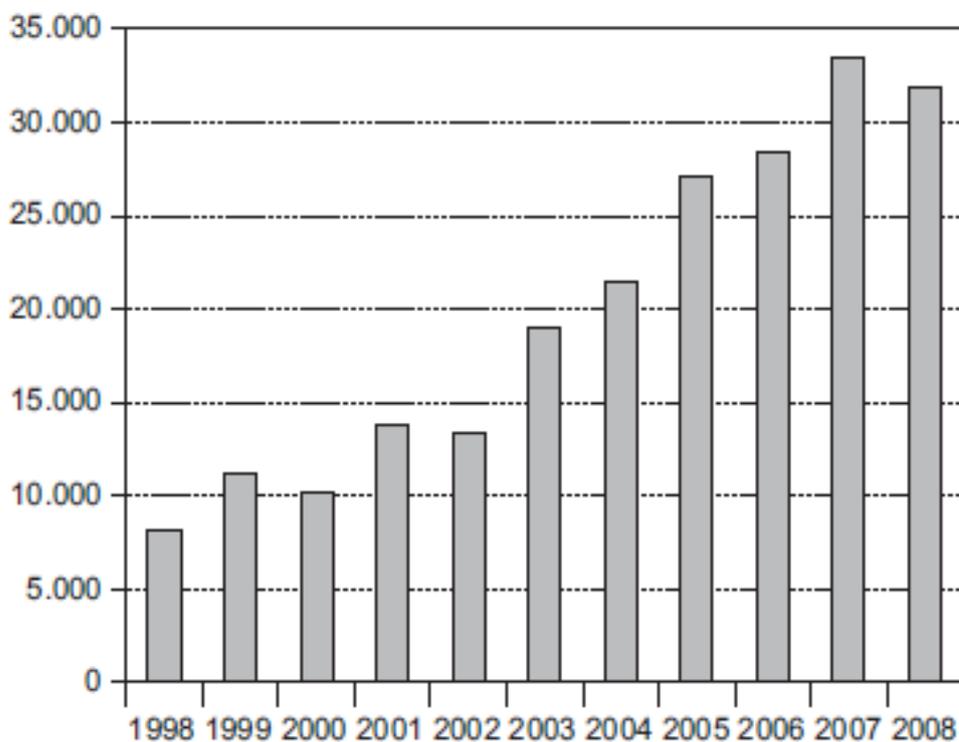


Figura 1. Número de usos compasivos autorizados en España 1998-2008.

Tratar de autorizar los usos fuera de las condiciones de la ficha técnica caso por caso era una tarea difícilmente viable y de cuestionable utilidad. No está entre las misiones de las agencias reguladoras, en este caso de la AEMPS, regular la práctica clínica. Anualmente se gestionaban en la agencia unas 30.000 solicitudes de este tipo, que correspondían mayoritariamente a medicamentos para uso en hospitales y, entre ellos, normalmente aquellos de precios más elevados, lo que no necesariamente coincidía con los de perfil de seguridad más problemático ni los de mayor impacto asistencial. En cuanto al ámbito extra hospitalario, la prácticamente inexistencia de solicitudes de uso, a pesar de su presumible prevalencia, refuerza la idea de que un control válido era poco factible.

Tras la publicación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas o fuera de ficha técnica (FFT), se simplifica⁶.

En este RD se contemplan 3 situaciones:

1. *Uso compasivo de medicamentos en investigación:* utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que presentan una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado.
2. *Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas:* utilización de un medicamento en condiciones distintas a las señaladas en su ficha técnica autorizada.
3. *Acceso a medicamentos no autorizados en España:* utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizadas en España, cuando no se ajusten a la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación, descrita previamente.

El Real Decreto traslada la responsabilidad al médico, no siendo necesaria la aprobación de la AEMPS, y establece unos requisitos como son: su carácter excepcional, limitación a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas y la obligación del consentimiento informado al paciente conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre⁷.

Este Real Decreto introduce un cambio sustancial, ya que no es necesaria la autorización caso a caso por parte de la AEMPS, como hasta ese momento. Además, en caso de que exista un protocolo terapéutico-asistencial en el centro, el prescriptor deberá seguir las pautas indicadas en el mismo.

Según este Real Decreto, la AEMPS también podría elaborar recomendaciones de uso cuando se identificara la necesidad del medicamento, no existieran alternativas terapéuticas autorizadas y además se tratara de medicamentos de especial riesgo, y/o sujetos a condiciones especiales de prescripción y/o de elevado impacto sanitario.

Con este Real Decreto, por una parte, se ha querido acomodar el régimen del uso compasivo de medicamentos a la regulación europea, que no cubre el supuesto de usos alternativos, de manera que sólo contempla como tal el uso de medicamentos no autorizados⁸.

Por otra parte, se ha sido consciente de que la utilización alternativa de medicamentos no es un supuesto tan excepcional, de modo que se ha querido normalizar la práctica mediante el expediente de reservar la intervención de la Administración para determinados supuestos singulares, intervención que además se manifiesta en términos muy diferentes de la autorización administrativa que antes se exigía⁹.

Tras la publicación del Real Decreto 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional

de Salud (SNS) y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones¹⁰, se introdujeron diversas modificaciones y adiciones en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. En concreto, se modificó el artículo 85 con la siguiente redacción en el punto 5:

“En todo caso, la prescripción de un medicamento para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica deberá ser autorizada previamente por la **comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente en cada comunidad autónoma**”.

Por tanto, también se modifica el Real Decreto 1015/2009 exigiendo la autorización previa de una comisión u órgano colegiado equivalente antes de la autorización del medicamento fuera de indicación.

En los **hospitales**, desde ese momento, las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT) han asumido como uno de sus principales objetivos la autorización de medicamentos en indicaciones no aprobadas, bien en forma de protocolos o bien mediante autorizaciones individualizadas¹¹.

Tras el cambio legislativo, la mayoría de **Comunidades Autónomas** emitieron instrucciones desarrollando lo dispuesto en el RD 1015/2009.

Citamos como ejemplo la instrucción del gobierno de Aragón, que establecía una serie actuaciones a llevar a cabo por el médico responsable del tratamiento, los Servicios de Farmacia Hospitalaria, la Dirección del Hospital y las Comisiones de Farmacia y Terapéutica¹².

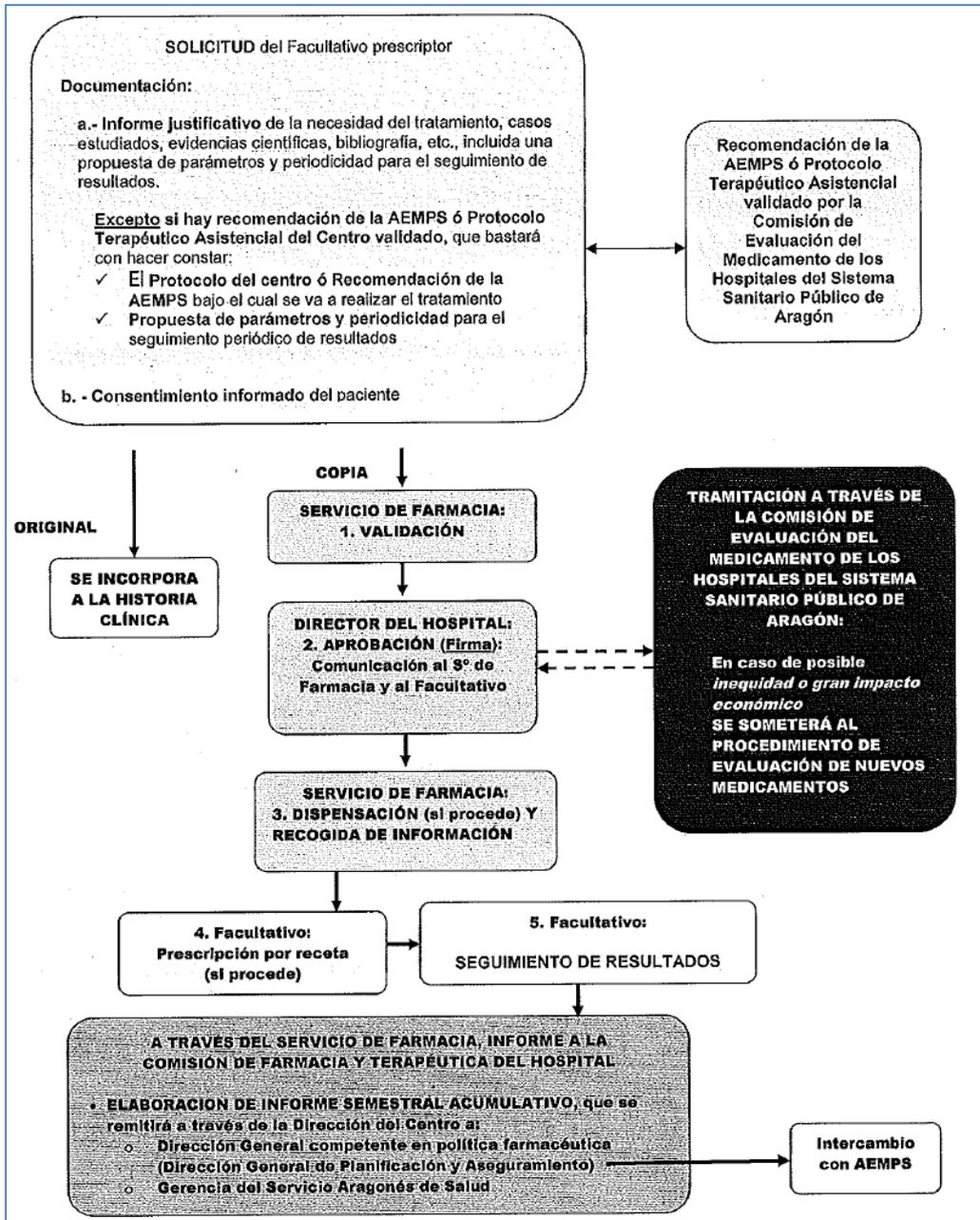


Figura 2. Algoritmo de procedimiento para el uso de medicamentos fuera de ficha técnica en el sistema sanitario público de Aragón.

En la **Región de Murcia**, la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Murciano de Salud dictó durante el mes de agosto de 2009 una instrucción que establecía los requisitos y procedimientos a seguir para solicitar la autorización del uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España, diseñando un

impreso específico a cumplimentar cuando el medicamento prescrito precisara el visado de la Inspección¹³.



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Consumo

Dirección General de Atención al Ciudadano,
Drogodependencias y Consumo

Servicio de Inspección de
Prestaciones Asistenciales

ACCESO A MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS

Como consecuencia de la entrada en vigor del RD 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, **para la autorización del visado de recetas de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas** por la Agencia Española del Medicamento (AGEMED), es necesario que el **facultativo responsable del tratamiento cumplimente los datos que figuran a continuación y facilite a la Inspección de Servicios Sanitarios un informe clínico justificativo de la necesidad de tratamiento con el medicamento.**

El paciente D..... Edad..... Nº Afiliación..... y/o en su caso su representante D....., DNI..... ha sido informado de que se le ha prescrito el **medicamento....., dosis....., pauta de tratamiento.....**, con una **duración estimada de** para el **tratamiento de¹.....**, no figurando esta patología entre las indicaciones autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el medicamento.

El uso de este tratamiento está justificado por no existir alternativa terapéutica para el paciente y se ajusta al protocolo terapéutico asistencial del **Centro².....**

Así mismo, se ha obtenido el consentimiento del paciente y/o, en su caso, de su representante después de haberle informado, de las consecuencias relevantes del tratamiento, de los riesgos probables relacionados con su uso, de los relacionados con las circunstancias personales y profesionales del paciente, de las contraindicaciones del medicamento y de que puede revocar libremente por escrito dicho consentimiento en cualquier momento.

....., de.....de 20.....

SELLO Y FIRMA DEL MÉDICO RESPONSABLE

En caso de no disponer de sello:

APELLIDO Y NOMBRE

NÚMERO DE COLEGIADO **CIAS**

¹ Indicar la patología que justifica la necesidad de tratamiento con el medicamento cuyo visado se solicita.
² Especificar Centro Sanitario al que pertenece el facultativo responsable del tratamiento.

Figura 3. Impreso de solicitud para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas que precisan visado de Inspección en la Región de Murcia.

Posteriormente, tras la publicación del Real Decreto 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del SNS y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones, la Consejería de Sanidad y Política Social dictó una orden por la que se creaba la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica, asignándole como una de sus funciones el seguimiento de los diferentes procedimientos de aplicación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, para dar una respuesta homogénea en el Servicio Murciano de Salud en cuanto a la utilización de medicamentos en uso compasivo y utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica¹⁴.

De esta manera se adaptó la normativa regional a los cambios introducidos en la legislación nacional, recayendo la responsabilidad de autorización de los medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica en la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

Para adecuar esta normativa a la práctica clínica hospitalaria, el Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (**GENESIS**) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) estableció un procedimiento para la utilización de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica, de forma que se garantizara una utilización de medicamentos segura, basada en la evidencia y coste-efectiva en cada centro. Este procedimiento incluía la elaboración de un informe complementario de evaluación valorando la eficacia, seguridad, conveniencia y coste para cada tratamiento solicitado, proponiendo la aprobación o denegación del mismo a la Dirección Médica o a la Comisión o Subcomisión en quien ésta delegara¹⁵.

LOGO DEL SISTEMA SANITARIO	(LOGO DEL CIM Y TELÉFONO)	
Consulta nº:	Fecha de solicitud:	
Servicio de Farmacia. Hospital de...	Fecha:	
Paciente		
NHC		
Médico responsable y Servicio		
Fármaco solicitado y pauta		
Indicación para la que se solicita		
Otras características del paciente (comorbilidad, intolerancia previa, tto. previo, etc.).		
Coste del tratamiento Previsto al año de supervivencia		
¿Se considera que existen alternativas disponibles?		
¿Supera 40.000€/AVAC?		
Opinión o dictamen técnico del Servicio de Farmacia en relación a la solicitud:		
Recomendación de Farmacia*		
Decisión final de Dirección Médica*		
Farmacéutico responsable	Jefe Servicio Farmacia	VºBº Dirección Médica

* A: aprobación. B. Aprobación condicionada. C. No aprobación. D. No oposición con reservas (opinión negativa)

Ventajas e inconvenientes del uso de [tratamiento] en lugar de [mejor alternativa disponible] en estos pacientes

	Criterios de selección de medicamentos	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Criterios primarios	EFICACIA		
	SEGURIDAD		
Criterios secundarios	Conveniencia		
	Coste		

Este cuadro presenta de forma sinóptica la información contenida en el informe frente a la mejor/es alternativa disponible de tratamiento (coincida o no con las alternativas usadas en estudios comparativos).

Figura 4. Informe de evaluación propuesto por el grupo GENESIS de la SEFH (I).

Introducción: Resumir brevemente el tratamiento habitual del proceso, su objetivo terapéutico y variables de medida, e información adicional que sea preciso considerar.

Intervención: Información sobre el tratamiento en cuestión, mecanismo de acción, disponibilidad, indicaciones aprobadas, etc.

Posología:

Fuentes de búsqueda: MEDLINE, Guías de práctica clínica, evaluaciones, etc.

JUSTIFICACIÓN DE LA RESPUESTA

Criterios primarios de selección

EFICACIA Resumir aquí las principales evidencias sobre la eficacia del fármaco frente a sus alternativas, atendiendo a variables clínicas finales en la medida de lo posible. Comentar validez y aplicabilidad de los resultados y dar una conclusión sobre su eficacia y efectividad esperable.

SEGURIDAD Referir los efectos adversos más graves y los más frecuentes, a ser posible con su incidencia, en comparación con alternativas.

Criterios secundarios de selección

Conveniencia Referir aspectos relacionados con la comodidad para el paciente, cuidadores, prescriptor/farmacéutico si tuviera alguna implicación para ellos, organización hospitalaria, etc., en comparación con alternativas.

Coste Coste del tratamiento frente a alternativas, coste eficacia incremental, coste por AVAC o año de vida ganado. ¿Supera el dintel de 40.000€/AVAC?

Observaciones: Otras consideraciones sobre el tratamiento: uso en grupos especiales, estudios relevantes en curso, o cualquier otro punto complementario que se considere relevante.

Bibliografía citada:

Figura 5. Informe de evaluación propuesto por el grupo GENESIS de la SEFH (II).

Este procedimiento de valoración de la evidencia científica en la práctica clínica, además, es uno de los objetivos a alcanzar por la SEFH en el año 2020¹⁶.

“Objetivo 2.3. En el 90% de los hospitales, el Servicio de Farmacia participará activamente en programas orientados a que los pacientes reciban una farmacoterapia basada en la evidencia, establecidos de acuerdo con directivas, normativas o recomendaciones públicas nacionales y/o autonómicas.”

En **resumen**, en los últimos años se han producido cambios importantes en la normativa que regula la disponibilidad de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica en España:

- Hasta 2009, la responsabilidad de autorización de los medicamentos de uso compasivo (fuera de ficha técnica o en investigación al margen de un ensayo clínico) recaía en la AEMPS, que debía estudiar cada caso de manera individual.
- En 2009, con la publicación del Real Decreto 1015/2009, esta responsabilidad se desplazó hasta el médico prescriptor, con la única restricción de que se respetara el protocolo terapéutico-asistencial del centro o de la AEMPS, en el caso de que lo hubiera, y de que se informara convenientemente al paciente reflejándolo en su historia clínica.
- Posteriormente, tras la entrada en vigor del Real Decreto 16/2012, la responsabilidad recayó en la comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente.
- Esta normativa ha sido adaptada por cada comunidad autónoma, creando las Comisiones Regionales de Farmacia o ampliando las funciones que éstas tenían para poder asumir esta nueva misión.
- Paralelamente, los Servicios de Farmacia Hospitalaria y las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de cada hospital, han asumido el liderazgo de este proceso de cambio normativo, responsabilizándose de la información y el seguimiento de este tipo de tratamientos.

La normativa que regula el uso FFT, sin embargo, no es uniforme en todos los países.

En los **Estados Unidos (EEUU)**¹⁷, la Food and Drug Administration (FDA) es la agencia responsable de la regulación de los alimentos, dietas, suplementos, medicamentos, cosméticos, aparatos médicos, productos biológicos, y productos sanguíneos. En particular, la FDA evalúa la eficacia y seguridad de los fármacos y establece la ficha técnica que contiene la dosis de la medicación, la vía de administración, y las indicaciones de uso. Cuando se utiliza un fármaco en una forma que es diferente de la descrita por la FDA, representa un uso off-label o FFT. El uso de medicamentos FFT no está regulado, pero se considera que es legal y común en EEUU. Una excepción a esto es el uso de algunas sustancias, incluyendo los opioides tales como la morfina y fentanilo; estas pueden ser prescritas solamente para propósitos aprobados. Si bien es legal que los médicos prescriban medicamentos FFT, no es legal para las compañías farmacéuticas promocionar sus medicamentos para usos FFT. Las compañías farmacéuticas solamente tienen permitido promocionar los fármacos para usos aprobados por la FDA; la promoción de un fármaco en dosis más altas que la aprobada por la FDA también representa promoción fuera de ficha técnica. Varias compañías farmacéuticas han sido recientemente sancionadas porque realizaban promoción de estos usos no aprobados por la FDA. El mayor problema es conseguir que los planes de seguros reembolsen el uso de fármacos FFT. Muchas compañías de seguros no pagan por un fármaco caro que no se utiliza tal y como indica la ficha técnica aprobada. Lo hacen aduciendo que su uso es "experimental" o "en fase de investigación. Medicaid y algunas compañías de seguras únicamente pagan los tratamientos FFT si están incluidos en compendios previamente aprobados.

En 1993, el Congreso Americano dirigió un programa de Medicare en que se tomaban como referencia tres compendios publicados existentes, *American Medical Association Drug Evaluations (AMA-DE)*, *United States Pharmacopoeia Drug Information for the Health Professional*

(USP-DI), y *American Hospital Formulary Service Drug Information (AHFS-DI)* para identificar usos no aprobados en ficha técnica, pero médicamente aceptados de medicamentos y productos biológicos en regímenes de **quimioterapia contra el cáncer**. La discusión pública durante los años anteriores se había centrado en la posibilidad de designar los usos de los tratamientos FFT contra el cáncer como experimentales y, por lo tanto fuera del alcance de los beneficios de Medicare. Las evaluaciones de AMA-DE y USP-DI posteriormente dejaron de publicarse, y el Programa Medicare se enfrenta el aumento de solicitudes para revisar la lista de compendios aceptados, conforme a lo autorizado en el estatuto. En 2007, los Centros para Servicios de Medicare y Medicaid utilizaron su autoridad reguladora para establecer un proceso transparente para revisar la lista. Se consideraron 5 solicitudes en 2008 y se añadieron los compendios de *National Comprehensive Cancer Network Drugs and Biologics Compendium*, DRUGDEX y *Clinical Pharmacology*. DrugPoints no se incluyó y AMA-DE se retiró. Debido a los potenciales conflictos de intereses que conducen a juicios sesgados, en 2008 se publicó una Ley en la que se prohíbe expresamente la inclusión de compendios que no tengan un proceso transparente de evaluación¹⁸.

En **Europa**, antes de que un medicamento se comercialice debe ser evaluado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Esta evaluación se produce, normalmente, a través de un procedimiento centralizado, que es obligatorio para medicamentos administrados en el tratamiento del cáncer, VIH, diabetes, y enfermedades neurodegenerativas, auto-inmunes, enfermedades raras ("medicamentos huérfanos") y para los medicamentos derivados de procesos biotecnológicos. A raíz de una solicitud de aprobación de un país de la Unión Europea, un comité prepara un dictamen previo a la aprobación formal por la comisión. Este procedimiento da lugar a una única autorización de comercialización que es válida en toda la Unión

Europea, así como en Islandia, Liechtenstein y Noruega. La autorización por la EMA también puede ocurrir a través de procedimientos descentralizados y de reconocimiento mutuo. La EMA ocasionalmente soporta los ensayos clínicos de medicamentos para indicaciones no aprobadas, especialmente en los niños¹⁹.

En **Inglaterra y Gales**, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) orienta sobre el uso adecuado de los medicamentos basándose en la evaluación clínica y la rentabilidad. NICE es incapaz de producir directrices sobre el uso de tratamientos FFT, ya que sólo evalúa medicamentos dentro de su indicación autorizada²⁰.

En **Francia**, la Agencia para la Seguridad de los Productos de Salud puede, en casos excepcionales, permitir la autorización temporal de la utilización de un fármaco FFT. Hay dos tipos de autorizaciones temporales. La primera se refiere a un grupo específico de pacientes e implica fármacos cuya eficacia y seguridad son ya conocidas; la autorización es válida por un período de 1 año, es renovable, y requiere la presentación de un protocolo terapéutico. La segunda es aplicable a un paciente individual que no puede ser incluido en un ensayo clínico. En este caso, la petición y el tratamiento es responsabilidad del médico²¹.

En **Italia**²², un medicamento FFT puede ser recetado y su coste es cubierto por el Sistema Nacional de Salud sólo si el fármaco está incluido en una lista, conocida como lista de la ley 648 (L. 648/96). De acuerdo con esta ley, un medicamento puede ser prescrito y su coste será cubierto por el Sistema Nacional de Salud en los siguientes casos: (1) ausencia de terapéutica alternativa; (2) medicamentos innovadores (medicamentos no disponibles en Italia pero recientemente autorizados para su comercialización en otros países); (3) medicamentos aún no autorizados en Italia, pero actualmente objeto de

ensayos clínicos; (4) medicamentos administrados para una indicación terapéutica diferente no incluida en la ficha técnica. En todos los casos descritos anteriormente, el medicamento debe estar incluido en una lista, conocida como la lista L648, elaborada por la Comisión Técnica Científica de la Agencia Nacional Italiana de Medicamentos (AIFA). La inclusión de otros fármacos en la lista puede ser promovida por la Comisión Técnica Científica, asociaciones de pacientes y sociedades científicas, basadas en novedades científicas (es decir, los hallazgos de grandes ensayos clínicos aleatorizados). Otras leyes posteriores que modificaron en parte la L.648/96 fueron:

- Instrucciones de la AIFA 29/5/2007, 16/10/2007, 20/1/2010, 18/1/2011: se incluyeron siete listas que contienen la extensión de las indicaciones de los medicamentos autorizados solo en Italia. Estas listas incluyen fármacos administrados para enfermedades específicas.
- L.94/98: los medicamentos FFT se pueden utilizar para una indicación diferente cuando el médico cree que el paciente puede no ser tratado con otro medicamento ya aprobado para esa indicación terapéutica, siempre que los datos de la eficacia estén respaldados por la literatura científica; el paciente debe ser informado.
- L.296/06: el uso generalizado y sistemático de medicamentos fuera de las condiciones autorizadas está prohibido, con la única excepción de casos en los que no haya alternativa terapéutica válida y única.
- L.244/07: el uso es posible si está apoyado en ensayos Fase III y, en casos excepcionales, en estudios de fase II.

En **Australia**²³, el uso de medicamentos FFT es menos común. Este uso es posible en el marco del acceso especial de la TGA (Therapeutic Goods Administration). Un fármaco puede no tener indicación porque nunca se ha presentado para su evaluación, porque haya sido evaluado y rechazado por la TGA, o porque el fabricante haya retirado el

medicamento del mercado (forzada o voluntariamente). La falta de la aprobación regulatoria para una indicación específica no implica que la TGA desaprobe un uso FFT, sino que indica que no tiene revisado el uso de ese medicamento en particular en el entorno clínico concreto. Esto ocurre a menudo cuando la compañía farmacéutica no ha presentado la solicitud para esa indicación específica (por logística o temas de mercado) o el fármaco está fuera de patente. Además de los problemas terapéuticos asociados con los medicamentos FFT, también hay factores de costes que deben ser discutidos con los pacientes. Las listas PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) enumeran ciertos medicamentos recomendados para el reembolso basado en la eficiencia. La inclusión de un medicamento puede incluir restricciones o puede limitarse a determinadas indicaciones. Es importante señalar que un medicamento no puede ser incluido en la lista y, por tanto reembolsado por el PBS para una indicación no aprobada, es decir, que requieren aprobación para esa indicación por la TGA.

En la **India**, la cuestión del uso off-label se debatió en 2003, cuando se encontró que letrozol, un fármaco contra el cáncer de mama estaba siendo promocionado para la infertilidad²⁴. Posteriormente, el Drug Controller General of India (DCGI) autorizó una investigación sobre la información que algunas empresas farmacéuticas habían enviado a los medios de comunicación sobre letrozol para el tratamiento de la infertilidad en las mujeres, sin el permiso reglamentario. A raíz de esta controversia, el DCGI pidió a la Asociación Médica de la India (IMA) que preparara un informe exhaustivo sobre los diversos aspectos relacionados con el uso FFT de los fármacos. La IMA presentó su informe recomendando cambios en la normativa, de manera que los médicos en la India pudieran recetar legalmente fármacos para indicaciones distintas de aquellas para las que fue aprobado inicialmente el fármaco. A pesar de la opinión positiva de la IMA sobre la prescripción FFT, no está prevista en la India ninguna norma sobre la prescripción FFT. Muchos son de la opinión de que la autorización de la prescripción

FFT sería un mal ejemplo a causa de la ignorancia de los pacientes y la dominación de las compañías farmacéuticas en los patrones de prescripción en la India.

1.2. Utilización Fuera de Ficha Técnica en España.

En España, desde la publicación del Real Decreto 1015/2009, los procedimientos de prescripción-autorización de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica han tenido que adaptarse.

Así, la **Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)**, en su monografía sobre el “Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos” dedica un apartado a los fármacos utilizados en condiciones especiales²⁵. En esta monografía se propone que, desde el punto de vista del posicionamiento terapéutico, los criterios que cabe aplicar en las indicaciones de medicamentos no contempladas en la ficha técnica deben ser los mismos (eficacia, seguridad, conveniencia y coste) que para las indicaciones aprobadas, así como la metodología empleada para la evaluación y la selección de fármacos y la elaboración de recomendaciones. Parece claro que, si se dispone de un medicamento sin indicación aprobada en la ficha técnica, pero con ventajas demostradas sobre el resto de fármacos en los criterios primarios de eficacia y seguridad para una indicación o un paciente específico, dicho medicamento es el que debe posicionarse como de elección, independientemente de la situación formal en la ficha técnica, ya que así se garantiza el mejor beneficio para los pacientes.

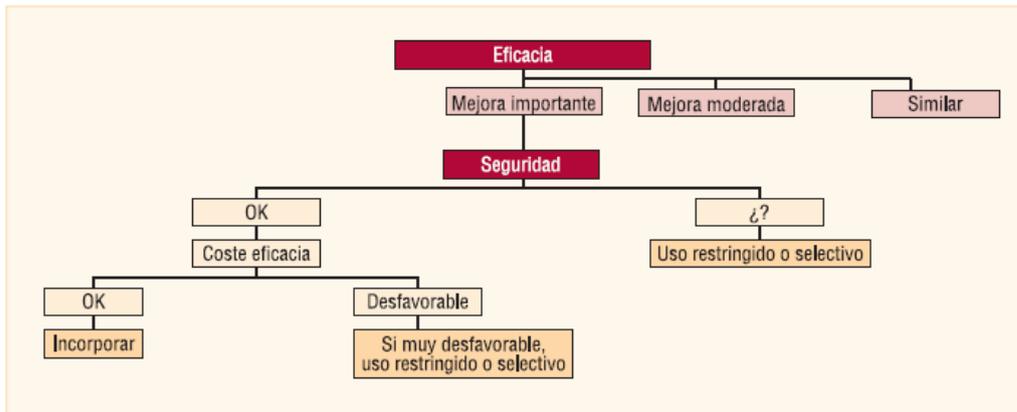


Figura 6. Posicionamiento terapéutico propuesto por la SEFH cuando hay mejora importante de la eficacia.

Ante dos fármacos con equivalencia documentada en su relación beneficio-riesgo, igualmente parece lógico que se tengan en cuenta los criterios secundarios de conveniencia y coste para posicionar uno de ellos como la alternativa terapéutica más idónea; en este caso, tanto en beneficio del paciente como de la eficiencia general del sistema público de salud.

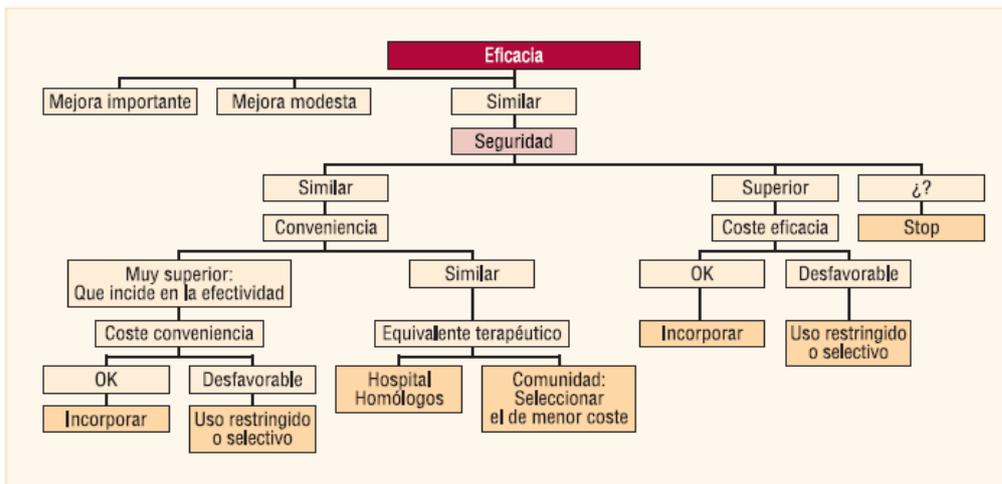


Figura 7. Posicionamiento terapéutico propuesto por la SEFH cuando hay una eficacia similar.

Todo ello dentro del marco regulador que establece la normativa vigente, basado en la información y el consentimiento del paciente, así

como en el respeto a los protocolos terapéuticos asistenciales del centro sanitario.

Otros colectivos, como el **Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada**, propusieron un procedimiento basado en la evidencia para regular el uso fuera de ficha técnica en el hospital, potenciando en papel de las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales²⁶.

Según este grupo, los estudios de prescripción-indicación deberían ser un estándar en la práctica habitual de los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Cuando se detecte el uso FFT, es importante analizar la evidencia científica que soporta su uso. Si la evidencia es alta, la Comisión de Farmacia y Terapéutica deberá tomar la decisión de autorizar su uso dentro del propio hospital. Por otro lado, si la evidencia es moderada o baja, los Servicios de Farmacia, en colaboración con los médicos prescriptores, deberán investigar el ratio beneficio-riesgo.

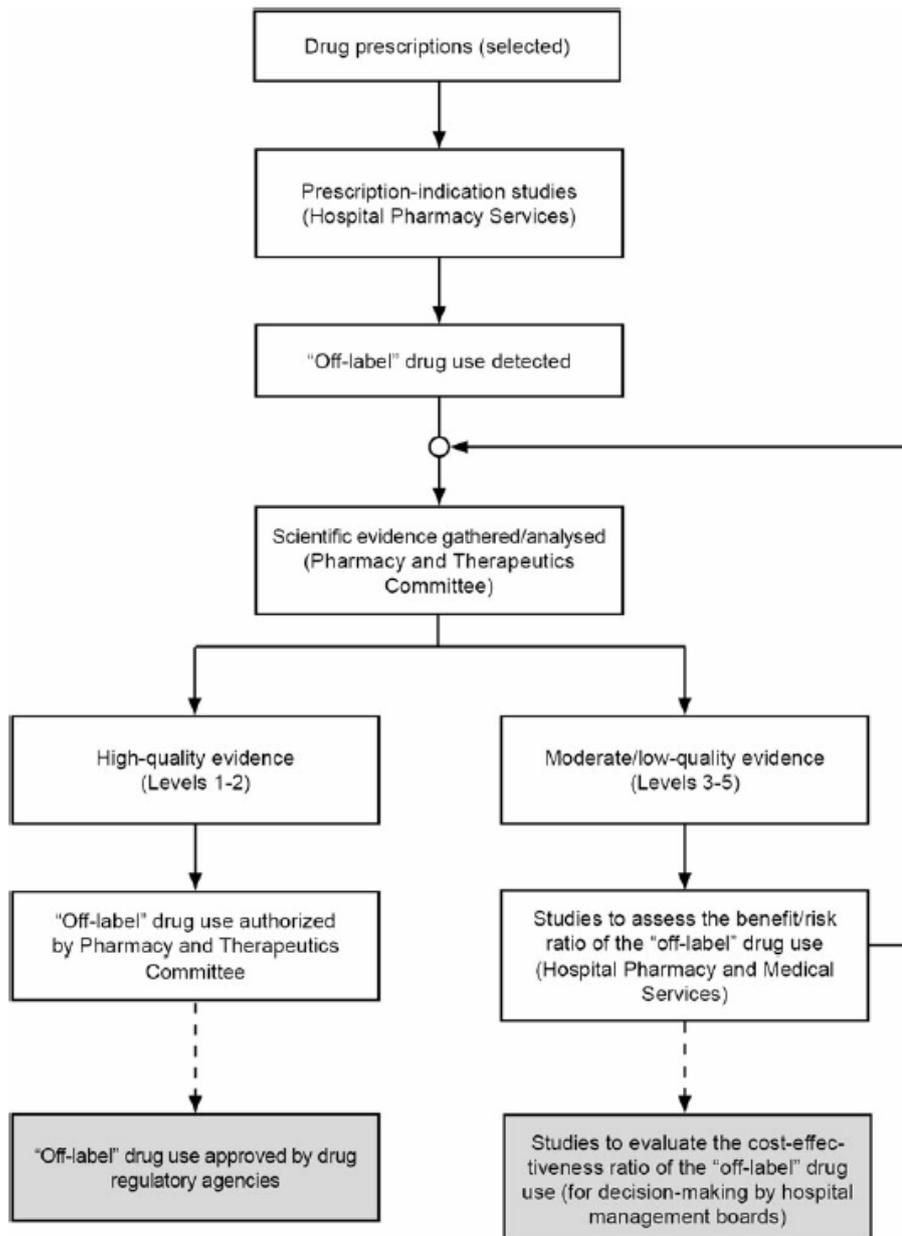


Figura 8. Procedimiento para detectar y regular el uso de fármacos FFT según el Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

En 2012, cinco hospitales públicos del **Institut Català de Salut (ICS)** llevaron a cabo un estudio multicéntrico prospectivo de cohorte con el objetivo de investigar la evidencia clínica, resultados y coste del uso de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica²⁷. Este estudio, que tuvo una duración de un año (mayo 2011 a mayo 2012), incluyó a 226 pacientes, que fueron seguidos durante 6 meses. La mediana de edad

fue de 46 años y el 59% fueron mujeres. Los pacientes habían recibido una mediana de tres tratamientos previos, y la falta de respuesta (o respuesta sub-óptima) fue la principal razón para el uso del medicamento FFT (72,1%).

En el 90,3% de los casos el fármaco no tenía aprobada la indicación, en el 4,4% se trataba de una condición no aprobada y en el 5,3% se dieron las dos circunstancias (indicación y condición no aprobadas).

Se administraron un total de 223 medicamentos FFT para 102 indicaciones diferentes. Los fármacos más frecuentes fueron rituximab (49; 21,1%), toxina botulínica (25; 10,7%) y omalizumab (14; 6,0%).

Se utilizaron los criterios del Oxford Centre for Evidence Based Medicine para medir la evidencia clínica. En 117 casos (51,8%) el grado de evidencia clínica fue bajo según estos criterios.

Se observó una respuesta clínica parcial en 82 pacientes (36,3%), respuesta completa en 71 (31,4%) y estabilización en 11 (4,9%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta de los pacientes tratados con fármacos con alto grado de evidencia y la de los tratados con fármacos con bajo nivel de evidencia (76,9% frente a 70,4% respectivamente, $p=0,278$).

Un total de 58 pacientes (26,5%) tuvieron efectos adversos, de los cuales once fueron graves (4,9%). La mediana de coste por paciente fue de 2.943 € [542-5.873 €].

En un estudio descriptivo realizado en el **Hospital Universitario Virgen del Rocío** entre septiembre de 2009 y abril de 2011 se analizaron los usos fuera de indicación en pacientes individuales²⁸.

Se analizaron los informes evaluados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica según tipo de fármaco por grupo terapéutico y por tipo de dispensación, indicación y servicio peticionario.

Además, se estudió la decisión final adoptada como variable principal y el porcentaje de solicitudes aprobadas según características del medicamento evaluado, indicación solicitada, alternativas usadas, evidencia y coste, como resultados secundarios.

De un total de 51 solicitudes analizadas, un 60,8% fueron medicamentos de uso hospitalario y un 54,9% citostáticos. Destacaron las indicaciones oncohematológicas (43,2%) y autoinmunes (35,3%).

Los servicios con más peticiones fueron Hematología (11 peticiones, aprobándose el 72,7%), Oncología y Pediatría (10 peticiones aprobándose el 50% para ambas).

Se aprobaron el 60,8% de las peticiones. El 25,8% se aprobaron tras agotar las alternativas posibles, un 48,4% por presentar evidencia aceptable sobre la indicación *off-label* y un 25,8% por ambas razones. También hay que remarcar que de los 31 informes aprobados, en 11 de ellos la evidencia disponible era baja (serie de casos y casos aislados), pero no disponían prácticamente de otras alternativas.

De las no autorizadas, 11 no agotaron las alternativas terapéuticas y 8 no presentaban evidencia suficiente para ser aceptadas.

El 47,1% de los medicamentos solicitados tenían un coste/paciente entre 10.000-100.000 euros aprobándose el 58,3% (coste por tratamiento completo si tenía duración definida o coste por año en tratamientos crónicos).

En 2010, en el **Hospital Lucus Angusti de Lugo**, con objeto de obtener una relación de fármacos con usos FFT, se realizó una revisión bibliográfica sobre el manejo de 310 enfermedades/entidades terapéuticas correspondientes a las siguientes especialidades²⁹:

- Neurología / Psiquiatría, 52 (16,8%)
- Endocrinología / Metabolismo / Nefrología, 47 (15,2%)

- Digestivo, 33 (10,6%)
- Reumatología / Traumatología, 30 (9,7%)
- Cardiovascular, 26 (8,4%)
- Dermatología, 23 (7,4%)
- Hematología, 23 (7,4%)
- Ginecología, 20 (6,4%)
- Urgencias / Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), 18 (5,8%)
- Otras (Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología, Neumología, Urología), 38 (12,3%).

En 69 de estas enfermedades (22,3%) está descrito el uso de fármacos FFT con un mínimo exigible de aval científico.

Disponer de esta lista de enfermedades en cuyo manejo se usan medicamentos *off-label* puede resultar de utilidad a la Comisión de Farmacia y Terapéutica al ofrecerle una referencia de aquellas enfermedades en las que sería prioritario monitorizar la existencia de protocolos terapéuticos asistenciales. Una lista de las mencionadas características también es útil al farmacéutico de hospital en su función de validar prescripciones médicas, pues le ofrece una referencia para evaluar prescripciones que a primera vista pueden ser cuestionables. Finalmente, tal lista es muy útil si se pretende añadir a la guía farmacoterapéutica del hospital un índice de búsqueda de medicamentos usados por enfermedades, que complemente los índices habituales de principios activos y especialidades.

1.3. Utilización Fuera de Ficha Técnica en otros países.

ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos, la prescripción *off-label* es legal y común. Sin embargo, es un área que genera controversias, ya que está sujeta a diferentes puntos de vista: compañías de seguros, industria farmacéutica

y consumidores. Aunque inicialmente el papel de la FDA era limitado una vez el fármaco estaba comercializado, actualmente esta agencia también está aumentando sus funciones, balanceando estos diferentes puntos de vista y expectativas³⁰.

En un estudio publicado por **Radley**³¹ en 2006, se revisaron las indicaciones de los 160 medicamentos más prescritos en los Estados Unidos, identificándose cada combinación fármaco-diagnóstico como aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), off-label con fuerte soporte científico y off-label con limitado o sin soporte científico. Para identificar los fármacos más prescritos se utilizó el National Disease and Therapeutic Index (NDTI) de 2001, seleccionando los 100 fármacos más prescritos y otros 60 fármacos seleccionados por su especial interés. Los fármacos tomados como muestra correspondían con aproximadamente el 56% de los fármacos usados durante 2001. Los diagnósticos asociados a cada medicación se estratificaron según el código de la International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)³². El grado de evidencia se analizó utilizando el sistema DRUGDEX, que es de referencia para el pago por Medicaid.³³ El NDTI estimó una muestra de 725 millones de prescripciones en 2001. Aunque la mayoría (575 millones [79%]) fueron con indicaciones aprobadas por la FDA, hubo 150 millones [21%] sin indicación aprobada. La actividad terapéutica de estos fármacos estuvo soportada por la evidencia científica en el 85% de las prescripciones (616 millones), bien por tener la indicación aprobada o por ser off-label con evidencia contrastada. En el 15% de los casos la evidencia era escasa o nula. Si analizamos únicamente los off-label, el 73% disponía de escasa evidencia que avalara su uso y solo el 27% estaba soportado por un grado alto de evidencia.

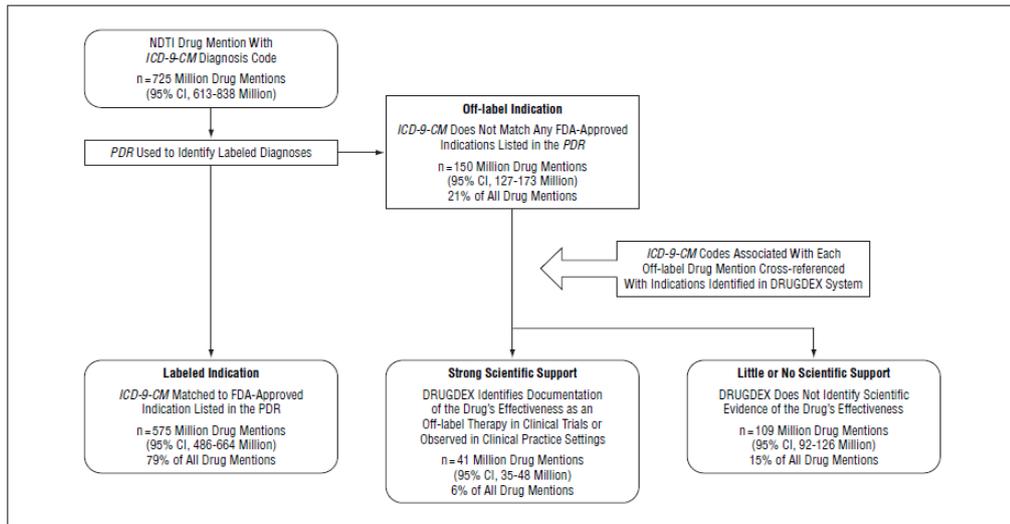


Figura 9. Fármacos FFT y grado de evidencia según estudio de Radley, 2006.

El uso off-label fue más común en los fármacos utilizados en trastornos cardíacos (46% excluyendo hipolipemiantes y antihipertensivos) y anticonvulsivantes (46%). La prescripción off-label fue rara en los tratamientos de la diabetes mellitus (<1%), infrecuente en analgésicos (6%) e hipolipemiantes (7%).

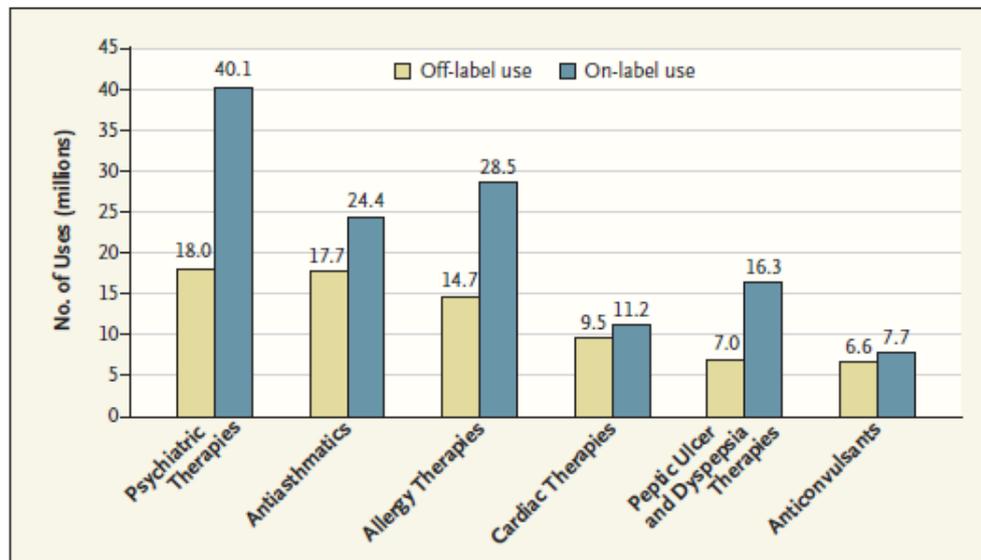


Figura 10. Estimación del número de prescripciones con y sin indicación en varias clases funcionales. Radley 2006.

Como fármaco individual, la gabapentina (83%), la amitriptilina (81%) y la dexametasona (79%) fueron los fármacos con mayor proporción de

uso fuera de ficha técnica. En general, la prescripción off-label con baja evidencia científica fue más común que la apoyada por fuerte evidencia. La mayor disparidad se encontró en la medicación psiquiátrica (4% fuerte evidencia frente a 96% con evidencia limitada) y para la alergia (11% frente a 89%). Solo la clase funcional fue un buen predictor de uso off-label ($p < 0,05$). Otras características, como la edad, el uso crónico, la combinación de tratamientos, la formulación, o la posología no mostraron tener relación con el uso off-label.

En 2004, **Ansani**³⁴ publicó un estudio que consistió en enviar una encuesta a los 469 centros médicos universitarios de los Estados Unidos en la que se solicitaba información acerca de la estrategia que se seguía en esos centros con las nuevas innovaciones de fármacos cuando se utilizaban fuera de ficha técnica. Solo 104 respondieron (22%). Un pequeño número de centros tenían una política reguladora de los tratamientos off-label ($n=25$), de los tratamientos off-label innovadores ($n=18$), o de ambos ($n=13$). La mayoría de los que tenían políticas reguladoras eran centros grandes (>500 camas; 13/25 y 9/18 respectivamente). Más de la mitad de estos centros disponían de un método estandarizado para identificar estos tratamientos que posteriormente eran revisados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Un poco menos de la mitad realizaban acciones agresivas de monitorización de resultados para cada tratamiento off-label. Los fármacos sobre los que se hacía mayor seguimiento fueron: inmunoglobulinas intravenosas (en diferentes indicaciones), óxido nítrico (en hipertensión pulmonar), fenoldopam, nesiritide, bivalirudina, factor VIIa (en sangrado durante trasplante hepático en pacientes no hemofílicos), cidofovir y daclizumab (en enfermedad del injerto contra el huésped). Los mayores problemas y retos que informaron los 104 centros que respondieron la encuesta fueron: falta de datos, coste, ratio riesgo/beneficio desfavorable, falta de comunicación con la Comisión de Farmacia y Terapéutica, falta de recursos, riesgos pediátricos, dificultad para desarrollar protocolos, seguridad y prescripción inapropiada.

Sesenta y cinco de los 104 centros que contestaron estaban de acuerdo en crear una base de datos con fármacos off-label y su experiencia de uso. De ellos, 52 también estaban interesados en la realización de protocolos de medicación off-label innovadora.

En base a las conclusiones extraídas del trabajo de Ansani de 2006, el **Centro Médico de la Universidad de Pittsburg** desarrolló una estrategia para promover una política de estandarización de los usos off-label innovadores, preservando la seguridad del paciente e investigando prospectivamente la eficacia³⁵. Para ello, creó un grupo multidisciplinario, otorgando un papel importante a las Comisiones de Farmacia y Terapéutica y a los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Inicialmente se revisaron únicamente tres fármacos:

- Inmunoglobulinas intravenosas en colitis por *Clostridium difficile*.
- Trióxido de Arsénico en carcinoma hepatocelular.
- Inmunoglobulina anti-timocítica de conejo en terapia de acondicionamiento.

Posteriormente se revisaron siete agentes más:

- Alemtuzumab en terapia de acondicionamiento para inducción en trasplante.
- Óxido nítrico en fallo de ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar aguda y trasplante pulmonar.
- Fluoxiridina intrahepática como quimioterapia de precarga.
- Granisetron en náuseas y vómitos post-operatorios.
- Ácido valpróico intravenoso en migraña aguda.
- Factor VIIa en control urgente de sangrado.
- Etanercept en dolor de espalda crónico discogénico.

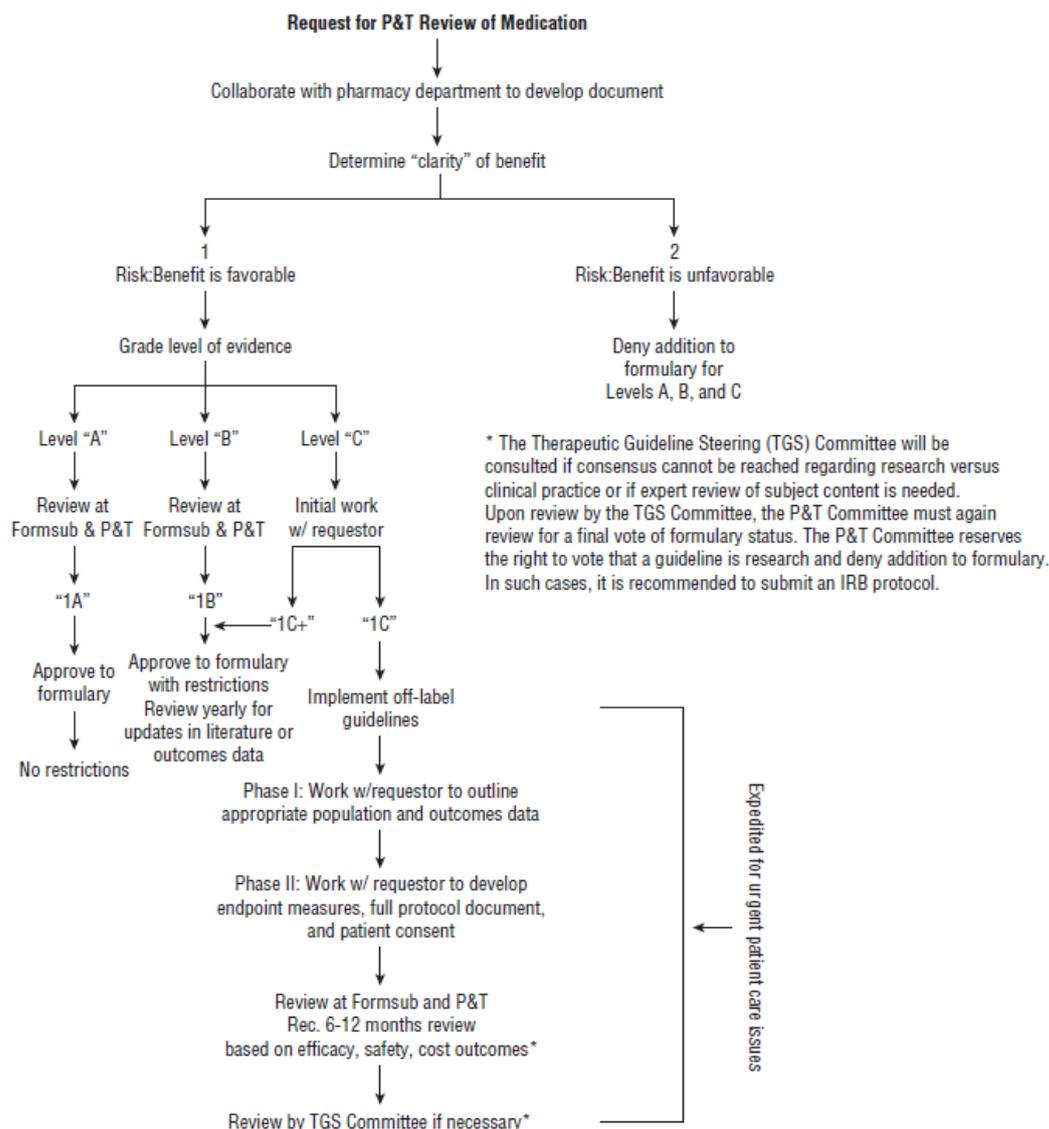


Figura 11. Estrategia desarrollada por el University of Pittsburg Medical Center para estandarizar el uso de fármacos FFT innovadores.

En 2015, este mismo **Centro Médico Universitario de Pittsburg**, publicó los resultados actualizados de su experiencia en el uso de medicamentos innovadores off-label desde la implantación de su proceso sistemático de evaluación³⁶. Así, hasta octubre de 2012, la Comisión de Farmacia y Terapéutica y el subcomité de formulario habían evaluado 31 propuestas de uso off-label. Trece resultaron en la declaración de uso off-label innovador y su inclusión en la guía de

prescripción. Diez eran fármacos ya incluidos en el formulario y se procedió a la actualización de sus condiciones de uso. En 6 casos se consideró que la propuesta de uso off-label constituía una investigación clínica. En estos casos en los que la utilización del fármaco se consideraba investigación, se le sugería al clínico la utilización de alguna otra alternativa o se le proponía la posibilidad de incluir al paciente en algún ensayo clínico. Para ello se desarrolló un algoritmo de toma de decisiones para ayudar a la clasificación de la solicitud.

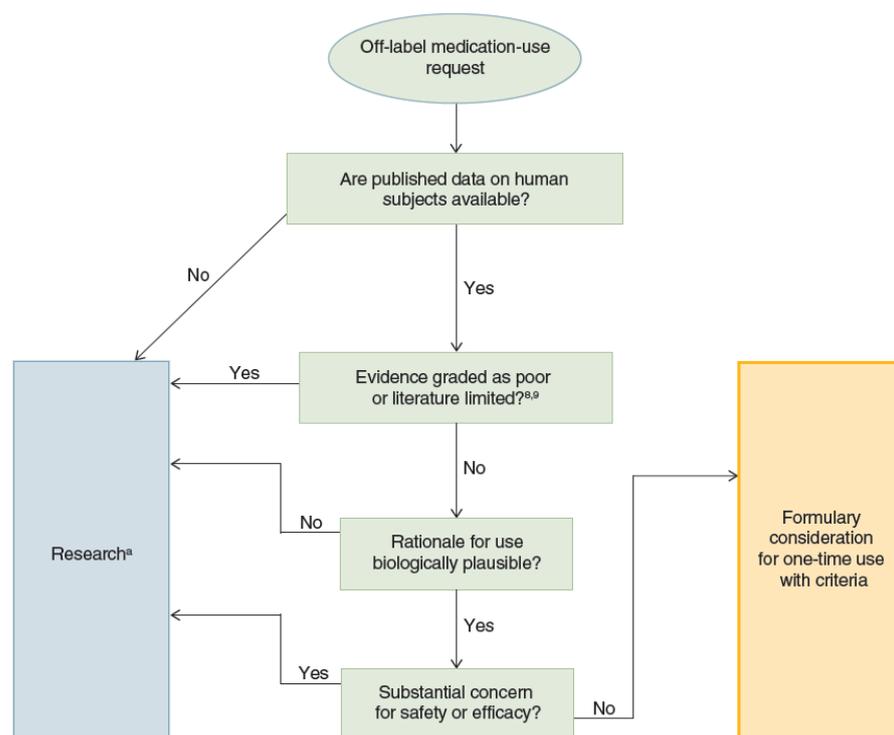


Figura 12. Algoritmo desarrollado por el University of Pittsburg Medical Center para la toma de decisiones para la toma de decisiones en el uso de fármacos FFT.

En algunos casos, el uso off-label generó resultados de eficacia y seguridad que permitieron el cambio de los estándares de tratamiento establecidos.

Las solicitudes que se incluyeron en el formulario como innovaciones off-label fueron:

- Inmunoglobulina antitimocítica de conejo en acondicionamiento de trasplante de órgano sólido.
- Alemtuzumab en acondicionamiento de trasplante de órgano sólido.
- Inmunoglobulina intravenosa inespecífica en el tratamiento de la colitis por *Clostridium difficile* grave y refractaria.
- Altas dosis de fluoxuridina intrahepática en el tratamiento de las metástasis del cáncer colorectal.
- Voriconazol en profilaxis de infección por *Aspergillus* en pacientes trasplantados de pulmón.
- Factor VIIa en el control de sangrado urgente en pacientes no hemofílicos.
- Inmunoglobulina intravenosa inespecífica para prevenir el rechazo agudo en trasplante hepático de donante vivo.
- Etanercept en el tratamiento del dolor de espalda crónico discogénico.
- Dexmedetomidina en sedación neuroquirúrgica.
- Levetiracetam en profilaxis de crisis en traumatismo con daño cerebral.
- Aprepitant en el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios refractarios.
- Emulsión lipídica en reversión de la toxicidad por anestésicos locales.
- Rituximab, combinado con inmunoglobulinas intravenosas en desensibilización de candidatos a trasplante renal.

Las solicitudes que hicieron que se ampliaran las indicaciones aprobadas en el formulario fueron:

- Terapia de reposición renal continua de fluidos.
- Ácido valproico intravenoso en migraña aguda.
- Bivalirudina como anticoagulante en trombocitopenia inducida por heparina.

- Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
- Metilprednisolona epidural en el tratamiento del dolor de espalda crónico.
- Epoprostenol inhalado en disfunción ventricular derecha postoperatoria.
- Alcohol en prevención de infecciones del catéter.
- Vacuna neumocócica conjugada en vacunación de adultos inmunodeficientes.
- Azitromicina en profilaxis de aspiración perioperatoria.
- Gastrografía en tratamiento de obstrucción de intestino delgado.

Las solicitudes rechazadas, y consideradas como investigación clínica fueron:

- Granisetron a bajas dosis en profilaxis post-operatoria refractaria de náuseas y vómitos.
- Trióxido de Arsénico en carcinoma hepatocelular.
- Benzoato sódico para reducción de la albúmina sérica en hepatitis fulminante.
- Belatacept en descansos de inhibidores de calcineurina para púrpura trombocitopénica idiopática en trasplantados de pulmón.
- Inhibidor C1 en prevención de rechazo mediado por anticuerpos en receptores altamente HLA-sensibilizados en injerto de intestino.
- Nitrato de gadolinio en infecciones de especies de *Burkholderia* pan-resistentes.

En ciertos casos las solicitudes fueron rechazadas porque el perfil riesgo-beneficio era desfavorable o no estaba claro: óxido nítrico

inhalado en fallo ventricular derecho postoperatorio o fenol tópico en endocarditis.

Una editorial, publicado en 2009 por **Gillick**³⁷, sugiere un proceso en dos pasos para controlar en los Estados Unidos el uso de los fármacos FFT de alto impacto y toxicidad potencial. Una vez aprobada por la FDA un fármaco, se sometería a escrutinio por los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CSM) para la determinación de si su coste supera un umbral de referencia - por ejemplo, \$ 12.000, que es el promedio de costo de un marcapasos. El CMS pagaría sólo los usos FFT para los que existieran pruebas suficientes de eficacia. Otras compañías de seguros, probablemente adoptarían las recomendaciones de la CMS. Estos fármacos suelen ser biotecnológicos, enzimas recombinantes, citoquinas y anticuerpos monoclonales.

Class	Specific Drug	FDA-Approved Uses	Off-Label Uses	Cost per Year, \$
Chemotherapy	Bevacizumab	Colon cancer, non-small-cell lung cancer	Pancreatic cancer, breast cancer	50 000
Enzyme deficiency	Agalsidase-β	Fabry disease	None	200 000
Anti-infectious	Enfuvirtide	HIV	None	20 000
Dermatologic	Becaplermin	Diabetic foot ulcers	Venous ulcers	50 000
Rheumatologic	Etanercept	Psoriasis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis	Behçet disease, sarcoidosis, pyoderma gangrenosum	13 500
Pulmonary	Bosentan	Pulmonary hypertension	Raynaud disease, scleroderma	30 000

Tabla 1. Fármacos biotecnológicos de alto impacto representativos en EEUU. Gillick, 2009.

Otra editorial posterior, publicada por **Latham**³⁸ en 2010, insiste en que la utilización de medicamentos FFT puede, sin duda, ser de gran beneficio para los pacientes. Incluso no es exagerado decir que en oncología, pediatría, geriatría, obstetricia, y otras áreas, la atención al paciente puede no proceder sin la prescripción FFT. Medicare y las compañías de seguros privadas reconocen esto y, rutinariamente, reembolsan la utilización de medicamentos sin indicación. Pero la utilización de medicamentos FFT tiene desventajas importantes: existen riesgos inherentes al uso FFT de cualquier fármaco ya que el medicamento no ha pasado por las mismas pruebas rigurosas que para su indicación en ficha técnica. Mientras muchos usos de medicamentos FFT son científicamente válidos, la evidencia de utilización FFT es

bastante variable, tanto en cantidad como en calidad, y cualquier uso FFT conlleva riesgos, incluso cuando la salida de la condiciones de la ficha técnica es tan "simple" como la prescripción para los niños de un fármaco aprobado para su uso en adultos (sólo el ajuste de una dosificación a las diferencias de peso no puede abordar otras diferencias importantes entre los niños y los adultos cómo la velocidad a la que metabolizan el fármaco). Por último, hay una amplia evidencia de que el conocimiento de los médicos de la validez científica de varios usos de fármacos FFT es pobre.

Los principales esfuerzos gubernamentales en Estados Unidos en controlar el uso de fármacos FFT han sido destinados a regular la promoción de medicamentos FFT. Así, en 2010, Allergan fue condenado a pagar una multa de 375 millones de \$ por promocionar Botox® en indicaciones FFT. Otra compañía como Novartis pagó 422,5 millones de \$ y Laboratorios Forest 313 millones. El caso más importante fue el de Pfizer, que llegó a pagar 2.300 millones de \$.

Dado que esta promoción es difícil de controlar puede ser más fructífero para el gobierno reorientar su atención en la regulación de la conducta. Recientes opiniones han sugerido, por ejemplo, que la FDA podría exigir a los fabricantes recoger datos sobre usos particularmente comunes o problemáticos FFT.

Largent³⁹, en 2009, opinaba que, el uso FFT es un área importante de la práctica en la que brechas en la evidencia deben desencadenar más la reflexión y el análisis. Cuatro características de uso FFT alertan a los médicos la necesidad de un nivel más alto de investigación: fármacos nuevos, nuevos usos FFT, uso de fármacos con graves y conocidos efectos adversos y fármacos de alto costo. Al clasificar los usos FFT como soportado por la evidencia, supuesto o de investigación, aumentaría el papel de la evidencia en el no regulado de otra manera reino de la prescripción FFT y ayudaría a los médicos en la aplicación de la evidencia en la práctica de una forma rigurosa.

En 2012, **Wittich**⁴⁰ reflexionó acerca de que el término uso de fármacos FFT se utiliza ampliamente en la literatura médica, y los medios de comunicación. Sin embargo, proponía que muchos profesionales de la salud tenían una subestimación de su definición, prevalencia y consecuencias. En este artículo se presenta y responde a 10 preguntas relacionadas con la prescripción FFT en un esfuerzo por aclarar el significado en la práctica, la amplitud de aplicación, la aceptación, y la legislación. El uso FFT implica la prescripción de medicamentos para indicaciones, o utilizando una dosis o forma farmacéutica, que no han sido aprobados en los EEUU por la FDA. Ocurre en todas las especialidades de la medicina, pero puede ser más común en las áreas de la medicina en la que la población de pacientes tiene menos probabilidades de ser incluidos en los ensayos clínicos (por ejemplo, pediatría, embarazo, o pacientes psiquiátricos). A las empresas farmacéuticas no se les permite promocionar sus medicamentos para un uso FFT, lo que ha llevado a varios pleitos por la promoción ilegal. Para limitar la responsabilidad, los médicos deben prescribir medicamentos sólo para indicaciones que creen que son en el mejor interés del paciente. Además, los profesionales de la salud deben educarse sobre el uso FFT para sopesar los riesgos y beneficios y proporcionar la mejor atención posible a sus pacientes.

En un artículo publicado en 2009, **Macaulay**⁴¹ proporcionó una visión general de las consideraciones legales para el uso de medicamentos FFT, y una orientación sobre las guías de buenas prácticas de la FDA. También hace una mención a la acción de los farmacéuticos en su función educadora, particularmente con respecto al uso FFT de los medicamentos. Los prescriptores con frecuencia identifican usos FFT y consultan a los farmacéuticos clínicos con respecto a farmacoterapias complejas. A la luz de las recientes guías de la FDA, el papel de los farmacéuticos como educadores y expertos de información sobre fármacos es cada vez más importante.

Ya en 2008, **Fugh-Berman**⁴² abordó los problemas de salud pública asociados con el uso FFT, y describió las técnicas que las empresas farmacéuticas utilizan para promover encubiertamente el uso FFT, incluso donde este tipo de promoción es ilegal. En especial, alerta de la promoción a través de comunicaciones y posters presentados en congresos y reuniones científicas, que tienen gran difusión, pero que en ocasiones presentan grandes sesgos.

En 2010, **Fairmay**⁴³ publicó una editorial con las contradicciones regulatorias existentes en EEUU en cuanto a la prescripción de fármacos FFT. Para ello presentó varios ejemplos, entre ellos el de bevacizumab para Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). La controversia, en este caso, comenzó cuando el fabricante tanto de bevacizumab como de ranibizumab (Lucentis®), un inyectable que está aprobado por la FDA para la DMAE, anunció en octubre de 2007 su intención de hacer que el bevacizumab no estuviera disponible en las farmacias para tratar la DMAE y al parecer se negó a cooperar con un ensayo que comparaba directamente los dos fármacos realizado por los Institutos Nacionales de Salud.

FRANCIA

En 2015, **Falabregues**⁴⁴ analizó la pertinencia de las prescripciones FFT en un hospital universitario francés por métodos bibliométricos. Oncología difería de otras especialidades clínicas por una mejor pertinencia para justificar las prescripciones FFT (buen nivel de evidencia en el 46% frente a 21%, publicaciones científicas emitidas desde revistas clasificadas como A/B: 51% frente a 41%). La calidad de la producción científica de los oncólogos también fue mejor (factor de impacto medio: 4,571 frente a 2,245). La pertinencia de las prescripciones off-label de los oncólogos en comparación con los otros clínicos se debió principalmente a un campo más corto de las indicaciones pero también a una más eficiente organización, como una

sistemática prescripción por seniors, reuniones del equipo multidisciplinario y cultura colaborativa.

En 2007, **Cras**⁴⁵ publicó un estudio en el que investigaba la frecuencia del uso de fármacos FFT en pacientes adultos en un hospital general francés. El estudio se realizó en un miércoles en noviembre de 2004. Las prescripciones fueron prospectivamente evaluadas. Se analizaron un total de 1341 prescripciones para 192 pacientes hospitalizados. El 23% de las prescripciones eran FFT. Entre todos los pacientes, el 70% recibió al menos un medicamento FFT. La mayoría de las prescripciones FFT se relacionaron con una indicación no aprobada (75%). Otras razones fueron diferentes dosis (14%) y distinto horario de dosificación (9%). Los agentes anti-trombóticos y agentes antiulcerosos fueron encontrados en más de 40% de las prescripciones off-label.

En 2010, durante la **conferencia Assises du médicament**, un grupo de trabajo fue específicamente designado para proporcionar algunas recomendaciones sobre la prescripción FFT⁴⁶. Las recomendaciones de este grupo fueron:

1. Realizar un seguimiento y supervisar las prescripciones "off-label".
2. Realizar un seguimiento de los riesgos de las prescripciones "off-label" provenientes de los ensayos clínicos y, en consecuencia, reforzar la investigación pública.
3. Mejorar la fiabilidad de las recomendaciones de prescripción "off-label" de las autoridades de salud.

Finalmente, las propuestas para el manejo de las prescripciones FFT fueron las siguientes:

Extent of proof for favourable B/R	Need/Problem identified	Response to the need	Proposals
Existence of proof	None or poorly covered	Meets criteria for MA	Concomitant TUR+submission of a MA by literature file.
Initial proof	None or poorly covered precautionary principle	Need to consolidate the proofs	Clinical trials+ TURs
Extrapolation of MA by common sense	MA validated only in regulated populations MA in another country	Extrapolate the MA with validity in specific populations, particularly rare diseases and paediatric diseases	Creation of use recommendation (UR), more flexible mechanism Freedom of reimbursable prescriptions
No proof	Compassionate attitude Inappropriate request for drug treatment, real misuse (poor use) Illegal experimentation Identification of new avenues for treatment	Start assessment	Ranging from education to penalties Propose a different therapeutic attitude Set-up a real controlled research

TUR: temporary use recommendations; UR: use of recommendation.

Tabla 2. Propuestas de la conferencia Assises du médicament para el manejo de prescripciones FFT.

HOLANDA

El objetivo de este estudio publicado por **Gijzen**⁴⁷ en 2009 fue cuantificar la extensión de las prescripciones injustificadas de fármacos FFT en la práctica general en Holanda. El estudio estuvo basado en la información tanto de la prescripción como de la historia clínica de los pacientes. En total, 48 combinaciones de medicamentos e indicaciones FFT fueron seleccionadas de una lista de 477 combinaciones FFT conocidas. Estas 48 combinaciones se consideraron injustificadas basándose en manuales farmacoterapéuticos o guías de práctica clínica que no proporcionaron evidencia de su eficacia y seguridad. Los fármacos con la mayor proporción de prescripciones FFT injustificadas fueron betahistina (26,7%), celecoxib (16,3%) y etoricoxib (12,5%). En total, el 18,2% de las prescripciones, que fueron evaluados inicialmente como injustificadas, fueron reevaluadas como dentro de indicación, después de considerar la historia clínica del paciente.

AUSTRALIA

Según el editorial publicado en 2013 por **Day**⁴⁸, farmacólogo del St. Vincent Hospital de Sidney, no hay impedimento legal para la

prescripción de los fármacos FFT. Sin embargo, la responsabilidad recae sobre el prescriptor. Si, en opinión del prescriptor, la receta FFT se puede apoyar en evidencias de calidad razonable (por ejemplo, la indicación se refleja en el Manual de Medicamentos de Australia) el médico debe proceder, si esto es en el mejor interés del paciente. Es mejor si el paciente sabe que su prescripción es FFT, y por qué se le está recomendando ese fármaco. Cuánto más rara sea la indicación para la prescripción del fármaco, más importante es que el paciente entienda y acepte la justificación de su prescripción. Este enfoque no es diferente de lo que debería idealmente hacerse para la prescripción de cualquier fármaco. Sin embargo, la razón de ser de un fármaco FFT puede estar sujeta a un mayor escrutinio en el caso de producir graves acontecimientos adversos.

En un trabajo realizado por **Gazarian**⁴⁹ en 2006, se describe el desarrollo de un enfoque práctico y explícito para guiar a los clínicos (médicos, farmacéuticos y enfermeras), directivos (por ejemplo, miembros de comités de farmacoterapia, autores de compendios de medicamentos) y financiadores de servicios de salud (organizaciones gubernamentales y no gubernamentales) en la evaluación sistemática de la conveniencia de los medicamentos propuestos para su uso fuera de indicación. Estas recomendaciones están destinadas a ayudar a distinguir entre tres categorías de uso fuera de indicación:

- Uso FFT que se justifica por la evidencia de alta calidad
- Uso FFT de terapia innovadora, que puede ser justificado en circunstancias clínicas individuales (uso excepcional)
- Uso FFT que debe estudiarse en el contexto de una investigación.

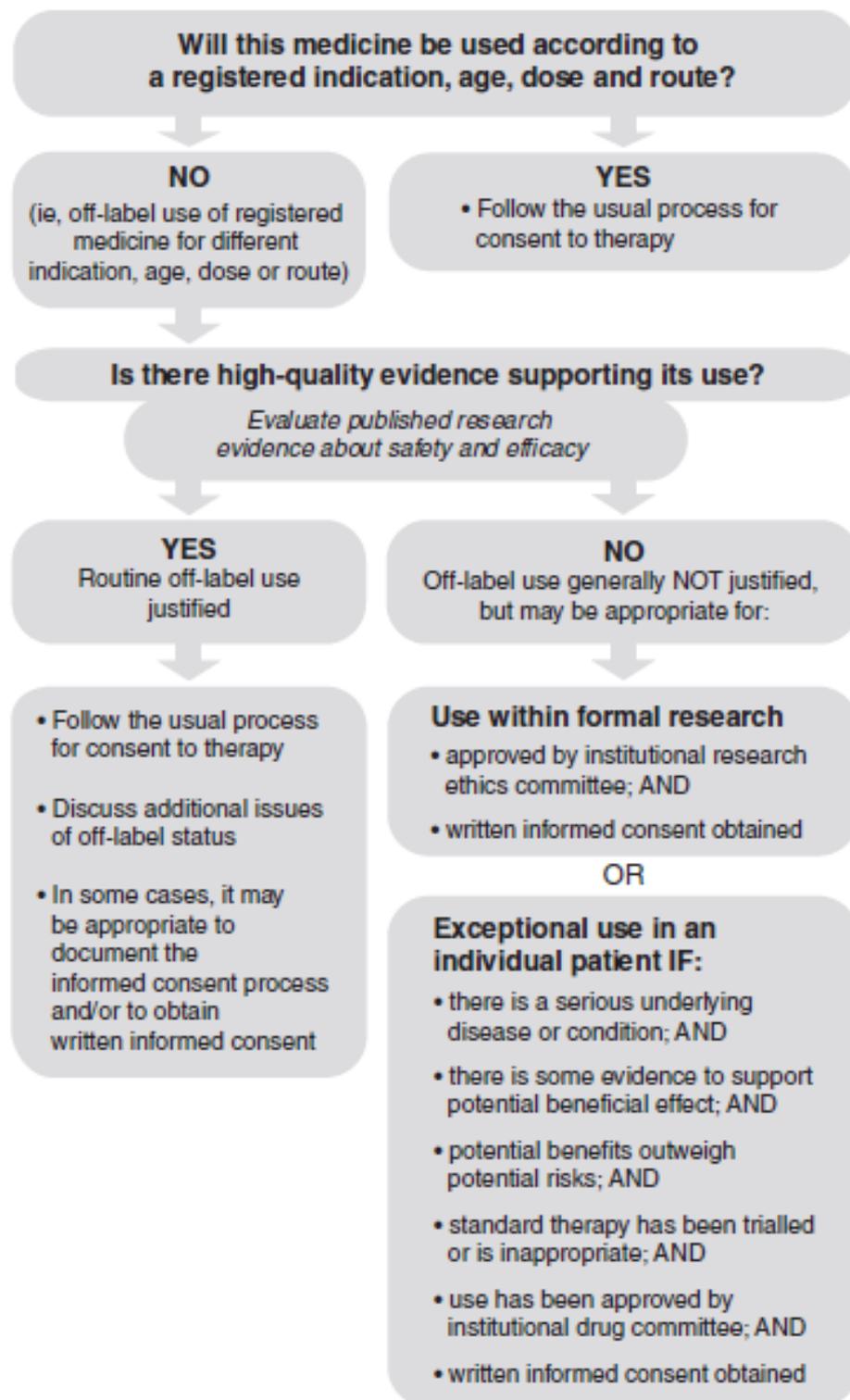


Figura 13. Algoritmo desarrollado por el Gazarian en 2006 para la toma de decisiones en la utilización de fármacos FFT.

ESTUDIOS MULTINACIONALES

En 2008, **Neubert**⁵⁰ publicó una encuesta Delphi para tratar de desarrollar definiciones comunes para el uso de fármacos sin licencia y fuera de ficha técnica que se utilizaran en niños. Después de una revisión en la literatura de las definiciones actuales de sin licencia / off-label, se llevó a cabo una encuesta Delphi entre expertos de Europa. Se obtuvo su opinión sobre preocupaciones, reglas y escenarios con respecto al uso sin licencia y FFT de los medicamentos. Los resultados fueron consultados con la Agencia Europea del Medicamento (EMA) antes de que la propuesta final se distribuyera a los participantes. Se invitó a 84 expertos a participar (científicos, profesionales de la salud, compañías farmacéuticas, agencias reguladoras), 34 respondieron al cuestionario de la primera ronda y participaron en las rondas posteriores. Se alcanzó un consenso para la mayoría de las preguntas. El nivel más bajo de consenso alcanzado se dio en las preguntas relacionadas con una formulación diferente o si había contraindicaciones. En la ronda final, el 85% de los expertos estuvieron de acuerdo en la definición propuesta para off-label (uso de un medicamento ya autorizado para su comercialización, de una manera no aprobada) y el 80% sobre la definición de sin licencia (utilización de un medicamento no cubierto por una autorización de comercialización como medicamento de uso humano), respectivamente. El panel Delphi acordó que las definiciones deberían distribuirse dentro de la comunidad científica y recomendó que fueran adoptadas por las autoridades reguladoras pertinentes.

1.4. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica en diferentes especialidades.

1.4.1. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica en Pediatría.

Aunque los ensayos clínicos en población pediátrica son escasos, el uso FFT en esta población es muy habitual en todo el mundo, encontrándose multitud de publicaciones en las que se recoge la experiencia de uso con este tipo de fármacos en pediatría.

ESPAÑA.

En 1997, **Danés**⁵¹ realizó un estudio descriptivo y retrospectivo para evaluar las condiciones de uso recomendadas en pediatría para los fármacos utilizados en niños y la variabilidad de las fuentes de información sobre éstos. Los datos sobre el consumo de medicamentos en 1997 se obtuvieron de un hospital universitario pediátrico. La información sobre las condiciones de uso en los niños se analizó utilizando un catálogo español de medicamentos. Esta información se comparó con la de un catálogo norteamericano de referencia internacional. La mayoría de los fármacos utilizados fueron de uso pediátrico no restringido (43; 47%) o restringido (26; 28%), pero también se utilizaron fármacos no recomendados (8; 9%) o para los que no se especificaban las condiciones de uso en niños (15; 16%). Aproximadamente el 12% de los medicamentos no fueron identificados en el catálogo norteamericano; de los fármacos restantes, el 60% eran de uso pediátrico no restringido, el 35% de uso restringido y el 5% no recomendados.

En 2013 se publicaron los resultados del estudio **OL-PED**⁵², cuyo objetivo principal fue estimar el conocimiento sobre el uso de fármacos fuera de ficha técnica por parte de los pediatras españoles. Se trataba de un estudio transversal, multicéntrico, descriptivo, de ámbito nacional,

mediante encuesta *on-line*, enviada por correo electrónico a pediatras socios de la Asociación Española de Pediatría o de sus sociedades de Especialidades y Regionales, entre julio de 2012 y marzo de 2013. Se recibieron 673 respuestas. Un 71,5% de los pediatras españoles conocen el significado del término *off-label*, el 61% afirma que prescribe fármacos con indicaciones fuera de ficha técnica y un 47% conoce que dicho uso debe quedar reflejado en la historia clínica. Sin embargo, algo menos de la mitad informa a los padres y solo el 22% lo deja anotado en la historia clínica.

En 2014, **Blanco-Reina**⁵³ evaluó el perfil de prescripción y los usos *off-label* (fuera de ficha técnica) y *unlicensed* (medicamentos no autorizados específicamente para niños) de medicamentos a nivel ambulatorio. Fue un estudio transversal realizado en las consultas de pediatría de 2 centros de salud urbanos y una sala de urgencias general del Hospital Materno-Infantil de Málaga. Se incluyeron niños de 0-14 años que acudiesen a consulta y se les prescribiese al menos un medicamento. Se midieron variables sociodemográficas, motivo de consulta y medicación. Se clasificaron las prescripciones según la información contenida en la ficha técnica. Se incluyeron un total de 388 niños (con una submuestra de 105 (27%) atendidos en urgencias) y se valoraron 462 prescripciones, que involucraron 74 principios activos diferentes. Cada niño recibió un promedio de 1,7 fármacos (IC 95%: 1,6-1,9), siendo los más prescritos ibuprofeno, paracetamol, amoxicilina-clavulánico y budesonida. El grupo terapéutico más empleado y con mayor variedad de fármacos fue el respiratorio. El 27,4% de las prescripciones (IC 95%: 23,5-31) fueron *off-label*, constituyéndose como causa más frecuente el uso del fármaco para una edad distinta de la autorizada (60%; IC 95%: 54,1-63), seguida de distinta dosis (21,5%; IC 95%: 18-25), diferente indicación (12%; IC 95%: 9,2-15) y el 7% por distinta vía de administración (IC 95%: 5,4-10).

En 2010, **Morales-Carpi**⁵⁴ describió el uso de medicamentos y determinaron la frecuencia de uso fuera de indicación en pacientes pediátricos atendidos en urgencias. Fue un estudio prospectivo, observacional y descriptivo que se llevó a cabo en el marco de la sala de urgencias pediátrica del Hospital General Universitario de Valencia. Los medicamentos utilizados por los niños menores de 14 años antes de su visita a la sala de urgencia fueron analizados sobre la base de la información recogidos de los padres / tutores y familiares para cada fármaco prescrito. El uso FFT se definió como la utilización de un fármaco en una indicación, dosis, frecuencia o vía de administración diferente de las especificaciones de la ficha técnica o en niños fuera del grupo de edad autorizado. La cohorte de pacientes comprendía 462 niños, de los cuales a 336 se les habían prescrito 667 fármacos. De los medicamentos prescritos, el 90% se correspondió con apenas cinco grupos ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System). Los principios activos más frecuentes fueron el ibuprofeno y paracetamol. De un total de 152 formulaciones diferentes registradas, no se encontró información pediátrica de 40 formulaciones, y una formulación estaba contraindicada en niños. Sobre la base de los criterios establecidos, 338 prescripciones estaban FFT: no había disponible información pediátrica o contraindicación en los niños (82 recetas); el fármaco se utilizó para una indicación diferente de la autorizada (111 prescripciones); el fármaco era incompatible con las recomendaciones de edad (16 prescripciones); el uso del fármaco era incompatible con la frecuencia o la dosis (129 recetas). De las 152 formulaciones, 107 fueron utilizadas al menos una vez en un forma FFT.

En 2013, **Ruiz-Antorán**⁵⁵ publicó un estudio con el objetivo de describir y cuantificar los medicamentos recibidos por los niños atendidos en el departamento de gastroenterología pediátrica, su uso FFT, y el cumplimiento de las normas aceptadas para dicho uso. Se trató de un estudio observacional retrospectivo que se realizó en

todos los pacientes que habían tenido su primera consulta en gastroenterología pediátrica entre el 1 de enero y el 31 de octubre de 2010. Se analizó toda la información clínica y de medicamentos prescritos. El uso FFT se definió como el uso de medicamentos en indicaciones no incluidas en la ficha técnica aprobada oficialmente o en edades no incluidas o recomendadas en la ficha técnica, así como el uso de dosis, intervalos, o vías de administración diferentes a los considerados en la ficha técnica. Se incluyeron un total de 695 pacientes (52,8% varones), un 48,2% menores de 2 años. Doscientos siete pacientes (29,8%) recibieron 331 prescripciones. Los medicamentos más utilizados fueron anti-H2 e inhibidores de la bomba de protones. De todas las recetas, el 33,2% se consideraron fuera de ficha técnica, y hasta el 47,3% de los pacientes tenía al menos un fármaco en condiciones FFT. Los registros médicos no contenían la documentación de la información dada a los padres acerca del uso fuera de ficha técnica.

ESTADOS UNIDOS.

En 2008, **Kumar**⁵⁶, publicó un estudio en el que evaluaba el alcance del uso de medicación parenteral FFT y la eficacia y seguridad de los medicamentos parenterales utilizados en estas condiciones en los recién nacidos. Se recogió información de todos los medicamentos dispensados a los lactantes ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatal urbana de un hospital de tercer nivel durante un período de 3 años. Los medicamentos parenterales fueron revisados para su uso FFT, y los medicamentos no aprobados para su uso en los recién nacidos fueron evaluados para la evidencia de eficacia y seguridad en los recién nacidos. Los rangos de edad gestacional fueron de 23 a 42 semanas, la duración de la estancia de 1 a 190 días, y el número de medicamentos por neonato de 1 a 62, para 2304 ingresos durante el período de estudio. Los bebés con bajo peso al nacer y de edad gestacional menor recibieron más medicamentos en comparación con los niños más maduros. De 61 medicamentos parenterales

evaluados, 27 (45%) fueron utilizados FFT en los recién nacidos. La aprobación para su uso en período neonatal por la FDA fue mayor para los antibióticos (14/16). Los medicamentos parenterales utilizados con mayor frecuencia fueron analgésicos, vasopresores y agentes hematológicos.

En 2004, **Shah**⁵⁷, para describir la magnitud del consumo de fármacos FFT e identificar los medicamentos más comúnmente utilizados en estas condiciones y los factores asociados con su consumo en niños hospitalizados en los Estados Unidos, diseñó un estudio de cohortes retrospectivo. Se recogieron los datos de todos los pacientes hospitalizados desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2004 en 31 hospitales pediátricos de atención terciaria de los Estados Unidos. Se incluyeron los pacientes hospitalizados menores de 18 años. Se prescribió al menos un fármaco FFT en 297.592 de los 355.409 pacientes dados de alta durante el estudio (78,7%). El uso FFT representó \$270.275.849 (el 40,5% del total gastado en medicamentos en estos pacientes). Los medicamentos clasificados como agentes del sistema nervioso central o periférico o como fluidos o nutrientes, o agentes del tracto gastrointestinal se utilizaron con más frecuencia FFT, mientras que, paradójicamente, los agentes antineoplásicos rara vez se utilizan FFT. Los factores asociados con el uso FFT en el análisis multivariado fueron los siguientes: someterse a un procedimiento quirúrgico, edad mayor de 28 días, mayor gravedad de la enfermedad, y cualquier causa de mortalidad hospitalaria.

El objetivo de este estudio publicado por **Bazzano**⁵⁸ en 2009 fue determinar la frecuencia de prescripción FFT en los niños atendidos en consultas externas en Estados Unidos y determinar si la clase de fármaco, la edad del paciente y la especialidad del médico influyen en la prescripción FFT. Los datos se recogieron de encuestas de Atención Médica realizadas entre 2001 y 2004. La muestra fue de 7901 visitas ambulatorias de niños de 0 a 17 años en representación de las 312

millones de visitas estimadas. Se comparó la edad y la indicación aprobada por la FDA con la edad y diagnósticos del niño. Se utilizó regresión logística multivariante para determinar las diferencias en las probabilidades ajustadas de prescripción FFT. El 62% de las consultas pediátricas ambulatorias incluyeron prescripción FFT. Fueron FFT aproximadamente el 96% de las prescripciones de fármacos cardiovascular-renal, el 86% de los fármacos para el dolor, el 80% de los gastrointestinales, y el 67% de los pulmonares y dermatológicos. Las visitas de los niños menores de 6 años tenían una probabilidad más alta de tener prescripciones FFT ($p < 0,01$), especialmente las visitas de niños menores de 1 año (74% de probabilidad ajustada). Las visitas a los especialistas también implicó una probabilidad significativamente mayor de tener prescripciones FFT (68% frente a 59% los pediatras generales, $p < 0,01$).

En 2009, **Hsuy**⁵⁹ publicó un estudio cuyo objetivo fue analizar el uso de medicamentos en una **unidad de cuidados intensivos pediátrica** de un hospital universitario de tamaño mediano durante un período de 1 año e identificar medicamentos, clases de medicamentos, y categorías de edad que se beneficiarían más de los ensayos de medicamentos en pediatría. La población de pacientes incluida fue: todos los pacientes menores de 18 años ($n = 677$) ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2005. Los principales resultados evaluados fueron: medicamentos y clases de medicamentos más prevalentes en cada categoría de edad. Éstos se compararon con las pautas de prescripción disponibles según las guías recomendadas por la FDA, el PDR (Physicians' Desk Reference) y la base de datos de revisiones Lexi-Comp. Los 5 medicamentos con índices más altos de prescripción fueron acetaminofeno (70,2%), ranitidina (51,7%), morfina (46,1%), fentanilo (39,3%) y propofol (39,1%). Las clases de medicamentos con índices más altos de prescripción fueron analgésicos (42%), anestésicos (39%), y antieméticos (33,8%). De los 5 medicamentos más prescritos, sólo el

acetaminofeno había sido aprobado por la FDA en todas las edades. Hubo guías de prescripción aprobadas por la FDA disponibles para menos del 35% de los medicamentos habitualmente prescritos en todas las categorías de edad.

En 2014, **Luedke**⁶⁰ publicó un estudio que tenía por objeto evaluar la incidencia de prescripción FFT en un centro pediátrico de **rehabilitación**. Los objetivos secundarios fueron describir los medicamentos, los grupos de edad de los pacientes, y los diagnósticos asociados más a menudo con la prescripción FFT. Se realizó un estudio observacional prospectivo desde el 11 de noviembre de 2011 al 1 de abril de 2012. Se incluyeron los pacientes menores de 16 años que recibieron al menos un medicamento. Se recogieron los datos de la prescripción electrónica asistida. Un total de 240 prescripciones de medicamentos fueron registradas durante el estudio, de las cuales el 57% fueron FFT. Treinta y cinco pacientes (88%) recibieron al menos un medicamento FFT. El 49% de las órdenes fueron para pacientes menores que el rango aprobado, el 48% para una indicación no aprobada, el 2% por una vía de administración alternativa, y el 1% para una edad e indicación no aprobadas. Los niños de 2 a 12 años de edad recibieron el 40% de las órdenes FFT, seguida por los adolescentes con un 37%. Las clases terapéuticas más frecuentemente prescritas FFT fueron: agentes del sistema nervioso central y antiinfecciosos.

En otro estudio, publicado por **Phan**⁶¹ en 2010, se trató de determinar los tipos y frecuencia de medicamentos sin licencia y FFT que se utilizaban en un departamento de urgencias pediátrica y los que los niños recibían antes de la admisión. También se estudiaron las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) resultantes en la admisión y las que se produjeron durante la atención al paciente en urgencias. Se revisaron los registros médicos de pacientes de 18 años o menores admitidos en urgencias pediátricas durante un período de 5 meses. Un total de 2191 pacientes con 6675 órdenes médicas fueron evaluados. El 26,2%

(n=1.712) de las órdenes de medicamentos fueron consideradas como FFT o sin licencia; 70,5% (n = 1.208) de estos medicamentos fueron prescritos como parte del tratamiento en el urgencias, y el 29,5% restante (n = 504) eran medicamentos ya pautados antes de su valoración en urgencias. Los broncodilatadores inhalados (30,4%), agentes antimicrobianos (14,8%), antieméticos y antihistamínicos (9,1%) fueron las clases más comunes de medicación FFT o sin licencia. La frecuencia de RAM entre el uso en fármacos con licencia fue 2 veces mayor en comparación con los FFT o sin licencia. La tasa global de RAM informada fue del 0,6% (n=40). De estas 40 RAM, 5 fue resultado de la utilización de una medicación FFT o sin licencia, 3 por el uso de medicamentos domiciliarios y 2 prescritos en urgencias.

INGLATERRA

En 2003, **Dick**⁶² estudió la proporción de medicamentos off-label prescritos en una unidad de gastroenterología pediátrica y evaluó la suficiencia de la información sobre estos medicamentos en formularios británicos de uso común. Se recuperaron a partir de la base de datos de la farmacia todas las recetas prescritas durante un período de seis meses (enero-julio de 2002), ya sea en el departamento de gastroenterología pediátrica ambulatorio o en niños dados de alta después de una estancia en el hospital. El resultado principal fue la proporción de medicamentos prescritos para su uso sin licencia o fuera de ficha técnica. Trescientos ocho pacientes recibieron 777 prescripciones, de los cuales 384 (49%) fueron para su uso sin licencia o FFT. De ellos 291 (76%) estaban FFT, 208 en relación con la indicación y 83 con la edad del niño. En 93 casos la prescripción fue sin licencia; 37 se debieron a la manipulación de la formulación. De los formularios utilizados comúnmente en el Reino Unido, sólo “Medication for Children” contenía información de dosificación en más de la mitad (9/13) de los medicamentos FFT o sin licencia prescritos más a menudo en gastroenterología pediátrica.

En 2013, **Bellis**⁶³ realizó un estudio prospectivo de cohorte para examinar el impacto de la prescripción FFT y sin licencia en la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que causan admisiones no planificadas en un hospital pediátrico. Se registraron los datos de prescripción y de RAM detectadas en niños ingresados en un hospital pediátrico. Se calcularon los riesgos relativos para medicamentos FFT y sin licencia implicados en la aparición de RAM. Se llevaron a cabo análisis de regresión logística. Los fármacos FFT y sin licencia tenían más probabilidades de estar implicados en una RAM que los medicamentos autorizados (riesgo relativo 1,67, IC del 95% 1,38 a 2,02, $p < 0,001$). Hubo un aumento del 25% en el riesgo de RAM (IC95% de 1,16 a 1,35, $p < 0,001$) con cada medicamento autorizado adicional y del 23% (IC95% de 1,10 a 1,36; $p < 0,001$) con cada fármaco FFT o sin licencia adicional. El análisis de regresión logística se centró en pacientes no oncológicos demostrando que el número de medicamentos autorizados fue un predictor de riesgo de aparición de RAM (odds ratio 1,33, IC95% de 1,23 a 1,44, $p < 0,001$), pero no el número de fármacos FFT o sin licencia.

Ya en 1998, **Turner**⁶⁴ había realizado un estudio para determinar la extensión del uso en niños de los medicamentos sin licencia y de los medicamentos que son utilizado fuera de los términos de la ficha técnica del producto: indicación, edad, dosis, o vía de administración. Realizó un estudio prospectivo de los medicamentos administrados en los servicios médicos y quirúrgicos pediátricos de 13 semanas de duración. Se administraron 2013 tratamientos a 609 pacientes pediátricos de 707 admisiones. El 25% de los 506 tratamientos fueron sin licencia (139) o FFT (367). En 256 de las 707 admisiones de pacientes (36%) se administraron uno o más tratamientos sin licencia o fuera de ficha técnica.

Un año después, en 1999, el mismo autor, **Turner**⁶⁵, para determinar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) sin licencia

y FFT utilizados en pacientes pediátricos, realizó una vigilancia prospectiva de 13 semanas de duración en cinco salas diferentes en un hospital de niños regional. En total, se administraron 4455 tratamientos a 936 pacientes en 1046 admisiones. En 507 (48%) de las 1046 admisiones, los pacientes recibieron uno o más fármacos sin licencia o FFT. Aparecieron RAM en 116 (11%) de las 1046 admisiones de pacientes. Las RAM se asociaron con 112 (3,9%) de las 2881 recetas de medicamentos con licencia y 95 (6%) de los 1574 fármacos sin licencia o FFT.

IRLANDA DEL NORTE

En 2001, **Craig**⁶⁶ trató de determinar el uso no autorizado de fármacos en una unidad pediátrica no especializada, ya que estudios anteriores habían examinado únicamente centros especializados. Se examinaron prospectivamente durante dos meses las prescripciones médicas. Se compararon con las fichas técnicas y se determinó si el uso era sin licencia o FFT. Setenta y cuatro tratamientos (237 prescripciones) se examinaron; en 183 casos (77,2%) los tratamientos se prescribieron según indicación. Los medicamentos más comunes fueron antipiréticos y antibióticos. En 32 niños, 8 prescripciones (3,4%) estaban sin licencia y 46 (19,4%) estaban FFT. Las prescripciones sin licencia fueron, en su mayoría, antieméticos y medicamentos procinéticos. Las tres prescripciones FFT más comunes fueron broncodilatadores, antibióticos y laxantes.

ALEMANIA

En 2008, **Hsien**⁶⁷ analizó el uso de medicamentos FFT en una sala de pediatría en Alemania, para identificar los grupos farmacoterapéuticos que tenían la mayor necesidad de investigación acerca de su uso FFT en niños. Se realizó un estudio observacional prospectivo en una unidad pediátrica de Düsseldorf en Alemania, entre enero y junio de 2006. Fueron recogidos de las listas de prescripción,

datos sobre los pacientes, los diagnósticos y los medicamentos prescritos. Los diagnósticos fueron clasificados en grupos por medio de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Los fármacos fueron agrupados según la clasificación ATC. Se compararon las recetas FFT con las lista de necesidades y prioridades de pediatría establecidas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La variable principal fue el uso FFT debido a la edad, indicación, vía de administración y dosis. Se incluyeron 417 pacientes. Se analizaron 1.812 prescripciones que representaron 211 fármacos diferentes. En total, 253 pacientes (61%) recibieron al menos una receta FFT. De todas las prescripciones analizadas, 553 (31%) estaban FFT. El porcentaje de prescripciones FFT entre los cinco grupos de fármacos prescritos con mayor frecuencia fueron: 60% cardiovascular (CV: 129/216), 42% anti-infecciosos (AI: 190/449), 30% fármacos para el sistema respiratorio (SR: 100/335), 25% medicamentos para el aparato digestivo y metabolismo (AM: 67/269) y 3% analgésicos y antipiréticos (AA: 8/264); con 17 medicamentos, los fármacos cardiovasculares también mostraron el mayor número de diferentes medicamentos FFT prescritos debido a la edad: AI: 14; AM: 11; SR: 5; AA: 1.

Anteriormente, en 2004, **Neubert**⁶⁸ publicó un estudio que investigó, por primera vez en una población de pacientes alemanes, el impacto del uso de fármacos sin licencia y FFT en la **aparición de RAM** en pacientes pediátricos. Se trató de un estudio de 8 meses de duración, prospectivo de cohorte que se llevó a cabo en un pabellón pediátrico de aislamiento de diez camas en el Hospital Universitario de Erlangen-Nuremberg, Alemania. Todos los pacientes fueron intensamente monitorizados para detectar RAM por un equipo farmacoepidemiológico. Las RAM se caracterizaron de acuerdo con los métodos internacionales de clasificación. Todas las prescripciones de medicamentos fueron evaluadas retrospectivamente para su uso sin licencia o fuera de ficha técnica sobre la base de la ficha técnica del Producto. Un total de 178 pacientes fueron incluidos en el estudio y se prescribieron 740 fármacos

a 156 pacientes (mediana de tres prescripciones por paciente). En 198 casos (27,7% de los tratamientos) se utilizaron fármacos, ya sea sin licencia (n = 3) o FFT (n = 195). Se observaron un total de 46 reacciones adversas en 31 pacientes (17,4%). Los pacientes que recibieron al menos un fármaco sin licencia o FFT durante la hospitalización (92) experimentaron RAM con más frecuencia (26) que los pacientes que solo recibieron fármacos con licencia (64 frente a 5 pacientes). Las RAM se asociaron con 29 de los 517 fármacos con licencia (5,6%) y con 12 (6,1%) de los 198 sin licencia o FFT. La mayoría de las reacciones adversas causadas por el consumo de fármacos sin licencia y FFT fueron notificadas por el médico prescriptor. Sin embargo, el análisis estadístico reveló que no hubo diferencias significativas en la aparición de RAM entre los fármacos con licencia y los sin licencia/FFT.

En 2008, **Schmiel**⁶⁹ llevó a cabo un estudio cuyo objetivo fue analizar la utilización de fármacos FFT de medicamentos utilizados para las **vías respiratorias**. Los pacientes de edad menor de 18 años documentados en una base de datos de Seguros Médicos (aproximadamente 2 millones de niños) entre 2004 y 2008 fueron incluidos en este estudio. Se recogieron las prescripciones FFT estratificada por edad y sexo. Dentro del período de estudio, las mayores tasas de prevalencia anuales por 10.000 niños se encontraron en la combinación fija de clenbuterol / ambroxol (de 374 a 575 por cada 10.000 niños) y en el agonista beta2 de acción corta inhalado salbutamol (de 378 a 527 por cada 10.000 niños). El mayor incremento relativo en las tasas se encontró para la administración oral de salbutamol (aproximadamente 39 veces), mientras que la más clara disminución se encontró para la administración oral del beta-2-agonistas de acción prolongada clenbuterol (-97%). Las clases de compuestos implicados con mayor frecuencia en la prescripción FFT fueron los broncodilatadores inhalados (91.402; 37,3%) y los beta-2-agonistas orales (26.850; 22,5%). Se encontró que el número absoluto más alto de prescripciones FFT fue para salbutamol inhalado (n = 67.084; 42,0%) y

clembuterol / ambroxol oral (n=18.897; 20,7%). La prescripción FFT debida a la indicación fue de mucha mayor relevancia que el uso FFT relacionado con la edad. Las mayores tasas de prescripción FFT se encontraron en los pacientes más jóvenes, sin diferencias relevantes relacionadas con el género.

FRANCIA

El objetivo de un estudio publicado por **Joret-Descout**⁷⁰ en 2015 fue determinar la prevalencia y la naturaleza de las indicaciones y las prescripciones FFT en los niños y proponer métodos para la reducción de riesgos y la gestión. El estudio se realizó en Francia, en un hospital universitario materno-infantil de 475 camas. Se realizó un estudio retrospectivo y transversal de un día en las prescripciones nuevas emitidas en las 24 horas anteriores por los departamentos que utilizaban la prescripción electrónica. La edad y la indicación se compararon con los de la base de datos del formulario independiente francés Thériaque®. Se analizaron un total de 315 medicamentos para 120 pacientes, de edad promedio de 5,1 años. La mayoría de los medicamentos fueron prescritos con indicación aprobada (190; 60,3%), seguido de los FFT (115; 36,5%) y (10; 3,2%) fueron medicamentos sin licencia. Los ATC más prescritos fueron los correspondientes al sistema digestivo, metabólico y medicamentos del sistema nervioso. Al menos el 54% de los pacientes recibieron un fármaco FFT o sin licencia. Las indicaciones de éstos fueron principalmente para prescripciones FFT (80; 25,4%), seguido de los medicamentos no evaluados en niños (14; 4,5%). El pantoprazol, para la prevención de úlceras por estrés, fue el fármaco FFT más ampliamente prescrito (62%).

Anteriormente, en 2010, **Nguyen**⁷¹ realizó un estudio transversal, prospectivo para evaluar todos los medicamentos prescritos a los recién nacidos ingresados en la **Unidad de Neonatología** del Lyon Sud-hospital del 1 enero al 30 de abril de 2009. Se registró, mediante un

formulario, la información sobre la fecha de nacimiento, peso, edad gestacional y los fármacos prescritos en cada caso que fueron comprobados de forma independiente por dos profesionales de la salud. Las prescripciones se refirieron a cada fármaco junto con su respectiva indicación, dosis diaria, número de dosis por día, vía de administración y duración del tratamiento. Sesenta y cinco pacientes, 55 (85%) prematuros (edad gestacional <37 semanas) y 10 (15%) a término (edad gestacional > 37 semanas) fueron ingresados en la unidad neonatal y recibieron 265 prescripciones durante el período de estudio. La media de edad gestacional fue de 34 semanas (rango 27-41 semanas), y la mediana de peso al nacer fue 1.930 g (rango de 810 a 4.520 g). La edad gestacional promedio al ingreso fue de 35 semanas (rango 32-44 semanas). La duración media de la estancia fue de 15 días (rango 1-47 días). Los neonatos hospitalizados recibieron una mediana de 4 medicamentos (rango 1-7) de 24 sustancias diferentes. Un total de 143 prescripciones tenían indicación (54%), mientras que el 16,6% (44/265) fueron sin licencia, el 19,6% (52/265) fueron FFT para la edad, el 6% (16/265) para la vía de administración, el 2,4% (6/265) para la dosificación y el 1,5% (4/265) para la indicación. El 71% (46/65) de los niños recibieron al menos una prescripción sin licencia o FFT.

PORTUGAL

En 2012, **Ribeiro**⁷² publicó un trabajo cuyo objetivo fue cuantificar y caracterizar la prescripción de fármacos FFT en niños ingresados en una Unidad Pediátrica Portuguesa. Este estudio se realizó en el Hospital Universitario de Cova da Beira, de Portugal. Fue un estudio descriptivo llevado a cabo, incluyendo una muestra de 700 niños, seleccionados de forma aleatoria de los ingresados entre enero y octubre de 2010. La prescripción de medicamentos se evaluó mediante revisión retrospectiva de expedientes clínicos. La medida de resultado principal se definió como la utilización de un medicamento en una indicación, edad, dosis, frecuencia o vía de administración diferentes de los recomendados en el

Resumen de las Características del Producto (ficha técnica). Para los propósitos de este estudio sólo se estudiaron los medicamentos recetados que se utilizaron después del alta desde el hospital. Fueron incluidos 364 niños y 336 niñas, de edades comprendidas entre 4 días y 18 años. De los 724 medicamentos prescritos, el 32,2% eran FFT. Se prescribió por lo menos un fármaco FFT en el 28,1% de la población estudiada, que corresponde al 46,1% de los 427 niños que recibieron tratamientos. La alteración en la dosis fue la razón más común para que la prescripción se considerara FFT (28,2%). Las prescripciones FFT fueron principalmente de medicamentos que actúan sobre el sistema respiratorio y agentes antiinfecciosos para uso sistémico. Amoxicilina/clavulánico, paracetamol, amoxicilina, ibuprofeno y salbutamol fueron los cinco principios activos prescritos con mayor frecuencia FFT.

HOLANDA

En 2001, **t'Jong**⁷³ estudió el grado de uso de medicamentos que no están autorizados para su uso en niños (sin licencia) y los fármacos que se utilizaban fuera de los términos de la licencia del producto (off-label). Se llevó a cabo este estudio en un Hospital Universitario de niños holandeses. Fue un estudio prospectivo de 5 semanas de duración, en el que se revisaron las prescripciones de medicamentos de una sala de pediatría y 3 unidades de cuidados intensivos. Se clasificaron los medicamentos prescritos en 3 categorías principales: con licencia, sin licencia, y fuera de ficha técnica. Se administraron 2139 tratamientos a 237 pacientes. De los 2139 tratamientos, 725 (34%) tenían licencia, 1024 (48%) fueron sin licencia, y 390 (18%) fueron FFT. En 392 (90%) de los 435 pacientes diarios recibieron una o más prescripciones de medicamentos sin licencia o fuera de ficha técnica.

Posteriormente, en 2002, este mismo autor, **t'Jong**⁷⁴, realizó un estudio parecido, pero en este caso se determinó el alcance y la naturaleza del uso de medicamentos sin licencia y FFT en un hospital

general. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo longitudinal en una población dinámica que consistía en pacientes ingresados en la sala de pediatría y la unidad de neonatología de un hospital general durante un periodo de 19 semanas. Se administraron un total de 1017 prescripciones a 293 pacientes pediátricos de 114 medicamentos diferentes. La mediana de recetas por paciente fue de tres (rango intercuartil 2-5). Los fármacos más comúnmente administrados fueron: acetaminofeno, (14%), cefotaxima (8%), amoxicilina (7%), cafeína (4%) y prednisolona (4%). Cuatrocientas cuarenta y tres prescripciones (44%) estaban FFT, y 285 (28%) fueron de fármacos sin licencia. El 92% de los pacientes recibieron uno o más fármacos sin licencia o FFT, y esta proporción fue significativamente mayor en niños menores de 6 meses de edad que en niños mayores.

También en Holanda, **Schirm**⁷⁵ publicó en 2003 un estudio transversal para establecer los factores de riesgo de los fármacos sin licencia y usados FFT en niños fuera del hospital. Se recogieron 66.222 registros de prescripciones en el año 2000 en la parte norte de los Países Bajos. Todas las recetas fueron divididas en las siguientes categorías: sin licencia (sin licencia del producto), off-label (medicamentos con licencia utilizado fuera de los términos de la ficha técnica), y con licencia (medicamentos autorizados utilizados de acuerdo con la licencia del producto). Para la identificación de posibles áreas problemáticas, las proporciones de uso sin licencia y FFT fueron determinadas por grupos de edad (0-1, 2-5, 6-11 y 12-16 años) y por grupos de fármacos. Para todos los medicamentos sistémicos, se hizo una regresión logística con un modelo de las probabilidades de recibir una prescripción sin licencia o FFT como una función de varios posibles factores de riesgo. El consumo de fármacos sin licencia en los niños holandeses fue más alto entre 0 y 1 años, y el consumo FFT fue más alto entre 12 y 16 años. Los grupos de fármacos con porcentajes más altos de consumo de medicamentos sin licencia y

FFT fueron oftalmológicos / otológicos (80,7% de todas las recetas), sangre y órganos hematopoyéticos (principalmente la vitamina K para los recién nacidos alimentados con leche materna; 75,7%), fármacos cardiovasculares (74,7%), y dermatológicos (73,3%). Fueron factores de riesgo para el uso de fármacos sistémicos sin licencia o FFT que la prescripción la realizara un especialista (ambulatorios), que se tratara de prescripciones de nuevos fármacos y de fármacos con un bajo uso en la población pediátrica.

ITALIA

En 2010, **Dessi**⁷⁶ analizó los medicamentos prescritos en el **primer mes de vida** entre un grupo de recién nacidos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de la Universidad de Cagliari. Este estudio piloto se llevó a cabo de forma prospectiva durante un período de 1 mes y en él participaron todos los recién nacidos ingresados en este hospital que recibieron tratamiento farmacológico. Después de obtener el consentimiento escrito de los padres, los datos que fueron recogidos de cada recién nacido incluido fueron: la fecha de nacimiento, el sexo, la edad gestacional, edad y peso. Además, el diagnóstico y la información acerca de cada fármaco administrado durante el primer mes de vida: dosis, frecuencia, vía de administración y la indicación para su uso. De los 79 recién nacidos ingresados durante el período de estudio, 38 recibieron un tratamiento farmacológico y se incluyeron en el estudio. Se administraron un total de 88 tratamientos: 41 (47%) según la licencia del producto y 47 (53%) sin licencia o fuera de ficha técnica.

Anteriormente, en 2006, **Dell'Aera**⁷⁷ ya había publicado un estudio italiano cuyo objetivo fue describir el uso fuera de ficha técnica de los medicamentos en una **Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCI-Neo)**. Se registraron todos los medicamentos prescritos para recién nacidos ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario de Bari, a partir del 1 de Julio hasta el 31 de agosto de 2004.

Todos los medicamentos prescritos fueron analizados según su ficha, revisando las indicaciones, dosis, vía de administración, duración del tratamiento, contraindicaciones y las advertencias especificadas en el resumen de características de los productos de autorización de comercialización. Se recogieron datos de 176 prescripciones de 61 fármacos diferentes dados a 34 recién nacidos. Los fármacos tenían licencia en el 88% y no la tenían en el 12% de los casos. De los fármacos con licencia, en el 37,5% de los casos los medicamentos se utilizaron según la ficha técnica, en el 22,7% de los casos, los medicamentos se utilizaron FFT porque no había información acerca de su uso pediátrico y en el 27,8% de los casos los medicamentos podían ser utilizados en niños, pero se prescribieron incumpliendo las indicaciones con respecto a la edad, dosis, vía de administración y la duración del tratamiento.

SUECIA

En 2003, **Ufer**⁷⁸ evaluó la proporción de medicamentos FFT prescritos para pacientes ambulatorios pediátricos en una población de 350.000 niños, utilizando una base de datos de prescripción informatizada. También se determinó la adherencia como indicador de calidad de la prescripción. Se realizó un análisis retrospectivo, descriptivo con todos los medicamentos prescritos para niños menores de 16 años de edad en el condado de Estocolmo en el año 2000. El análisis se restringió a los medicamentos que representaron el 90% del total de la prescripción. Se calculó la proporción de prescripción de medicamentos FFT para los diferentes grupos de edad y grupos terapéuticos con respecto a la edad, la formulación y la vía de administración utilizando el *Swedish Physician Desk Reference*. La calidad de la prescripción se estimó según la guía de tratamiento *Kloka Listan*. Entre los 317 medicamentos que representan el 90% de la prescripción total, el 20,7% fueron FFT y el 60,5%, fueron tratamientos altamente recomendados. La proporción FFT fue similar en diferentes grupos de edad, pero muy diferentes entre grupos terapéuticos, siendo

mucho más altos para fármacos tópicos (70,4%) que para los fármacos sistémicos (5,4%).

Un año después, en 2004, el mismo autor, **Ufer**⁷⁹, publicó otro trabajo que se centró en los resultados de seguridad. Se registraron las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas espontáneamente en Suecia en el año 2000. Se incluyeron todos los informes relativos a los medicamentos recetados para pacientes ambulatorios menores de 16 años. Cada RAM fue clasificada con respecto a su causalidad, gravedad y tipo de reacción. La prescripción FFT se evaluó con respecto a la edad, la dosis, la indicación, la formulación, la vía y frecuencia de administración. Se identificaron 112 informes notificaciones de RAM con 158 RAM de los cuales el 31% fueron graves. Los antiasmáticos fueron sospechosos de causar casi un tercio de todas las reacciones adversas. La proporción media de prescripción de medicamentos FFT ascendió al 42,4%. Esta prescripción FFT se asocia más frecuentemente con RAM graves y se deben principalmente a una edad o dosis no aprobadas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron los trastornos psiquiátricos y reacciones inflamatorias mucocutáneas.

FINLANDIA

En 2014 **Lindell-Osuagwu**⁸⁰ publicó un estudio prospectivo, en el que las prescripciones de pacientes menores de 18 años fueron revisadas durante un período de 2 semanas en cada una de estas tres salas; unidad neonatal de cuidados intensivos, sala de pediatría general y sala de cirugía pediátrica, entre abril y mayo de 2011. Este estudio (llevado a cabo en 2011) lo compararon con otro similar que habían realizado en 2001. De 123 pacientes, 119 recibieron un total de 1054 prescripciones. La proporción de pacientes con al menos una prescripción para su uso FFT o de un medicamento no autorizado fue significativamente mayor, el 79% (n = 97) en 2011, en comparación con 58% en 2001 (p <0,001). Para los recién nacidos, significativamente más

recetas fueron para su uso FFT en 2011 que en 2001 (51% frente a 22%, $p < 0,001$). La proporción de prescripciones de medicamentos no autorizados fue significativamente mayor en los niños menores de 2 años de edad que en niños mayores de dos años (21% frente a 5% en 2011 y 24% frente a 3% en 2001, $P < 0,001$).

En 2009, el mismo autor también había publicado otro trabajo similar, revisando prospectivamente durante dos semanas la prescripción de fármacos FFT y sin licencia en tres salas de pediatría en un hospital de tercer nivel en Finlandia⁸¹. La edad media de los pacientes incluidos fue de 1,6 años. El estudio se llevó acabo en UCI-Neonatal, sala de pediatría general y sala de cirugía pediátrica. Se registraron diariamente todas las prescripciones, determinando si estaban de acuerdo con el resumen aprobado de las características del producto. De los 141 niños, 108 recibieron 629 prescripciones. De los 108 niños con al menos una prescripción médica, 82 (76%) tenían al menos un fármaco FFT o sin licencia prescrito (el 79% en la UCI-Neonatal, el 63% en la sala general y el 91% en la quirúrgica ($p = 0,014$)). De los 108 niños con al menos una prescripción médica, 26 (24%) recibieron prescripciones para medicamentos con licencia, 71 (66%) recibieron prescripciones FFT y 36 (33%) para medicamentos sin licencia. De las 629 prescripciones, 321 (51%) fueron con licencia e indicación, 226 (36%) FFT y 82 (13%) sin licencia.

ESTONIA

En 2011, **Lass**⁸² publicó un estudio cuyos objetivos fueron caracterizar el consumo de fármacos hospitalarios en **neonatos** y comparar la disponibilidad de información entre la ficha técnica de Estonia y otras fuentes (British National Formulary for Children [BNFC] y Thomson Micromedex®). Fue un estudio de cohorte prospectivo en el que se recogió la información de la farmacoterapia de los recién nacidos ingresados en la Clínica Universitaria de Tartú entre el 1 de febrero y el 1 de agosto 2008 y en el Hospital de Niños de Tallin entre el 1 de febrero

y el 1 de agosto 2009. De los 490 neonatos hospitalizados, el 71% recibieron tratamiento farmacológico. Dentro de todo el período de estudio, hubo 1981 recetas de 115 medicamentos, con una mediana de cuatro fármacos por niño (rango intercuartil 2-7). Los antibacterianos, los fármacos para el sistema cardiovascular y para el sistema nervioso central fueron los más comúnmente prescritos. Todos los recién nacidos prematuros tratados recibieron al menos una prescripción FFT o sin licencia relacionada con la edad. Todas las prescripciones de fármacos del aparato digestivo, genitourinario, osteomuscular y sistema sensorial estuvieron FFT. Hubo grandes diferencias en la información neonatal proporcionada por las distintas fuentes, con las mayores diferencias encontradas para recién nacidos a término, para los cuales la información estaba disponible para el 67, 38 y 24% de las prescripciones según el BNFC, Micromedex® y la ficha técnica de Estonia, respectivamente.

CROACIA

En 2012, **Palcevski**⁸³ realizó un estudio cuyo objetivo fue determinar la prevalencia y el patrón de los medicamentos prescritos sin licencia y fuera de ficha técnica a los niños hospitalizados en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Rijeka, Croacia. Se realizó un estudio transversal prospectivo el día 1 de cada mes durante un período de 12 meses e incluyó a todos los niños y adolescentes hospitalizados. Fueron prescritos un total de 1.643 tratamientos de 198 medicamentos diferentes a 531 pacientes de 691 hospitalizados (77%). El 46% de los tratamientos fueron prescritos sin licencia o FFT. De todos los fármacos prescritos, el 25% lo fueron sin licencia o FFT. El 48% de los pacientes recibieron al menos un fármaco sin licencia o FFT. Los fármacos fuera de ficha técnica más prescritos durante el periodo de estudio fueron los inhibidores de la bomba de protones.

MALTA

En 2015, **Ellul**⁸⁴, para investigar la incidencia de prescripciones FFT y sin licencia en los niños de atención primaria en Malta, realizó una revisión fármaco-epidemiológico prospectiva de 1507 fármacos prescritos a 924 niños por pediatras y médicos generales. Los medicamentos FFT se definieron como medicamentos que no fueron prescritos de acuerdo con su ficha técnica con respecto a la edad, la dosis y la indicación, así como la frecuencia, la duración y la vía de administración. Los medicamentos sin licencia se definieron como los medicamentos que no tenían una autorización de comercialización, así como los medicamentos cuya formulación fue modificada. Setecientos veintiuno de 1507 medicamentos (47,8%) fueron prescritos de manera FFT o sin licencia; la incidencia más alta se dio en el rango de edad de 1 mes a 2 años (210 de 345 medicamentos; 60,9%). Más pediatras que médicos de familia prescribieron medicamentos sin licencia (11,6% frente a 3,6%, $p < 0,001$) y FFT por razón de la edad (25,7% frente a 19,6%, $p < 0,001$). Por el contrario, más médicos de familia en lugar de pediatras prescribieron FFT por la dosis (33,5% frente a 21,4%, $p < 0,001$).

TURQUÍA

En 2011, **Oguz**⁸⁵ publicó un estudio observacional prospectivo de cohorte para evaluar el alcance y la naturaleza del uso de fármacos no registrados o FFT en las unidades de **cuidados intensivos neonatales** de Turquía, y para explorar la conciencia y los puntos de vista de la población en general sobre el uso sin licencia de fármacos en los recién nacidos prematuros y a término en los países en desarrollo. Se incluyeron 464 neonatos de 17 UCI-Neonatales de Turquía. Se registraron todos los medicamentos administrados a los recién nacidos que fueron hospitalizados y admitidos en las UCI-Neo durante un período de 24 h. Se analizaron las prescripciones para determinar si se utilizaron los medicamentos con o sin licencia. En total, hubo 1.315 prescripciones

de 93 medicamentos diferentes. Se encontró que el 62,3% de los medicamentos prescritos a los recién nacidos durante el período de 24 horas fueron sin licencia o FFT.

BRASIL

En 2015 **Pereira**⁸⁶ realizó un estudio con el objetivo de describir los patrones de utilización de medicamentos off-label y sin licencia en un hospital pediátrico de Brasil. La investigación consistió en un estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal. Un total de 1.158 medicamentos fueron prescritos para 320 pacientes, que representan 65 fármacos diferentes. En cuanto a la clasificación de la utilización de medicamentos, la mayoría fueron prescritos siguiendo la ficha técnica (57,2%), seguido de off-label (36,4%) y sin licencia (6,3%). Las prevalencias de uso sin licencia y off-label de fármacos en la población estudiada fueron 20,9 y 77,8%, respectivamente. La polifarmacia fue muy asociada a ambos tipos de prescripción: off-label y sin licencia (OR 12,9; IC95% de 3,07 a 54,2 y OR 3,68; IC95% de 2,02 a 6,69, respectivamente), mientras que los niños en edad preescolar fueron menos propensos a la prescripción sin licencia (OR 0,39; IC95% de 0,19 a 0,79). El género y la duración de la hospitalización no estuvieron relacionados con estos resultados.

En 2013, **Borges**⁸⁷ realizó un estudio para analizar la prevalencia del uso de medicamentos antiepilépticos sin licencia y fuera de ficha técnica en la población pediátrica de acuerdo con la FDA y la Agencia de Vigilancia de Medicamentos y Salud Nacional de Brasil. El estudio lo realizó el Hospital General de la Facultad de Medicina de la Ribeirao Preto, Brasil. Se trató de un estudio transversal, retrospectivo y observacional. Se recogieron las prescripciones diarias de antiepilépticos de los niños de hasta 12 años de edad. Se registraron el sexo, la edad, la razón de hospitalización, la unidad donde se encontraban hospitalizados, el medicamento prescrito, la dosis, la vía y

la frecuencia de administración. Los fármacos antiepilépticos prescritos para los niños fueron clasificados como sin licencia y FFT de acuerdo con la ficha técnica registrada en ambas agencias (brasileña y norteamericana). De los 6.637 pacientes pediátricos identificadas durante el periodo de estudio, 583 (9,0%) recibieron al menos un fármaco antiepiléptico. Los fármacos antiepilépticos más utilizados fueron: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y clonazepam. Como se esperaba, el número de formas de dosificación farmacéutica clasificados como sin licencia o FFT fue alto para ambas agencias, pero distinto entre las dos. El número de pacientes (n = 287) que usaron fármacos sin licencia fue similar para los dos organismos, pero el uso de fármacos FFT fue mayor de acuerdo con el análisis realizado por la agencia norteamericana (40,5%).

En 2008, **Santos**⁸⁸ realizó un estudio para investigar la relación entre el uso fuera de ficha técnica y las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en un hospital del nordeste de Brasil. De agosto a diciembre de 2001 se revisaron los tratamientos de todos los niños que permanecieron ingresados durante más de 24 horas en una sala de hospitalización general de un hospital pediátrico de referencia en Brasil. De los 272 pacientes ingresados durante el periodo de estudio, 265 (97,4%) recibieron algún tratamiento. La mediana de fármacos por paciente fue de 6 (rango, de 1 a 18) y el diagnóstico más frecuente fue la neumonía (29,4%). El grupo terapéutico más prescrito fue el de los antiinfecciosos de uso sistémico, en un 68,8% de los casos. El 82,6% de los niños recibieron al menos un tratamiento FFT o sin licencia y el 17% recibieron ambos. La dosis o frecuencia no indicada fueron las razones más frecuentes para que el uso se considerara FFT. El uso FFT estuvo asociado, de manera significativa con la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RR=2,44; IC95% de 2,12 a 2,89).

CANADÁ

En 2010, **Doherty**⁸⁹ realizó un estudio con el objetivo de comparar la prescripción farmacológica entre dos formularios nacionales y dos guías de práctica clínica de referencia en salas de cirugía pediátrica, en unidades de reanimación, unidades de cuidados intensivos pediátricos y unidades de cuidados intensivos neonatales. Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes ingresados durante un período de un mes en la UCI-Neonatal y la UCI-Pediátrica, y durante una semana durante el mismo mes, de los gráficos revisados de los pacientes en el quirófano y reanimación. Los datos recogidos incluyeron información demográfica de los pacientes, los medicamentos prescritos, y la información de dosificación. Se evaluó la conformidad con dos formularios nacionales, el Compendio Canadiense de Productos Farmacéuticos y Especialidades (CPS) y el Diccionario Francés Vidal 2009, y dos guías de referencias pediátricas, “The Hospital for sick Children Handbook and Formulary” y el “Lexi-Comp Pediatric Dosage Handbook”. En las tres unidades clínicas, el 59,7% (IC95% del 57,1% al 62,1%) de las prescripciones fueron identificadas como FFT, según el formulario de CPS. Las probabilidades de tener una prescripción FFT fue sustancialmente menor si se comparaba con una guía de referencia pediátrica para determinar si era FFT (odds ratio [OR] = 0,074; IC95% de 0,065 a 0,084) o con el diccionario Vidal (OR = 0,70; IC95%: de 0,63 a 0,77) ($p < 0,001$ en comparación con el CPS).

AUSTRALIA

En 2015, **Czarniak**⁹⁰ publicó un estudio prospectivo para estimar la prevalencia de la prescripción FFT y sin licencia durante el año 2008 en un importante hospital pediátrico universitario en Australia Occidental. El estudio, de 12 meses de duración, se llevó a cabo en el Hospital Princess Margaret, usando los registros de medicamentos seleccionados al azar de 145.550 pacientes del servicio de urgencias, de pacientes hospitalizados y pacientes externos. Se recogieron los

datos del paciente y de la prescripción. Los fármacos se clasificaron como fuera de ficha técnica o sin licencia basándose en el registro de Australia. Se utilizó un sistema jerárquico con edad, indicación, vía de administración y dosis. Los fármacos se clasificaron de acuerdo con el Código para Productos Químicos Anatómico Terapéutico (ATC). Se seleccionaron un total de 1.037 pacientes pediátricos, con 2.654 prescripciones de 330 fármacos diferentes que fueron prescritos a 699 pacientes (67,4%). La mayoría de los medicamentos FFT (n = 295; 43,3%) fueron del grupo sistema nervioso; la mayoría de los medicamentos sin licencia fueron preparados hormonales sistémicos excluyendo hormonas sexuales (n=22; 32,4%). A los pacientes hospitalizados se les prescribieron más fármacos FFT que a los pacientes ambulatorios o pacientes del Servicio de Urgencias (p <0,0001). La mayoría de prescripción FFT se dio en bebés y niños (31,7% y 35,9%, respectivamente) y el mayor porcentaje de prescripción sin licencia (7,2%) se produjo en lactantes (p <0,0001). Globalmente, hubo un 25,7% de medicamentos prescritos FFT y un 2,6% de los medicamentos prescritos sin licencia. Las razones más comunes para prescripción FFT fueron la dosis (47,4%) y la edad (43,2%).

También este mismo año, **Mcd Taylor**⁹¹ publicó un estudio para determinar la prevalencia y la naturaleza de los fármacos FFT, administrados en un **Servicio de Urgencias Pediátrico**. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional en seis servicios de urgencias (Julio 2011-junio 2012, ambos inclusive). Se incluyó a los pacientes de 0 a 17 años, a los que se les administró al menos un medicamento en urgencias. En cada centro, 50 pacientes elegibles fueron seleccionados al azar cada mes del período de estudio. Se realizó una revisión explícita de los registros de cada paciente. Se clasificaron los medicamentos como dentro o fuera de ficha técnica o sin licencia, de acuerdo a las categorías de uso aprobadas por la Administración. Hubo 3343 pacientes incluidos (56,5% hombres, edad 6,7 ± 5,4 años). De las 6786 dosis administradas, 2.072 (30,5%; IC95% de 29,4 a 31,7%) estaban

FFT/sin licencia, y se administraron a 1.213 pacientes (36,3%; IC95% de 34,7 a 37,9%). Los pacientes a los que se les administraron los fármacos FFT/sin licencia eran más jóvenes que aquellos a los que no se les administró ($p < 0,01$). Salbutamol, ondansetrón, ipratropio, fentanilo y oxicodona fueron los medicamentos más comúnmente administrados FFT. En 910 (44,0%) casos, la dosis o frecuencia no estaba aprobada; en 592 (28,6%), había una indicación no aprobada para el tratamiento; en 158 (7,6%), el medicamento se administró a través de una vía no aprobada; en 154 (7,4%) el fármaco no estaba aprobado para el peso o la edad; y en 74 (3,5%) se administró un fármaco sin licencia. Los casos restantes tuvieron combinaciones de razones.

Entre julio de 2009 y enero de 2010, **Ballard**⁹² llevó a cabo un estudio que tenía como objetivo investigar la prevalencia de la prescripción FFT en la sala de pediatría general de un importante hospital universitario en Tasmania, Australia. Se estudiaron de forma retrospectiva los listados de tratamiento y las historias clínicas de dos grupos de 150 pacientes pediátricos consecutivos, ingresados con 6 meses de diferencia en julio de 2009 y enero de 2010. Los pacientes debían pasar al menos una noche en el hospital y ser menores de 12 años. Cada medicamento prescrito se comparó con la información del producto aprobado para determinar si el uso era FFT. También se registraron el consentimiento informado y las reacciones adversas a los medicamentos. Se prescribió a 300 pacientes un total de 887 medicamentos. De éstos, el 31,8% eran FFT y el 57,3% de los niños recibió al menos un medicamento FFT. No hubo variación estacional significativa en las características o prescripciones de los pacientes. Los fármacos fueron más comúnmente FFT debido a su dosis o frecuencia de administración. De los 106 medicamentos diferentes que se utilizaron, 51 estuvieron prescritos FFT en, por lo menos, una ocasión, y 30 fármacos se utilizaron FFT en más del 75% de las ocasiones. Los fármacos más comúnmente utilizados FFT fueron oxicodona, salbutamol y paracetamol. No se encontraron registros de consentimiento

informado, y dos de cada cinco registraron reacciones adversas asociadas con el uso FFT.

ISRAEL

Entre noviembre y diciembre de 2008, **Gavrilov**⁹³ realizó un análisis retrospectivo con el objetivo de determinar la extensión del uso sin licencia y FFT en una unidad pediátrica ambulatoria general de un hospital general de Israel. Se analizaron las historias clínicas de 132 niños ambulatorios tratados en el Centro Médico Soroka, en Beer Sheva, entre noviembre y diciembre de 1998. Las edades de los niños oscilaron entre 1 mes y 18 años (media \pm desviación estándar de 50 ± 58 meses). De las 222 recetas prescritas a estos niños, un tercio fueron sin licencia (8%) o FFT (26%). En la mayoría de los casos, las razones de considerarse la prescripción como FFT fueron diferente edad y dosis. Los 18 casos de uso sin licencia se debieron a modificaciones de medicamentos autorizados (comprimidos triturados para preparar suspensiones). En total, el 42% de los niños recibieron medicamentos que estaban FFT y / o sin licencia.

En 2000, **Lifshitz**⁹⁴ estudió el grado de uso de los medicamentos utilizados como antídotos sin licencia y FFT recomendados por el Programa Internacional sobre Seguridad Química (IPCS) para niños. Se consideraron 77 antídotos de la "Lista IPCS" de antídotos y otros agentes útiles en el tratamiento de la intoxicación humana (versión de 1996). Se utilizaron como fuentes de referencia primarias el "Physicians Desk Reference" (PDR) y las fichas técnicas. Sólo 31 (40,3%) de los 77 antídotos recomendados tenían licencia para uso en niños. Los 46 restantes (59,7%) eran FFT (32; 41,5%) o sin licencia (14; 18,2%). Cinco antídotos eran FFT por dos razones; por tanto, el número total de usos FFT (37) es mayor que el número de fármacos (32). La edad inapropiada fue la razón principal para su uso fuera de las estipulaciones de la licencia del producto (24 de 77 antídotos o 31,2%), mientras que la

indicación y la vía de administración diferente se dieron en 11 (14,3%) y 2 (2,6%) antídotos, respectivamente.

PALESTINA

En 2011, **Khdour**⁹⁵ publicó un estudio cuyo objetivo fue determinar el grado y naturaleza de los patrones de prescripción sin licencia y fuera de ficha técnica en los niños hospitalizados en Palestina. El estudio se llevó a cabo en cuatro salas pediátricas de dos hospitales del sistema de salud público en Palestina. Se realizó prospectivamente un registro de los medicamentos que se administraron a los bebés y a los niños menores de 18 años durante un período de cinco semanas. El estado de los fármacos se determinó de acuerdo con lista palestina de productos registrados y el “Physicians Desk Reference (PDR)”. En total, 917 medicamentos fueron administrados a 387 niños. De todas las prescripciones de medicamentos, 528 (57,5%) fueron con licencia e indicación para su uso en niños; 65 (7,1%) fueron sin licencia; y 324 (35,3%) fueron utilizados fuera de ficha técnica. De todos los niños, el 49,6% recibieron prescripciones FFT, el 10,1% recibieron medicamentos sin licencia y el 8,2% recibieron ambos. El 72% de los medicamentos FFT y el 66% de los medicamentos sin licencia fueron prescritos para niños menores de 2 años. El análisis multivariante mostró que los pacientes que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal y lactantes (edad 0-1 años) fueron más propensos a recibir un mayor número de medicamentos FFT o sin licencia (OR 1,80; IC95% de 1,03 a 3,59 y OR 1,99; IC95% de 0,88 a 3,73, respectivamente).

INDONESIA

En 2015 se publicó un trabajo realizado por **Abdulah**⁹⁶ cuyo objetivo fue investigar la práctica de prescripción FFT para pacientes pediátricos en la ciudad de Bandung, Indonesia. Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó 4936 prescripciones realizadas por los pediatras para pacientes de 0 a 5 años de edad, en 14 farmacias comunitarias

seleccionadas en 2012 y se analizó la utilización FFT. De las recetas totales, el 18,6% contenía al menos un fármaco FFT. Además, el 7% de los 16.516 medicamentos prescritos fueron clasificados como FFT. De todos los medicamentos prescritos, la doxiciclina y domperidona fueron los más prescritos para indicaciones no aprobadas.

INDIA

En 2008, **Jain**⁹⁷ realizó un estudio para determinar la extensión y naturaleza del uso de fármacos fuera de ficha técnica en los niños ingresados en una sala general pediátrica en un hospital terciario. Se incluyeron prospectivamente en el estudio 600 pacientes consecutivos de entre un mes y 12 años ingresados en las salas generales de un centro hospitalario de Mumbai durante un período de dos meses. Se utilizó el Formulario Nacional Británico [BNF] versión 2005, para determinar si el uso de fármacos era FFT. El uso FFT se clasificó como: administración de una menor / mayor dosis, administración a una frecuencia superior / inferior a la indicada, la administración en indicaciones no descritas, administración de un fármaco sin licencia para su uso en este grupo de edad y/o el uso de vías alternativas de administración. Se analizaron 2000 prescripciones recibidas de 600 pacientes (H:M = 1,47:1). 1045 (50,62%) fueron prescripciones FFT. La tasa de uso de fármacos FFT fue $1,74 \pm 1,56$ por paciente. El porcentaje máximo de fármacos FFT se dio en lactantes (2,33 / paciente). La alteración de la dosis fue, con mucho, la razón más común para el uso FFT, seguido de la edad y la indicación. Furosemida (iv), diazepam (iv), cefotaxima (iv), etambutol (oral) y prednisolona (oral) fueron los cinco medicamentos FFT utilizados más comúnmente en la población estudiada.

MALASIA

En 2013, **Lee**⁹⁸ publicó el primer trabajo de este tipo en Malasia, con el objetivo de determinar la extensión de los usos FFT y sin licencia en

los niños hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos de un hospital universitario de tercer nivel. Fue un estudio exploratorio prospectivo, observacional que se llevó a cabo sobre los medicamentos prescritos a los niños admitidos en las 3 unidades de cuidados intensivos del Hospital de la Universidad Kebangsaan de Malasia. Fueron ingresados 194 pacientes, 168 de los cuales recibieron uno o más fármacos. De 1.295 prescripciones, 353 (27,3%) fueron sin licencia y 442 (34,1%) fueron para uso FFT. El 44% de los pacientes recibió al menos un medicamento para uso sin licencia y el 82,1% recibió al menos un medicamento FFT. Los recién nacidos prematuros, los niños de edades comprendidas entre 28 días y 23 meses, los pacientes con estancias en el hospital de más de 2 semanas, y los que recibieron un alto número de tratamientos fueron más propensos a recibir medicamentos para su uso sin licencia. Los recién nacidos a término y los pacientes prescritos con alto número de tratamientos prescritos tuvieron más riesgo de recibir medicamentos para uso FFT.

ESTUDIOS MULTINACIONALES EN PEDIATRÍA.

En 2010, se llevó a cabo un estudio publicado por **Porta**⁹⁹ en el que participaron unidades de cuidados intensivos neonatales y otras unidades pediátricas de tres países europeos: Reino Unido, Italia y Grecia. El objetivo de este estudio fue evaluar el **uso de antibióticos FFT**. El mismo investigador recogió los datos relativos a todos los pacientes ingresados en los centros participantes durante un período de 2 semanas entre febrero y mayo de 2009. Los datos fueron: edad, fecha de nacimiento, peso, antecedentes de interés médico y diagnóstico, junto con los detalles de todos los antibióticos prescritos (compuesto, vía de administración, dosis, e indicación para su uso). En el estudio participaron 616 niños (110 de la UCI-Neonatal: 62 en el Reino Unido, 38 en Italia y 10 en Grecia; 506 ingresados en las salas de pediatría generales: 265 en el Reino Unido, 94 en Italia y 147 en Grecia). Un total de 1244 prescripciones de antibióticos fueron emitidos (290 en UCI-

Neonatal y 954 en las salas de pediatría). Los resultados mostraron que el uso FFT de antibióticos era muy común entre los pacientes pediátricos de Europa, con ligeras diferencias, pero a veces significativas, entre países. Sin embargo, este uso se refiere casi exclusivamente a dosis e indicaciones, y rara vez a la edad. Los únicos antibióticos en los que se encontró información acerca de su uso FFT de una manera relacionada con la edad en la práctica clínica pediátrica fueron meropenem para los recién nacidos y quinolonas o linezolid para niños mayores, que representan prioridades para futuros estudios.

REVISIONES EN PEDIATRÍA

Se dispone de múltiples revisiones, algunas de ellas sistemáticas, en las que se revisa el uso fuera de ficha técnica en niños hospitalizados^{100,101,102,103,104}. Aunque estas revisiones recogen estudios muy heterogéneos en cuanto al diseño y la población, todas ellas coinciden en el amplio uso de los medicamentos en condiciones FFT, con tasas entre el 12,2% y el 70,6% de todos los medicamentos prescritos en niños y con porcentajes desde el 42 hasta el 100% de niños que reciben al menos un tratamiento FFT, siendo los recién nacidos la población que más los recibe. La dosis fuera de ficha técnica es, en general, la razón principal para considerar estos medicamentos como FFT (7,1 a 73,1%). En alguna de estas revisiones también se aborda el tema de la seguridad, recogándose tasas de efectos adversos producidos por fármacos administrados FFT en el 23-60% de las prescripciones¹⁰⁵.

1.4.2. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica en Oncología.

En 2015, dos grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), el grupo **GEDEFO** (Grupo de Farmacia Oncológica) y el grupo **GENESIS** (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) realizaron un estudio con objeto de identificar mediante una encuesta los tratamientos fuera de la ficha técnica (FFT) que más frecuentemente se utilizan en el área de onco-hematología y conocer los procedimientos y criterios que se han establecido para autorizar estos tratamientos¹⁰⁶. Para ello, se diseñó una encuesta con cuatro secciones: 1) datos demográficos y de actividad del hospital, 2) procedimiento de utilización de medicamentos FFT, 3) criterios de aprobación y 4) tratamientos oncológicos FFT tramitados durante el año anterior. Se encontró que en el 42,1% de los centros la proporción en la que es necesaria autorización previa a la dispensación es mayor del 80%. El factor más importante que influye en el circuito de autorización - dispensación de estos fármacos es la evidencia disponible. El procedimiento de autorización más habitual es la autorización de la dirección del hospital previo informe del servicio de farmacia. En un 55,3% de los hospitales se han establecido criterios específicos del paciente que ayudan a la toma de decisiones, junto con los aspectos de eficacia y seguridad de los fármacos en la indicación solicitada. En la mayoría de los centros se acepta un menor nivel de evidencia en el caso de que no existan alternativas terapéuticas, así como en los tumores de baja prevalencia. La mayor parte de los centros no tienen claramente establecido un criterio de eficacia para considerar un beneficio como clínicamente relevante, y tampoco el umbral coste-eficacia para aprobar un FFT. Este estudio concluyó que existe una gran variabilidad en el procedimiento de utilización de los FFT y en los criterios que se utilizan para su aprobación.

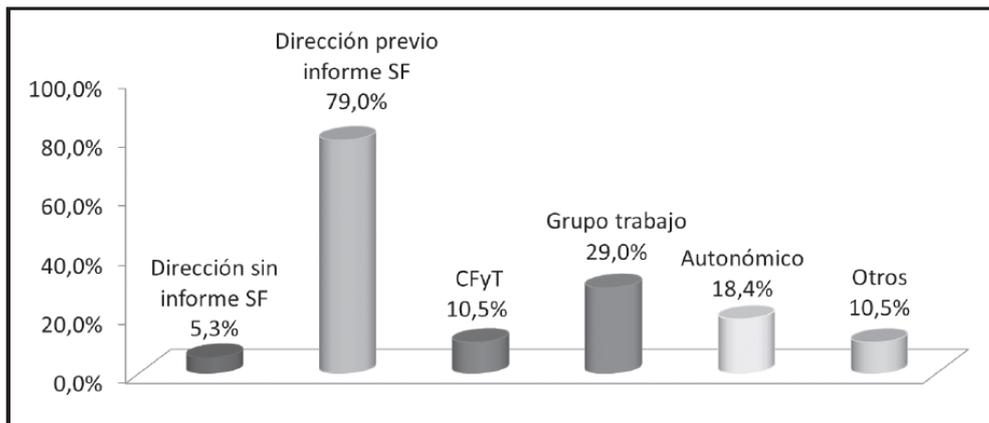


Figura 14. Procedimientos de autorización de los fármacos FFT en España según encuesta GEDEFO-GENESIS 2015.

Anteriormente, en 2010, el **Hospital Universitari Son Dureta**¹⁰⁷ realizó un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de determinar el porcentaje de fármacos y protocolos FFT utilizados por el Servicio de Oncología. El periodo de estudio fue de un mes (marzo de 2010), y se revisaron un total de 122 pacientes. Se prescribieron 126 nuevos tratamientos antineoplásicos en este periodo, correspondientes a 112 protocolos diferentes. De los 126 tratamientos analizados, 75 (60%) se usaron en condiciones FFT. De estos 75, 52% por indicación diferente a las de la ficha técnica, 84% con una posología diferente a la autorizada y 32% en una indicación y posología no aprobadas. De las 200 prescripciones de fármacos (32 principios activos diferentes), el 48,5% se utilizaron en condiciones FFT (el 41,3% por indicación, el 58,7% por posología y el 26,8% por ambos).

En un importante hospital chino, **Wang**¹⁰⁸ evaluó el uso FFT y el uso fuera de las directrices de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) de los fármacos antineoplásicos. Fueron seleccionados 1122 pacientes de julio a diciembre de 2011. En 798 de los 1122 pacientes (el 71,12%), los medicamentos fueron utilizados en condiciones FFT. En 317 de los 1122 pacientes (el 28,25%), los medicamentos fueron prescritos FFT y fuera de las directrices de la NCCN. Hubo 2591 órdenes médicas para 1122 pacientes. El 40,56% (1051/2591) de las órdenes

médicas estaban FFT; el 17,17% (445/2591) de las órdenes médicas estaban FFT y fuera de las directrices de la NCCN. De las 445 prescripciones FFT y fuera de las directrices de la NCCN, 399 (89,66%) eran indicaciones no aprobadas, 38 (8,54%) se prescribieron a concentración no aprobada del fármaco y 12 (2,70%) fueron prescritas por una vía de administración no autorizada. El porcentaje de fármacos FFT y fuera de las directrices de la NCCN utilizados en los hombres fue mayor que el de mujeres (21,92% frente a 11,39%, $p < 0,01$). En comparación con otras líneas de tratamiento, el porcentaje de medicamentos FFT y fuera de las directrices de la NCCN utilizado en adyuvancia postoperatoria fue más pequeño ($p < 0,01$) y el porcentaje en la tercera o mayor línea de tratamiento fue la más alto ($p < 0,01$). El cáncer de páncreas posee el mayor porcentaje (38,74%) de utilización FFT y fuera de las directrices de la NCCN entre todos los tipos de cáncer ($p < 0,01$).

Los **citostático orales** son cada vez más utilizados para el tratamiento del cáncer, pero la frecuencia de uso en condiciones fuera de ficha técnica no está bien descrita. Para estudiar este uso, **Kalis**¹⁰⁹ analizó retrospectivamente los datos de prescripción desde enero de 2011 a noviembre de 2013 del programa de quimioterapia oral del St. Lukes Mountain States Tumor Institute. El uso fue clasificado como dentro de ficha técnica si el sitio del cáncer, el escenario, y la línea de la terapia estaba dentro de la indicación aprobada por la FDA. Se clasificaron todos los demás usos como FFT. El uso no se evaluó en función de si se ajustaba o no a las recomendaciones de las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Se revisaron las 1206 primeras prescripciones de quimioterapia oral, en representación de 990 pacientes y 44 medicamentos. El uso dentro de ficha técnica fue del 71% y el uso FFT del 29%. El 88% de los usos FFT fueron apoyados por recomendaciones de las guías de la NCCN. El 3,3% de todas las prescripciones FFT analizadas no estaban soportadas por

recomendaciones de las guías de la NCCN. Las cinco quimioterapias orales más prescritas para usos FFT fueron capecitabina, temozolomida, lenalidomida, abiraterona, y everolimus.

Medication	Prescriptions				
	Total	Off Label		Off Label, Unsupported	
		No.	%	No.	%
Capecitabine	341	144	42	8	6
Temozolomide	107	47	44	2	4
Lenalidomide	103	35	34	1	3
Abiraterone	90	26	29	0	0
Erlotinib	69	9	13	6	67
Everolimus	55	10	18	4	40
Cyclophosphamide	50	6	12	2	33
Imatinib	35	2	6	1	50
Sunitinib	35	5	14	2	40
Melphalan	26	7	27	1	14
Enzalutamide	25	7	28	0	0
Sorafenib	25	4	16	0	0
Lapatinib	22	6	27	2	33
Vemurafenib	21	2	10	2	100
Pazopanib	20	2	10	0	0
Thalidomide	16	10	63	0	0
Methotrexate	15	1	7	1	100
Regorafenib	15	1	7	0	0
Pomalidomide	14	1	7	0	0
Etoposide	11	9	82	0	0
Mercaptopurine	8	1	13	1	100
Chlorambucil	7	1	14	0	0
Hydroxyurea	6	4	67	4	100
Topotecan	5	1	20	0	0
Eltrombopag	2	1	50	1	100
Thioguanine	2	2	100	2	100
Busulfan	1	1	100	1	100
Procarbazine	1	1	100	1	100
Vorinostat	1	1	100	1	100

Tabla 3. Tratamientos con citostáticos orales de enero 2011 a noviembre 2013 en el St. Lukes Mountain States Tumor Institute.

En un estudio realizado en Estados Unidos en 2010, y publicado por **Conti**¹¹⁰ en 2013, se examinó la prescripción de los medicamentos contra el cáncer comúnmente prescritos administrados por vía intravenosa que estaban protegidos por patentes. Los pacientes y datos se extrajeron de los sistemas de datos IntrinsicQ Intellidose data system®, un proveedor de software de farmacia. El uso fue clasificado como "en ficha técnica" si el sitio del cáncer, el estadio, y la línea de la terapia

tenían la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para esa indicación. Cualquier otro uso se consideró FFT. No se valoró si se ajustaba o no a las recomendaciones de las guías NCCN, base de las políticas de cobertura de las aseguradoras. Diez quimioterapias cumplieron los criterios de inclusión. El uso dentro de ficha técnica fue del 70%, y el uso FFT del 30%. El 14% de utilización se ajustaba a una indicación FFT apoyada por las guías NCCN, y el 10% de los FFT se asociaron a un sitio del cáncer aprobado por la FDA, pero un estadio y/o línea no apoyado por la NCCN. El gasto nacional total en estas quimioterapias ascendió a 12 mil millones de dólares (\$ 7.300 millones dentro de ficha técnica, \$ 2.000 millones FFT y apoyado por la NCCN y \$ 2.500 millones FFT y no soportado por la NCCN).

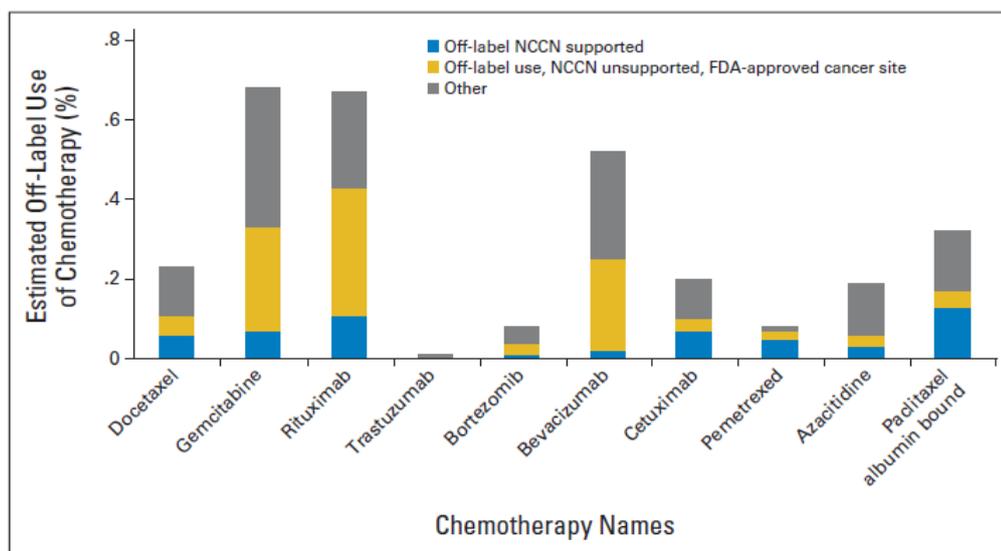


Figura 15. Uso FFT en EEUU de quimioterapia iv en 2010.

En 2015, **Hamel**¹¹¹ realizó un estudio para determinar el nivel de uso FFT en la terapia contra el cáncer en una población de pacientes con cáncer de mama y establecer si este uso estaba basada en la evidencia. Se realizó un estudio por muestreo de la base de datos Cerner® para todas las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama entre enero de 2000 y junio de 2009 que recibieron al menos una terapia contra el cáncer aprobada por la FDA durante el período de estudio. Los tratamientos se consideraron FFT, si las circunstancias de uso no

coincidían con la edad o diagnósticos médicos especificados en la ficha técnica del producto en el momento del estudio. El nivel de evidencia para el uso de estos fármacos en un entorno de cáncer de mama se evaluó a partir de ensayos aleatorios de fase III utilizando un enfoque escalonado. El estudio incluyó a 2.663 mujeres con una edad media de 59 años. Se registraron un total de 1.636 fármacos FFT, lo que representa el 13,0% de todos los tratamientos. De las 65 terapias contra el cáncer investigadas, 55,4% fueron prescritas FFT. Los fármacos de mayor uso FFT fueron, en orden descendente, vinorelbina, carboplatino, bevacizumab, leuprolide, doxorubicina liposomal y cisplatino. La mayoría de los usos fármacos FFT estaban basados en la evidencia y había más probabilidades de ser asociados con pacientes con cobertura de seguro privado, de menor edad, etnias que no sean de raza caucásica, centros de tratamiento más pequeños y con fármacos con indicaciones aprobadas limitadas que tienen un historial de mercado ya.

Category	Number off-label drugs (%) ¹	Off-label encounters (%) ²	Subcategories	Number Off-label drugs (%) ²	Off-label encounters (%) ²
Chemotherapies	24 (55.8%)	1153 (14.1%)	Topoisomerase inhibitor	4 (100%)	61 (27.9%)
			Alkylating agents	7 (58.3%)	485 (26.2%)
			Anti-metabolites	8 (61.5%)	103 (8.5%)
			Anti-tumor antibiotics	3 (37.5%)	75 (6.3%)
			Anti mitotics	2 (28.6%)	429 (11.6%)
			Targeted therapies	2 (50.0%)	11 (37.9%)
Other agents	12 (54.5%)	483 (8.4%)	Immunotherapies	5 (45.5%)	233 (8.2%)
			Hormone therapies	5 (62.5%)	239 (8.2%)

¹Expressed as a percentage of all drugs including those indicated for breast cancer in a given therapeutic category or subcategory.

²Expressed as a percentage of all encounters including those indicated for breast cancer in a given therapeutic category or subcategory.

Tabla 4. Tratamientos con citostáticos según categoría. Hamel, 2015.

En 2009, **Roila**¹¹² realizó un estudio con el objetivo de describir la incidencia y las características de las prescripciones FFT de antineoplásicos en Italia. Los pacientes sometidos a quimioterapia en 15 centros oncológicos italianos fueron evaluados dos días no consecutivos aleatorios de dos semanas en mayo de 2006. El estudio incluyó a 644 pacientes que recibieron 1.053 medicamentos. En general, 199 de 1053 (18,9%) fueron prescripciones FFT. En 92 de 199 casos (46,2%), se

utilizaron los medicamentos para una neoplasia para la que no habían sido aprobados, pero había evidencia científica (uno o más ensayos clínicos aleatorios o más estudios de fase II publicados en importantes revistas de oncología) que justificaba la prescripción. En 27 casos (13,6%), los medicamentos fueron prescritos para una neoplasia poco frecuente (cisplatino y gemcitabina en el mesotelioma). En 20/21 casos (10,1%/10,5%), los fármacos se utilizaron en asociación/solo en contraste con el uso aprobado (capecitabina en asociación en el cáncer colorrectal). En 28/11 casos (14,0%/5,6%), los medicamentos fueron utilizados en líneas de quimioterapia posterior / anterior que la aprobada.

En 2009, **Abernethy**¹¹³ publicó una revisión que tenía como objetivo evaluar si los compendios disponibles proporcionaban la información oportuna para la prescripción FFT en oncología. Se revisaron 6 compendios, se realizaron búsquedas en MEDLINE, el Registro Cochrane de ensayos clínicos de 2006 a 2008, y de los resúmenes de las reuniones anuales de 2004 a 2007 de la American Society of Clinical of Oncology (ASCO). Se encontró información de literatura relacionada con indicaciones no aprobadas de 14 medicamentos contra el cáncer en 2006, y literatura actualizada en relación con una indicación FFT entre 2006 y 2008. Los compendios hablaban poco de la evidencia disponible. Cuando lo hacían, diferían entre ellos en la evidencia citada, terminología, detalle, presentación y referencias. Para las 14 indicaciones no aprobadas estudiadas, los compendios diferían en las indicaciones incluidas y cómo se recomendaban agentes particulares para tipos particulares de cáncer. Las conclusiones extraídas de esta revisión son que los oncólogos confían en los compendios para acceder a la evidencia y a la información de reembolso para las indicaciones no aprobadas y estos compendios actuales carecen de transparencia, citan poca evidencia actualizada, y hay una falta de métodos sistemáticos para revisar o actualizar las evidencias.

Introducción

Agent and Cancer Combination	American Hospital Formulary Service Drug Information	Clinical Pharmacology	DRUGDEX	Drug Facts and Comparisons	National Comprehensive Cancer Network Drugs and Biologics Compendium	Compendia That Included This Indication, n
Bevacizumab for breast cancer	No	No (Yes)*	Yes	No	Yes	2 (3)*
Bevacizumab for lung cancer	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Oxaliplatin for breast cancer	No	Yes	Yes	No	No	2
Oxaliplatin for lung cancer	No	No	Yes	No	No	1
Irinotecan for breast cancer	No	No	Yes	No	No	1
Docetaxel for esophageal cancer	No	No	Yes	Yes	Yes	3
Docetaxel for gastric cancer	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Docetaxel for ovarian cancer	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Gemcitabine for biliary tract cancer	No	No	Yes	Yes	Yes	3
Gemcitabine for bladder cancer	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Gemcitabine for ovary cancer	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Rituximab for chronic lymphocytic leukemia	No	Yes	Yes	No	Yes	3
Erlotinib for head and neck cancer	No	Yes	Yes	Yes	No	3
Erlotinib for pancreatic cancer	No	Yes	Yes	No	No†	2
Indications discussed in each compendium, n	2	9 (10)*	14	8	9	-

* Indicates a change between the 2006 and 2008 reviews.

† A trial is discussed.

Tabla 5. Indicaciones no aprobadas en los compendios revisados. Abernethy, 2009.

En 2008, **Leveque**¹¹⁴ publicó una carta recordando la problemática de la prescripción FFT en oncología mediante ejemplos de prescripción de este tipo, realizando una pequeña revisión de diferentes estudios de prevalencia disponibles entonces acerca del uso FFT en oncología.

Tipo o subtipo de cáncer	El oxaliplatino está aprobado para el cáncer colorrectal, pero se utiliza en el cáncer de mama. El trastuzumab en cáncer de mama se usa en HER2 negativo en lugar de en HER2 positivo. La doxorubicina liposomal está aprobado para el cáncer de mama metastásico en pacientes con un aumento del riesgo cardiovascular pero se utiliza en pacientes sin este riesgo.
Dosis	Alta dosis de carboplatino en quimioterapias intensivas en lugar de la dosis aprobada.
Expresión de la dosificación	Dosis fija de trastuzumab en lugar de ajustada por peso corporal.
Asociación de un fármaco aprobado como monoterapia	Raltitrexed combinado con irinotecán en el cáncer colorrectal metastásico. Trastuzumab con quimioterapia en el cáncer de mama metastásico previamente tratado.
Fármacos aprobados en combinación, pero dados como agente único	Bevacizumab administrado para el cáncer colorrectal metastásico.
Tipo de asociación	Trastuzumab se administra con vinorelbina en lugar de paclitaxel o docetaxel en cáncer de mama metastásico no tratados previamente.
Horario de la administración	Paclitaxel y docetaxel semanal en lugar de cada 3 semanas.
Duración del tratamiento	Trastuzumab dado más allá de la progresión del cáncer de mama metastásico.
Vía de administración	Inyección intraperitoneal de cisplatino en lugar de intravenosa. Administración subcutánea de alemtuzumab en lugar de intravenosa.
Edad	Uso de medicamentos para adultos aprobados en niños.
Línea de tratamiento	Panitumumab en primera línea de cáncer colorrectal metastásico en lugar de en previamente tratados.
Curso de la enfermedad	Irinotecán en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon en lugar de en avanzado o metastásico.

Tabla 6. Ejemplos de tratamientos FFT en oncología. Leveque, 2008.

	Types of cancer examined	Country	Study year	Duration of study	Mode of assessment	Setting	Number of prescriptions	Category of off-label use investigated	Frequency (%) of off-label use
Adult (n=2018)	All	USA	1990	..	Questionnaire to oncologists	..	5000	Indication	33.2
Children (n=51)	Paediatric tumours, mainly acute leukaemia	UK	..	4 weeks	Prescriptions analysis	Hospital	240	Indication, dose, route, age	13.3
Children (n=57)	Paediatric tumours, mainly acute leukaemia	France	..	4 weeks	Prescriptions analysis	Hospital	..	Indication, age	30
Adult (n=130)	..	Australia	2001	1 day	Prescriptions analysis	Hospital	47	Indication, dose	30
Adult (n=1206)	All except lung and head and neck	France	2002	1 year	Prescriptions analysis	Hospital	6168	Type of cancer, course of disease	6.7

Tabla 7. Experiencias de uso FFT en oncología publicadas previamente y recopiladas por Leveque en 2008.

En 2012, **Mellor**²³ evaluó todos los protocolos de quimioterapia aprobados para su uso en un centro oncológico australiano para determinar si los medicamentos estaban prescritos FFT. Posteriormente se evaluó la financiación para cada protocolo. Se identificaron un total de 448 protocolos que contenían 82 medicamentos diferentes para tratar 15 grupos tumorales. En total, 189 (42,2%) de los protocolos estaban FFT, y tres (0,7%) no estaban aprobados. De los 189 protocolos FFT, 132 (69,9%) eran tratamientos basados en las guías de práctica clínica establecidas por la evidencia, y 39 (20,6%) se basaron en datos de ensayos clínicos fase II o III. Los autores concluyeron que más del 90% de los protocolos de FFT son compatibles con el tratamiento establecido en las guías o publicado por investigaciones de expertos, a pesar de que los medicamentos no están aprobados para ese uso particular. Sin embargo, estos protocolos FFT no son financiados; esto se traduce en una marcada desigualdad en el acceso adecuado a medicamentos para el cáncer en Australia.

Tumour group	Total no. protocols	No. off-label protocols (%)	No. off-label protocols based on established treatment guidelines (%)	Total no. off-label protocols based on primary research reports (Phase III or lower) (%)	No. off-label protocols with no evidence for their indication (%)
Breast	68	10 (14.7)	10 (100)	0 (0)	0 (0)
CNS	15	11 (66.7)	7 (63.6)	4 (36.4)	0 (0)
Genitourinary	22	8 (36.4)	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0)
GI	60	32 (53.3)	23 (71.9)	3 (9.4)	6 (18.7)
Gynaecological	31	16 (51.6)	11 (68.8)	2 (12.5)	3 (18.7)
Head and neck	32	25 (78.1)	24 (96)	1 (4)	0 (0)
Leukaemia	35	5 (14.3)	4 (80)	1 (20)	0 (0)
Lung	25	15 (60)	14 (93.3)	1 (6.7)	0 (0)
Lymphoma	74	20 (27)	12 (60)	5 (25)	3 (15)
Mobilisation	2	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Myeloma	18	7 (38.9)	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)
Other	2	1 (50)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Sarcoma	26	14 (53.9)	8 (57.1)	6 (42.9)	0 (0)
Skin	19	12 (63.2)	7 (58.4)	1 (8.3)	4 (33.3)
Transplants	19	11 (57.9)	1 (9.1)	10 (90.1)	0 (0)
Total	448	189 (42.2)	132 (69.9)	39 (20.6)	18 (9.5)

Tabla 8. Protocolos FFT según tipo de tumor y grado de evidencia. Mellor, 2012.

El objetivo de un estudio publicado por **Pool**¹¹⁵ en 2004 fue cuantificar la prescripción FFT en la población oncológica hospitalizada en Australia. El estudio se realizó en el Peter MacCallum Cancer Centre. En un solo día se revisó prospectivamente la medicación de todos los pacientes hospitalizados. Se evaluó la indicación de prescripción de cada fármaco y se comparó con la ficha técnica aprobada en Australia. Se clasificaron las prescripciones como: con indicación, fuera de ficha técnica, y no aprobadas en Australia. Se revisaron los tratamientos de 130 pacientes. Hubo 1351 prescripciones. En 293 (22%) de las prescripciones el fármaco fue bien FFT (242, 18%) o fármaco no aprobado en Australia (51, 4%). Entre los 130 pacientes, 110 (85%) recibieron al menos un medicamento prescrito FFT, o que no estaba aprobado en Australia. La dosificación FFT fue la razón más frecuente para que un medicamento estuviera FFT (139, 10% del total de prescripciones). El uso para una indicación no aprobada fue la razón más frecuente para que se considerara FFT, y se dio en 118 prescripciones (9%), mientras que la utilización por una vía de administración no aprobada ocurrió en 38 prescripciones (3%).

Peppercorn¹¹⁶ evaluó en 2008 las prácticas y actitudes de los oncólogos de los Estados Unidos en relación con la práctica controvertida de prescripción FFT. Se envió una encuesta anónima a una muestra aleatoria de médicos oncólogos estadounidenses para evaluar la frecuencia y prevalencia de prescripciones fuera de protocolos y se evaluó la correlación entre los factores demográficos, actitudes y prácticas. Ciento cuarenta y seis (31%) de 471 oncólogos respondieron. El 93% indicó que alguna vez se había planteado y el 81% alguna vez había prescrito protocolos FFT. Aunque el 61% de los oncólogos cree que los pacientes no deben ser alentados a recibir protocolos FFT, sólo el 31% consideró que no deberían estar disponibles. Hubo falta de consenso sobre el acceso a

los protocolos FFT en escenarios basados en ensayos abiertos en el momento de la encuesta, como el trastuzumab adyuvante, (el 41% lo proporcionaría y el 59% no lo haría).

1.4.3. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica en Psiquiatría.

El objetivo fue de un estudio publicado por **Kharadi**¹¹⁷ en 2015 fue evaluar el uso FFT de medicamentos en el Departamento de Pacientes Externos de Psiquiatría de un hospital terciario. Para ello, se llevó a cabo un estudio transversal prospectivo de un año de duración, en los pacientes ambulatorios que asistieron a esta consulta. Se registraron los datos demográficos, la historia clínica y la prescripción completa que fueron analizadas para el uso FFT de acuerdo con Formulario Nacional Británico de 2011. Un total de 250 pacientes fueron incluidos, con una edad media $40,36 \pm 12,3$ años. En la mayor parte, el diagnóstico común fue importante trastorno depresivo [101 (40,4%)]. Un total de 980 medicamentos (media $3,68 \pm 1,42$) fueron prescritos de los cuales 387 (39,5%) estaban FFT. De 250 pacientes, 198 (79,2%) recibieron al menos un fármaco no aprobado. Los agentes psicofarmacológicos utilizados con mayor frecuencia FFT fueron clonazepam 31 (12,4%), lorazepam 30 (12%), y trihexifenidilo 25 (10%). La prevalencia de uso FFT de estos tres fármacos fue significativamente mayor que la del resto de medicamentos FFT ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$ y $p < 0,0001$, respectivamente). Indicación inapropiada fue la categoría más común de uso FFT. Hubo correlación positiva y significativa entre la prescripción FFT y el número de medicamentos prescritos ($r = 0,722$, $p \leq 0,000$). La prescripción FFT fue estadística y significativamente mayor en el grupo de edad 21-40 años, pero sin observarse diferencias en cualquier condición de comorbilidad o entre cualquier trastorno psiquiátrico.

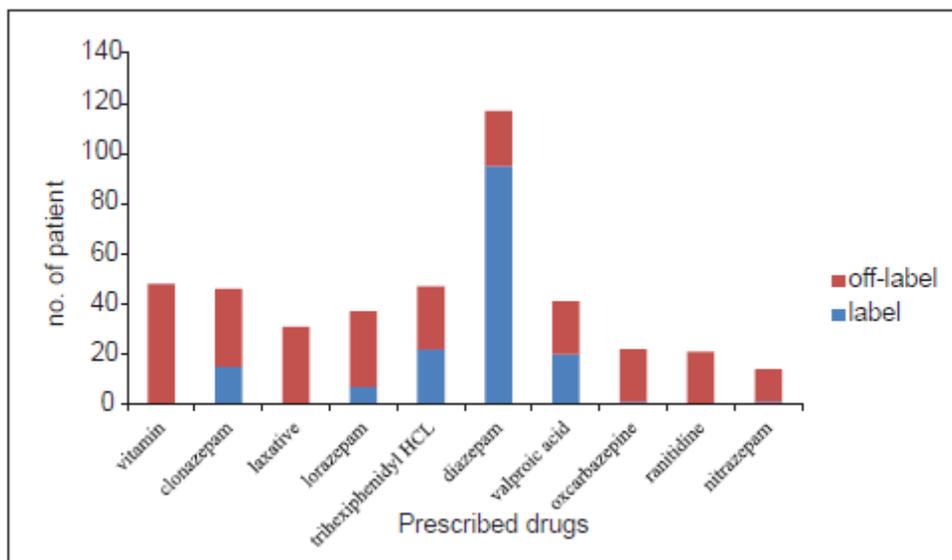


Figura 16. Fármacos psiquiátricos más prescritos durante el estudio de Kharadi, 2015.

En 2011 **Maglione**¹¹⁸ realizó una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los fármacos antipsicóticos atípicos para su uso en condiciones carentes de aprobación de la FDA. Se realizaron búsquedas en PubMed, Embase, PsycINFO, CINAHL, Cochrane DARE, y Cochrane CENTRAL desde su inicio hasta mayo de 2011. Se incluyeron los ensayos controlados que compararon un antipsicótico atípico (risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, asenapina, iloperidona, paliperidona) con placebo, otro fármaco antipsicótico atípico, u otro tratamiento farmacológico, para las condiciones FFT de trastorno de ansiedad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, demencia y agitación severa geriátrica, trastorno depresivo mayor, trastornos alimentarios, insomnio, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de la personalidad, abuso de sustancias, y el síndrome de Tourette. Se incluyeron los estudios observacionales con tamaños de muestra mayores de 1.000 para evaluar los eventos adversos raros. Ciento setenta ensayos aportaron datos de eficacia. La revisión concluyó que beneficios y perjuicios varían entre los antipsicóticos atípicos en su uso

FFT. Para los síntomas asociados con la demencia en pacientes de edad avanzada, se observaron beneficios pequeños pero estadísticamente significativos para aripiprazol, olanzapina y risperidona. La quetiapina se asoció con beneficios en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, y la risperidona se asoció con beneficios en el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo. Sin embargo, los eventos adversos fueron frecuentes.

Alexander¹¹⁹, en 2010 publicó un estudio para describir el incremento de uso de antipsicóticos FFT en los Estados Unidos entre 1995 y 2008. El resultado primario fue el volumen de visitas específicas donde se prescribieron los antipsicóticos (visitas de tratamiento). También se cuantificó su uso fuera de indicación aprobada por la FDA y el uso cuando los datos recopilados sugieren una base de evidencia incierta. Durante este periodo, el uso de antipsicóticos aumentó de 6,2 millones de visitas de tratamiento (IC95% de 5,4 a 7,0) en 1995 a 16,7 millones de visitas (IC95% de 15,5 a 18,2) en 2006, luego disminuyó a 14,3 millones visitas (IC95% de 13,0 a 15,6) en 2008. En general, el uso de antipsicóticos para indicaciones sin la aprobación de la FDA aumentó de 4,4 millones de visitas en 1995 a 9,0 millones en 2008. El costo estimado asociado con al uso FFT en el 2008 fue de seis mil millones de dólares. El uso atípico ha crecido mucho más allá de la sustitución de los agentes típicos que ahora se utilizan con poca frecuencia. Los autores concluyeron que los antipsicóticos son cada vez más utilizados para las condiciones en que la aprobación de la FDA y la evidencia clínica asociada es menos segura. A pesar del valor de la innovación, los beneficios de ampliar el uso de antipsicóticos atípicos debe ser sopesado con su costo, situación reglamentaria, y la naturaleza incompleta de la evidencia disponible.

Para determinar la prevalencia y los factores asociados con el uso FFT de antidepresivos, anticonvulsivos y medicamentos antipsicóticos. **Chen**¹²⁰ publicó en 2006 un análisis retrospectivo de los pacientes de

Georgia atendidos por el Medicaid. Se identificaron los pacientes a los que se les prescribieron antidepresivos, anticonvulsivantes, o medicamentos antipsicóticos. Se utilizó un análisis de regresión logística para identificar los factores asociados con el uso fuera de ficha técnica. Recibieron al menos uno de estos medicamentos off-label en 2001: 46.976 pacientes (75,42%), antidepresivos; 38.497 pacientes (80,12%), anticonvulsivantes y 21.252 pacientes (63,62%), antipsicóticos. La probabilidad de recibir medicamentos FFT aumentó notablemente con la edad avanzada (≥ 65 frente a < 65 años): antidepresivos, OR = 5,15; IC95% de 4,76 a 5,56; anticonvulsivantes: OR = 4,54; IC95% de 4,16 a 4,96; antipsicóticos: OR = 5,21, IC95% de 4,82 a 5,63). Aunque la prescripción de nuevos anticonvulsivantes comercializados después de 1993 fue el predictor más fuerte de recibir medicamentos anticonvulsivos FFT (OR = 7,63; IC95% de 7,07 a 8,23), la exposición a nuevos antidepresivos y antipsicóticos no confirió una mayor probabilidad de recibir medicamentos FFT (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina frente a antidepresivos tricíclicos: OR = 0,43; IC95% de 0,40 a 0,45; atípicos frente a los antipsicóticos convencionales: OR = 0,76; IC95% de 0,72 a 0,80).

En 2007, **Volkers**¹²¹ realizó un estudio para analizar el uso de antidepresivos en niños y adolescentes en Holanda en la práctica general entre 2001 y 2005 y para determinar el grado de prescripción FFT. Se seleccionaron niños y niñas de 0 a 17 años (n=83.442 en 2001; n=62.969 en 2005) y se identificaron los que tenían antidepresivos prescritos (grupo terapéutico N06A). Se compararon la prevalencia de uso, las indicaciones y el porcentaje de prescripciones FFT entre 2001 y 2005. La prevalencia de prescripción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) disminuyó de 1,2 a 1,1 por cada 1000 niños y adolescentes entre 2001 y 2005. El uso de los antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos también disminuyó (de 0,8 a 0,7 y de 0,3 a 0,2, respectivamente). Los antidepresivos tricíclicos se prescribieron a

menudo para la enuresis nocturna, pero en pacientes de edad 12-17 años la hiperactividad fue la principal indicación en ambos años. Se continuó prescribiendo ISRS para la depresión (aproximadamente la mitad de las prescripciones) después de las advertencias de seguridad aparecidas, mientras que la prescripción de venlafaxina para la depresión disminuyó en favor de la ansiedad. La prescripción FFT de los ISRS aumentó de 16,7% a 34,4% y la de venlafaxina de 22,2% a 58,3%. Todas las prescripciones de ISRS y de venlafaxina fueron sin indicación para la edad.

	2001			2005		
	N prescriptions (%)	N patients (%)	Mean number prescriptions (SD)	N prescriptions (%)	N patients (%)	Mean number prescriptions (SD)
Antidepressants						
Boys	301 (41.1)	89 (45.9)	3.4 (2.6)	133 (29.0)	42 (33.9)	3.2 (2.5)
Girls	431 (58.9)	105 (54.1)	4.1 (3.5)	325 (71.0)	82 (66.1)	4.0 (3.5)
Age group (years)						
0-5	6 (0.8)	4 (2.1)	1.5 (1.0)	4 (0.8)	3 (2.4)	1.3 (0.6)
6-11	118 (16.1)	36 (18.5)	3.3 (2.6)	74 (16.2)	25 (20.2)	3.0 (2.5)
12-17	608 (83.1)	154 (79.4)	4.0 (3.3)	380 (83.0)	96 (77.4)	4.0 (3.4)
Total group	732	194	3.8 (3.1)	458	124	3.7 (3.2)

Tabla 9. Uso de antidepresivos en Holanda en niños y adolescentes según sexo y edad (2001-2005).

En 2008, **Winterfeld**¹²² realizó un estudio con el objetivo de investigar el uso de medicamentos psicotrópicos en niños y adolescentes hospitalizados en un hospital psiquiátrico francés. Se realizó un análisis prospectivo durante 3 meses de las prescripciones de medicamentos psicotrópicos de todos los pacientes hospitalizados en dos unidades de hospitalización psiquiátrica aguda de un hospital pediátrico universitario de París. El grupo de estudio consistió en 187 pacientes y se caracterizó la edad, sexo, hospitalización psiquiátrica previa y el diagnóstico DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Todas las prescripciones fueron evaluadas para su uso fuera de ficha técnica. Se definieron como: el uso de una dosis o esquema de dosis diferente, el uso para una indicación no incluida en la ficha técnica o aprobada sólo para adultos, uso de fármacos fuera del rango de edad de la licencia del producto, el uso de medicamentos para los que no había información

pediátrica disponible, utilización cuando el producto estaba contraindicado, el uso de preparados farmacéuticos que fueron fabricados por la farmacia del hospital, el uso de fármacos con licencia que se redosificaron en la farmacia del hospital y el uso de nuevos fármacos disponibles bajo una licencia de fabricación especial. Cada prescripción se comparó con los datos disponibles en el Formulario Nacional Francés. En general, el 46% de los pacientes recibieron al menos una dosis de medicación psicotrópica. Los fármacos antipsicóticos fueron los medicamentos prescritos con mayor frecuencia (44%), independientemente del diagnóstico. El 90% de los pacientes que recibieron antipsicóticos no tenían psicosis. El 69% de las 421 prescripciones fueron para usos FFT. La distribución porcentual de las prescripciones FFT según la clase de medicación fue la siguiente: fármacos antiparkinsonianos, 91%; fármacos antipsicóticos, 90%; antidepresivos, 89%; antiepilépticos, 89%; ansiolíticos, 28% y estimulantes, 26%.

Un año después, el mismo autor, **Winterfeld**¹²³, publicó los resultados del estudio con una duración de 6 meses. En total hubo 1629 prescripciones para 472 pacientes. El 68% de todas las prescripciones fueron para usos FFT: indicación no incluida en la ficha técnica o aprobada sólo para adultos en el 40%, sin información pediátrica disponible en el 37%, diferentes dosis o esquema de dosis en el 7%, medicamentos autorizados que fueron modificados por la farmacia del hospital en el 5%, administración a niños fuera del rango de edad de la licencia del producto en 4%, y preparaciones de fármacos que fueron fabricados por la farmacia del hospital en el 4%.

1.4.4. Utilización de Medicamentos Fuera de Ficha Técnica en Cuidados Intensivos

En este estudio, publicado por **Lat**¹²⁴ en 2011, se evaluó el uso de medicamentos FFT en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y sus

distintos niveles de evidencia. Treinta y siete unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos participaron este estudio prospectivo, multicéntrico, observacional durante un solo período de 24 horas. Se evaluaron todas las órdenes de tratamiento para las indicaciones aceptadas por FDA, la fuerza de la evidencia y la fuerza de recomendación. Se evaluaron de todas las órdenes de tratamiento FFT, la indicación, la dosis, la vía de administración, la duración del tratamiento, y si estaban apoyadas por las directrices institucionales. Un total de 414 pacientes fueron incluidos, produciendo 5237 órdenes de tratamiento para el análisis. De estas, 1897 prescripciones (36,2%) estaban fuera de ficha técnica. Las 3 clases de fármacos que representaron el mayor número de órdenes FFT fueron: broncodilatadores, terapia gastrointestinal, e inmunológicos. La mayoría de las prescripciones FFT (89,1%) se iniciaron tras el ingreso del paciente en la UCI. Novecientos veintiocho (48,3%) de las prescripciones FFT tenían evidencia grado C o ninguna evidencia. Los autores concluyeron que el uso de terapias FFT en las unidades de cuidados intensivos de los Estados Unidos era común, la mayoría de las cuales se inicia después de la admisión a la UCI y una parte significativa de las cuales están apoyadas por niveles muy bajos de evidencia.

Este trabajo fue discutido en una carta enviada por **Curcio**¹²⁵, en la que justificaba el uso de los antibióticos FFT en las unidades de cuidados intensivos ya que, aunque se utilizan los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) extensivamente para caracterizar la eficacia y seguridad de nuevos antibióticos, las características de los participantes en los ensayo a menudo no reflejan las de la población de pacientes más amplia, principalmente pacientes en estado crítico. No hay ECA para determinar la mejor opción terapéutica para el tratamiento de infecciones graves debido a los patógenos multirresistentes frecuentemente aislados en los pacientes de cuidados intensivos (*Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, y enterobacterias productoras de

carbapenemasas, entre otros). Esta situación epidemiológica ha obligado a los médicos a incorporar el uso fuera de la indicación de algunos antibióticos como parte de su práctica diaria. En ese sentido, se ha publicado el uso de diferentes experiencias con polimixinas, fosfomicina, sulbactam y otros antibióticos, solos o en combinación, para el tratamiento de infecciones debidas a estos patógenos resistentes a múltiples fármacos. La tasa de éxito clínico, el perfil de seguridad, y la mortalidad comparativa asociada a estos antibióticos son desconocidos. De hecho, ninguno de ellos tiene estudios robustos para analizar estas variables.

1.4.5. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica en Cuidados Paliativos.

La prescripción FFT es parte de la atención habitual en la medicina paliativa. En 2009, **Toscai**¹²⁶ realizó un estudio observacional transversal en las 66 unidades de cuidados paliativos italianas para pacientes hospitalizados independientes para describir la prescripción FFT. Los datos fueron recogidos en 507 pacientes. Ciento cincuenta y nueve medicamentos FFT (4,5% de todos los prescritos) se prescribieron a 128 pacientes (25,2%). Las tres principales indicaciones no aprobadas fueron: control de la secreción bucal, disnea, y anorexia/fatiga. En los dos primeros casos, se prescribieron fármacos con una base racional que apoyaba su uso, incluso sin tener licencia para esa indicación. El efecto de la boca seca de la hioscina es un efecto (colateral) conocido, y su eficacia en el estertor de muerte está confirmada por investigación empírica, así como la eficacia de los opioides en el control de la disnea. En unos pocos casos, sin embargo, las benzodiazepinas fueron las prescritas para la disnea, indicación con muy poca base científica. La prescripción de esteroides está muy extendida para la caquexia/anorexia y fatiga, dos condiciones que se relacionan con frecuencia y no siempre pueden distinguirse claramente por los clínicos. El efecto estimulante del apetito de los glucocorticoides

es conocido, y probablemente cierto, ya que a menudo es reportado anecdóticamente. Sin embargo, no ha sido confirmado por ensayos clínicos controlados.

1.4.6 Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica en Enfermedades Infecciosas.

Los antibióticos constituyen una clase importante entre los medicamentos comúnmente recetados en la práctica clínica para infecciones tanto empíricas como microbiológicamente documentadas. Además, los médicos se ven obligados, a veces, a prescribir medicamentos para indicaciones no aprobadas. En esta revisión sistemática publicada en 2012 por **Tansarli**¹²⁷, se trató de registrar la frecuencia del uso FFT de los antibióticos entre pacientes adultos y pediátricos. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y Scopus para identificar los estudios pertinentes. Un total de 25 estudios cumplieron los criterios de inclusión (725.124.505 recetas); 16 estudios fueron prospectivos y nueve de retrospectivos. Quince estudios informaron sobre la población pediátrica, siete de adultos que habían recibido un antibiótico específico, dos en pacientes de cuidados críticos adultos, y uno en la población general ambulatoria. En la población pediátrica, el porcentaje de prescripciones FFT varió entre 1 y 94%. En adultos de cuidados intensivos las prescripciones FFT estuvieron entre el 19 y el 43%. Por último, un estudio de informes sobre cuidados generales ambulatorios mostró que el 23% de las prescripciones estaban FFT. La amplia variación observada en el uso FFT de los antibióticos en los pacientes pediátricos podría atribuirse a la heterogeneidad entre las poblaciones de estudio con respecto a la edad de los niños.

1.5. Utilización de medicamentos Fuera de Ficha Técnica en el embarazo.

En 1997, **Rayburn**¹²⁸ publicó un artículo de opinión acerca de la prescripción FFT en el embarazo. En él se indicaba que el embarazo supone una situación única en materia de fármacos FFT. Conceptualmente, el tratamiento de la madre y el feto se puede abordar de forma independiente. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, no puede ser tratado uno solo, y puede representar un conflicto de intereses. Cada paciente tiene derecho a saber por qué ella y su feto se beneficiarían del tratamiento y si alguno se prevé que tenga un riesgo innecesario. Es importante disponer de documentación legible de estas discusiones en los registros médicos.

Anteriormente, en 1995, el mismo autor había realizado un estudio prospectivo para describir los patrones de consumo de los fármacos FFT durante el embarazo¹²⁹. En él se incluyeron todas las mujeres embarazadas que recibieron atención prenatal en su clínica universitaria pública antes de la semana 20 de gestación, y se atendieron en esa institución durante un período de 5 meses. Un total de 165 (22,6%) de las 731 mujeres elegibles tomaron uno o más fármacos para indicaciones no aprobadas (media 1,7; IC95% de 1,03 a 3,08). Casi todos los fármacos fueron tomados durante un corto periodo de tiempo en el tercer trimestre. Las razones principales fueron: evitar una complicación obstétrica (parto prematuro, preeclampsia / eclampsia) o mejorar la capacidad de adaptación postnatal eventual (sospecha de sepsis, dificultad respiratoria). En ninguna ocasión se informó a la paciente que el medicamento se prescribía para una indicación FFT. Por lo tanto, el uso FFT de medicamentos se produce con bastante frecuencia en la práctica obstétrica, sin embargo las pacientes rara vez son informadas.

Drug	Off-Label Indication	Trimester of Use			
		First	Second	Third	Total
Penicillin, ampicillin	Preventing neonatal sepsis from group B streptococcal infection	0	0	17	17
Ampicillin & gentamicin	Treating suspected chorioamnionitis	0	0	23	23
	Preventing neonatal sepsis from preterm ruptured membranes	0	0	3	3
Aspirin	Preventing repetitive abortion (antiphospholipid syndrome)	1	2	2	5
Betamethasone	Enhancing fetal lung maturity	0	0	28	28
Digoxin	Lowering fetal tachycardia	0	1	1	2
Indomethacin	Reversing polyhydramnios	0	1	1	2
	Inhibiting premature labor	0	1	5	6
Magnesium sulfate	Inhibiting premature labor	0	3	21	24
	Preventing eclamptic seizures	0	0	33	33
Progesterone	Presumed corpus luteal insufficiency	1	0	0	1
Prostaglandin E ₂ gel	Promoting cervical ripening	0	1	56	57
	Induction of labor	0	0	2	2
Prostaglandin E ₂ pessary	Induction of labor after fetal demise	0	0	4	4
Terbutaline	Inhibiting premature labor	0	4	38	42
	External version of breech	0	0	4	4
	Reversing uterine hyperstimulation	0	0	26	26
Total		2	17	261	280

Tabla 10. Fármacos utilizados FFT durante el embarazo. Rayburn, 1995.

El propósito de un estudio publicado por **Herring**¹³⁰ en 2010 fue determinar la frecuencia de las prescripciones FFT en el Hospital de Mujeres de Liverpool, una unidad con 8000 partos por año. Fueron analizadas todas las prescripciones recibidas de las áreas de atención prenatal en este hospital durante un período de 3 meses. Los fármacos se dividieron en categorías de acuerdo a su indicación, clase y grado de riesgo clínico. Hubo 17.694 prescripciones de 235 medicamentos diferentes durante este período. Treinta y siete fármacos (16%) y 4.445 prescripciones (25%) fueron autorizadas para su uso en el embarazo; 57 fármacos (24%) y 3.363 prescripciones (19%) del total estaban fuera de ficha técnica, pero estaban considerados como seguros en el embarazo (por ejemplo, eritromicina, proclorperazina y clotrimazol). En 138 fármacos (58%) y 9.722 prescripciones (55%) habían advertencias o contraindicaciones en el embarazo (por ejemplo, cefalexina, sulfato de magnesio y nifedipina). Los autores fueron capaces de elaborar una lista de alto riesgo de medicamentos FFT en el embarazo. Ésta consistió en

38 fármacos (16% del total) y 1.735 prescripciones (10%) del total (por ejemplo, lisinopril, diazepam y morfina).

En 2013, **Colbin**¹³¹ realizó un estudio en Australia para estudiar la seguridad de ondansetrón administrado FFT a embarazadas. Se recogieron todos los niños nacidos de mujeres embarazadas que habían recibido el fármaco entre 2002 y 2005. Hubo 96.968 nacimientos. Ondansetrón se dispensó a 251 mujeres embarazadas durante este período. Las mujeres que recibieron ondansetrón tenían más probabilidades de tener seguro privado (OR=5,8; IC95% de 4,3 a 7,9), de ser de raza caucásica (OR=3,3; IC95% de 1,9 a 5,7), de no fumar durante el embarazo (OR=2,9; IC95% de 1,8 a 4,7), de tener un parto múltiple (OR=2,7; IC95% de 1,5 a 5,0), y de haber recibido un tratamiento de fertilidad (OR=1,8; IC95% de 1,0 a 3,4). Había un pequeño pero no significativo aumento del riesgo de un defecto importante de nacimiento si había exposición durante el primer trimestre (OR=1,2; IC95% de 0,6 a 2,2). Por tanto, este estudio no detectó ningún efecto adverso cuando ondansetrón se administró en el embarazo, pero tampoco pudo concluir que fuera seguro su uso durante el mismo.

1.6.Utilización de regímenes posológicos Fuera de Ficha Técnica.

En una publicación española de 2015, **Lozano**¹³² comparó la información contenida en la FT aprobada por la AEMPS/EMA con la contenida en la FT, para el mismo medicamento, aprobada por la FDA, de 22 de los antibióticos más utilizados en la unidad de Medicina Interna de su hospital, como ejemplo de grupo de fármacos muy sensibles a la individualización del régimen posológico. Se encontraron discrepancias en aproximadamente el 36% de las FT de los antibióticos estudiados: 27% referentes a dosis máxima; 4,5% a pauta posológica y otro 4,5% referente a otras especificaciones posológicas. Por lo tanto, debido al mencionado y extenso uso de posologías FFT, y al objeto de obtener el

mayor balance beneficio-riesgo para el paciente, el menor coste-eficacia posible, así como garantizar el cumplimiento de la legislación sanitaria correspondiente, se puede concluir la necesidad de desarrollar e incluir, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, estos regímenes posológicos FFT relativos a antibióticos y al resto de fármacos pertenecientes a los distintos grupos terapéuticos dentro de los correspondientes protocolos terapéuticos, de obligado cumplimiento por parte de los médicos prescriptores.

1.7.Utilización Fuera de Ficha Técnica de fármacos extemporáneos.

Este documento, publicado en 2007 por la **Universidad de Auckland**¹³³, ofrece una visión general de los medicamentos FFT destacando cuestiones biofarmacéuticas, de calidad, seguridad y eficacia. Las formas de dosificación adecuadas no siempre están disponibles para poblaciones específicas de pacientes y deben ser preparadas extemporáneamente. La preparación extemporánea es la manipulación de los fármacos y excipientes para un paciente particular. El Uso FFT puede incluir dosis, formas de dosificación o indicaciones diferentes a las autorizadas para su uso. Los medicamentos registrados se producen siguiendo las normas internacionalmente conocidas como Buenas Prácticas de Fabricación. Dentro de la industria de fabricación de productos farmacéuticos, las legislaciones reguladoras hacen cumplir estas normas de calidad, seguridad y eficacia. En contraste, la responsabilidad de los estándares aceptables para la composición de medicamentos FFT recae sobre el médico, enfermera o farmacéutico de hospital. Se han realizado estudios en Australia y Europa, destacando la frecuencia de uso FFT para pediatría, con un estudio que informa que muchos de los medicamentos necesarios para el tratamiento de enfermedades metabólicas fueron preparaciones extemporáneas (29,6%). Los riesgos incluyen errores de componentes, reacciones

adversas a los ingredientes y excipientes y estabilidad del producto no validada. Los productos estériles, incluidos los productos para el cuidado oftalmológico y paliativo, conllevan riesgos adicionales en estos pacientes vulnerables. Finalmente concluye que la formulación extemporánea es una habilidad que se requiere de los farmacéuticos para proporcionar medicamentos para los pacientes que sean seguros, eficaces y de calidad aceptable, e incluye la formulación de productos estériles y no estériles, así como radiofármacos. El control de calidad y aseguramiento de la calidad son componentes vitales de la formulación extemporánea. Aunque hay riesgos inherentes en la formulación, el medicamento producido puede ser la única manera en la que el paciente pueda recibir el fármaco requerido en una forma farmacéutica adecuada.

1.8 Utilización de los fármaco-diagnóstico más prevalentes.

1.8.1 Bevacizumab en el tratamiento de gliomas de alto grado en recaída.

Los gliomas de alto grado (grado III: astrocitomas anaplásico y grado IV: glioblastoma multiforme), son un grupo heterogéneo de tumores cerebrales primarios, asociados con secuelas neurológicas devastadoras y limitada supervivencia¹³⁴. En 2005, un estudio aleatorizado de fase III estableció la radioterapia postoperatoria y la temozolomida como el tratamiento estándar para los pacientes con glioblastoma resecado de nuevo diagnóstico¹³⁵. A pesar de este progreso, casi todos los pacientes recaen y las opciones terapéuticas en tumores recurrentes son limitadas. El enfoque óptimo para los gliomas de alto grado recurrentes es un reto, debido a la resistencia del tumor y al estado de funcional de los pacientes. Como los glioblastomas son unos tumores muy vascularizados y tienen altos niveles de factor de crecimiento endotelial vascular, ha habido interés en el uso del anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab. En una serie de los estudios de fase II, el bevacizumab

solo o con irinotecán mostraron mejoras en la respuesta tumoral, control de enfermedad, y la supervivencia en comparación con los controles históricos.

El primero de los ensayos **fase II** fue publicado en 2007 por **Vredenburgh**¹³⁶, e incluyó a 32 pacientes con gliomas grado II-IV recurrentes, y fue un estudio abierto y no comparativo. En él se evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab 10 mg/kg en combinación con irinotecán 340 mg/m² o 125 mg/m² cada dos semanas en función de si el paciente tomaba antiepilépticos inductores enzimáticos.

	Bevacizumab + irinotecán (n=32)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	38%
Supervivencia global a los 6 meses	72%
Tasa de respuesta objetiva radiográfica	63%
Grado IV n (%)	14/23 (61%)
Grado III n (%)	6/9 (67%)
Mediana de supervivencia libre de progresión	23 semanas

Tabla 11. Supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta para bevacizumab-irinotecán en gliomas de alto grado. Vredenburgh, 2007

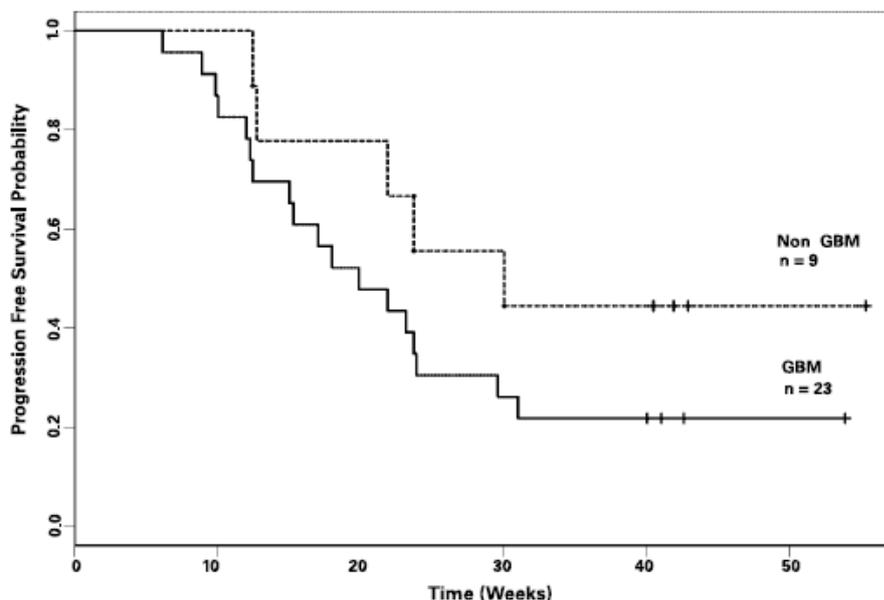


Figura 17. Supervivencia libre de progresión de bevacizumab-irinotecán en gliomas de alto grado. Vredenburgh, 2007.

El segundo ensayo **fase II** fue publicado en 2009 por **Friedman**¹³⁷, y fue un estudio multicéntrico, abierto, no comparativo donde se evaluó la eficacia de bevacizumab, solo y en combinación con irinotecán en pacientes con glioblastoma recurrente. Ciento sesenta y siete pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bevacizumab 10 mg/kg solo o en combinación con irinotecán 340 mg/m² o 125 mg/m² cada dos semanas. Se administraron unas medianas de 9 y 12 dosis de bevacizumab en cada uno de los grupos.

	Bevacizumab (n=85)	Bevacizumab + irinotecán (n=82)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	42,6%	50,3%
Tasa de respuesta objetiva	28,2%	37,8%
Respuesta completa n (%)	1 (1,2%)	2 (2,4%)
Respuesta parcial n (%)	23 (27,1%)	29 (35,4%)
Mediana de supervivencia global	9,2 meses	8,7 meses
Mediana de supervivencia libre de progresión	4,2 meses	5,6 meses

Tabla 12. Supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Friedman, 2009.

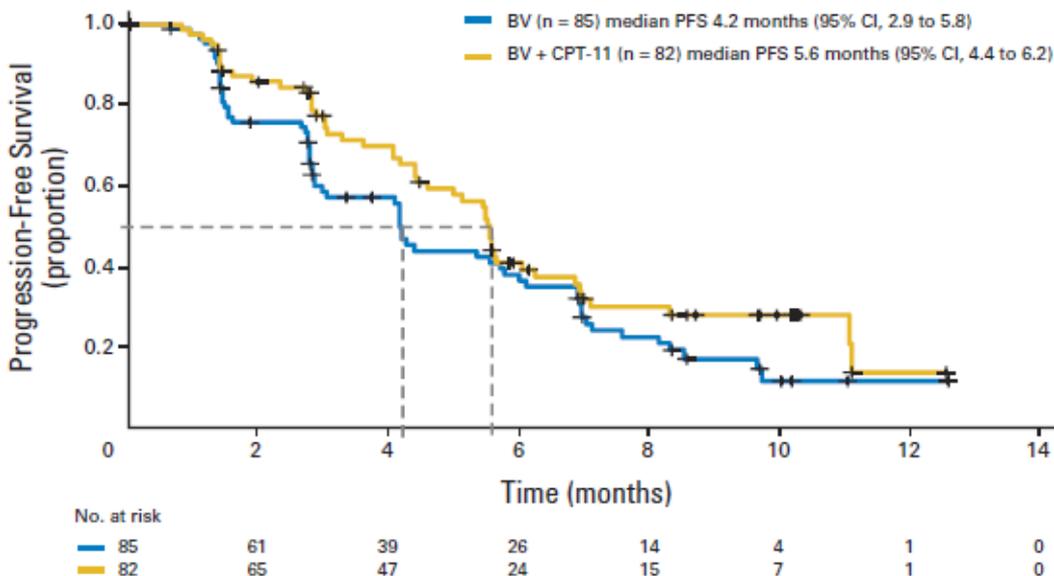


Figura 18. Supervivencia libre de progresión para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Friedman, 2009.

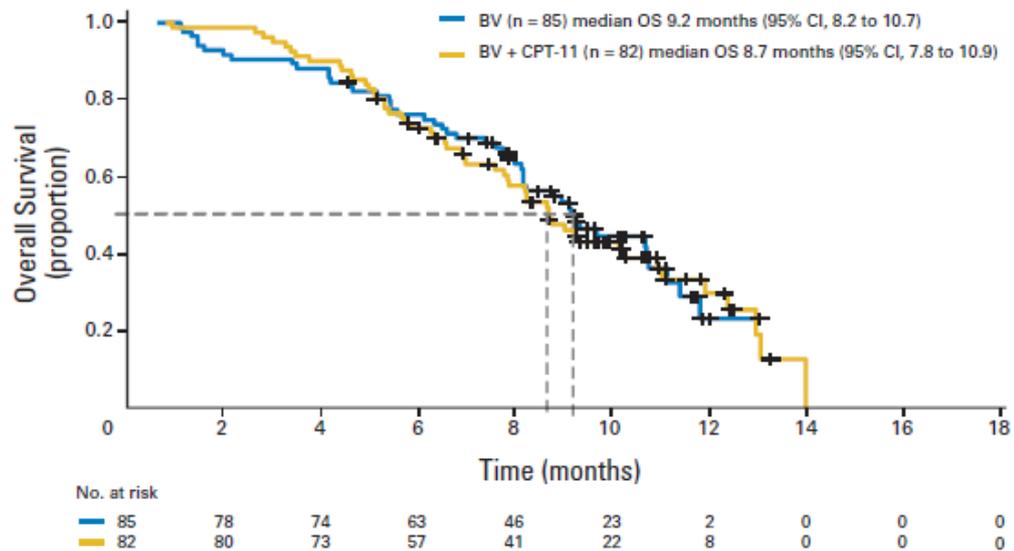


Figura 19. Supervivencia global para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Friedman, 2009

El tercer ensayo fase II fue publicado por **Kreisl**¹³⁸ también en 2009, y consistió en un estudio multicéntrico, abierto, no comparativo en 48 pacientes con glioblastoma recurrente en el que se administró bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas.

	Bevacizumab (n=48)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	29% (18% a 48%)
Supervivencia global a los 6 meses	57% (44% a 75%)
Tasa de respuesta objetiva	71% (según criterios de Levin) 35% (según criterios de Macdonald)
Mediana de supervivencia global	31 semanas (21 a 54)
Mediana de supervivencia libre de progresión	16 semanas (12 a 26)

Tabla 13. Supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Kreisl, 2009.

Tras la progresión, se añadió irinotecán 340 mg/m² o 125 mg/m² cada 2 semanas, dependiendo del uso de antiepilépticos. Diecinueve pacientes fueron enrolados en la segunda parte del estudio. Diecisiete de los 19 se consideraron aptos para el estudio. Doce de los 17 (71%)

progresaron al primer ciclo de bevacizumab e irinotecán y solo un paciente recibió más de 3 ciclos de la combinación, manteniendo enfermedad estable. Solo hubo una respuesta parcial según los criterios de Levin y ninguna según los de Macdonald.

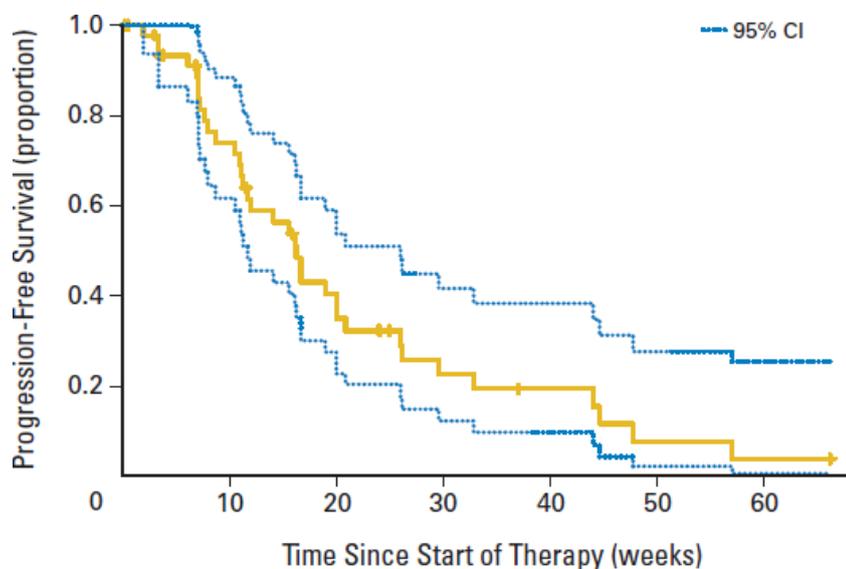


Figura 20. Supervivencia libre de progresión e IC95% para bevacizumab ± irinotecán en gliomas de alto grado. Kreisl, 2009.

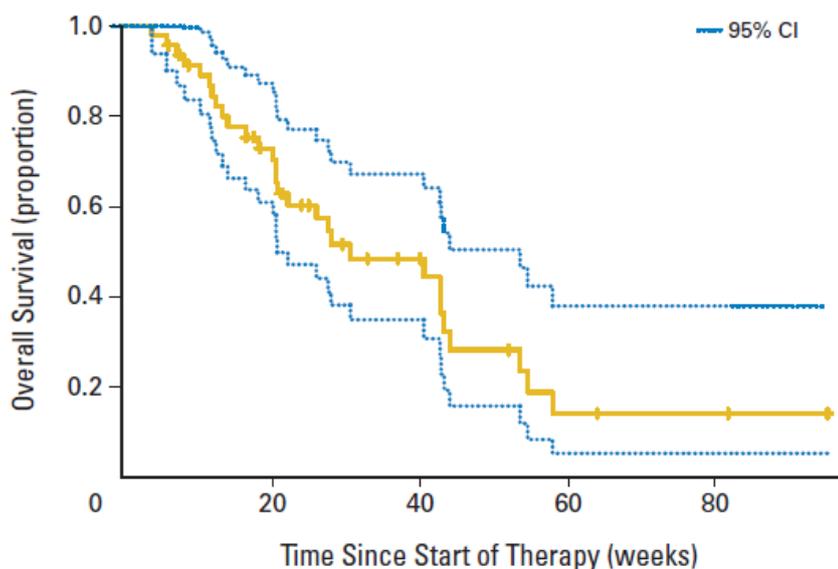


Figura 21. Supervivencia global e IC95% para bevacizumab + irinotecán + cetuximab en gliomas de alto grado. Kreisl, 2009.

Otro ensayo fase II, publicado en 2010 por **Hasselbach**¹³⁹, estudió la combinación bevacizumab + irinotecán + cetuximab en 43 pacientes con glioblastoma recurrente. Los resultados obtenidos no parecieron mejorar los obtenidos anteriormente sin la adición de cetuximab.

	Bevacizumab + irinotecán + cetuximab (n=43)
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses	33% (19 a 48)
Tasa de respuesta objetiva	26% (14 a 41)
Mediana de supervivencia global	30 semanas (23 a 37)
Mediana de supervivencia libre de progresión	16 semanas (13 a 20)

Tabla 14. Supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta para bevacizumab + irinotecán + cetuximab en gliomas de alto grado. Hasselbach, 2010

El último ensayo clínico fase II realizado hasta la fecha con bevacizumab en glioblastomas, fue publicado por **Taal**¹⁴⁰ en 2014 y en él se randomizaron 153 pacientes a recibir bevacizumab en monoterapia, bevacizumab + lomustina a 110 mg/m², (reducida a 90 mg/m² tras una enmienda en el protocolo) o lomustina en monoterapia.

	Bevacizumab (n=50)	Lomustina (n=46)	BEV/LOM 110 (n=8)	BEV/LOM (n=52)	BEV/LOM todos (n=52)
Tasa de respuesta objetiva	38% (24 a 53)	5% (1-17)	63% (24 a 91)	34% (25 a 54)	39% (25 a 54)
Supervivencia libre de progresión	3 meses (3 a 4)	1 mes (1 a 3)	11 meses (1 a 27)	4 meses (3 a 8)	4 meses (3 a 8)
SLP a los 6 meses	16% (7 a 27)	13% (5 a 24)	50% (15 a 77)	41% (26 a 55)	42% (29 a 55)
Supervivencia global	8 meses (6 a 9)	8 meses (6 a 11)	16 meses (2 a 34)	11 meses (8 a 12)	12 meses (8 a 13)
SG a los 6 meses	26% (15 a 39)	30% (18 a 44)	63% (23 a 86)	45% (30 a 59)	48% (34 a 61)

Tabla 15. Supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta para bevacizumab ± lomustina en gliomas de alto grado Taal, 2014.

Además de estos cinco ensayos fase II, se han publicado varias series de casos, estudios retrospectivos y revisiones sistemáticas apoyando el uso de bevacizumab en gliomas de alto grado.

En este contexto, **Gil**¹⁴¹, del Grupo Español de Neuro-Oncología (GEINO) realizó una revisión retrospectiva en 2012 de 130 pacientes con gliomas de alto grado recurrentes tratados con bevacizumab e irinotecán que mostró una alentadora mediana de supervivencia libre de progresión de 5,1 meses (IC95% 4,4 a 5,9) y una mediana de supervivencia global de 9,0 meses (IC 95%, 6,7 a 11,2).

Ese mismo año, **Zhang**¹⁴² publicó un meta-análisis en el que se comparó la eficacia y seguridad de bevacizumab solo frente a la combinación con irinotecán. Un total de 480 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 183 pacientes (38,1%) en el grupo de bevacizumab y 297 pacientes (61,9%) en el grupo de bevacizumab más irinotecán. La mediana de supervivencia global fue 8,63 meses (IC95% de 8,54 a 8,72 meses) y 8,91 meses (IC95% de 8,69 a 9,13 meses), respectivamente. La tasa de respuesta objetiva media fue del 33,9% (IC95% de 18,1 a 52,1%) y del 45,8% (IC95% de 28,2 a 66,7%), respectivamente. La supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 38,8% (IC95% de 18,8 a 57,0%) y del 48,3% (IC95% del 25,4 a 54,3%), respectivamente. La tasa de interrupción fue del 5,5% y del 20,0%, respectivamente. En comparación con los pacientes tratados con bevacizumab, solo los del grupo de bevacizumab más irinotecán tenían tasas de SLP a los 6 meses más altas ($p=0,046$), mayor respuesta objetiva ($p=0,013$) y mayor tasa de interrupción ($p=0,001$), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los grupos ($p=0,487$).

En 2013, **Cecchi**¹⁴³ realizó un estudio observacional retrospectivo para analizar el uso FFT de bevacizumab solo o con irinotecán en el tratamiento de los glioblastomas. La mediana de la SLP fue de 5,1 meses en el grupo bevacizumab ($n=9$) y 15,4 meses en el de bevacizumab + irinotecán ($n=10$), con tasas de SLP a los 6 meses del 45 y del 69%, respectivamente. La mediana de SG fue de 6,8 meses para

bevacizumab solo y 11,1 meses para bevacizumab + irinotecán, con tasas de SG a los 6 meses del 100 y de 90%, respectivamente.

En 2013, **Demirci**¹⁴⁴ realizó un estudio retrospectivo multicéntrico en pacientes con gliomas malignos recurrentes tratados con bevacizumab e irinotecán en terapia de combinación. Se evaluaron de forma retrospectiva un total de 115 pacientes con tumores gliales de grado IV (n=93) y grado III (n=22) de 14 centros en Turquía. Se utilizó como segunda línea en el 79,1% y como tercera en el 20,9%. Se administraron una media de 6 ciclos de quimioterapia (rango 1-37), y la mediana de seguimiento fue de 6 meses (rango 1-36 meses). La tasa de respuesta objetiva fue del 39,1%. La SLP a los seis meses y la SG a los 6 meses fueron del 46,3% y 67,5%, respectivamente. La mediana de la SLP fue de 6 meses (IC95% de 2,5 a 9,5) en el grado III y de 6 meses (IC95% de 4,9 a 7,1) en el grado IV, respectivamente (p=0,773). La mediana de SG fue de 9 meses (IC del 95%: 7,1 a 10,9) en el grado III y 8 meses (IC 95% 6,6-9,4) en el grado IV, respectivamente (p=0,450). Se observaron efectos tóxicos graves en el 7,8% de los pacientes, con tres muertes por toxicidad relacionada con el tratamiento. No hubo tratamiento relacionado con la hemorragia del sistema nervioso central u otras hemorragias graves.

Otra revisión anterior, publicada en 2010 por **Xu**¹⁴⁵, presentó resultados de mediana de supervivencia global de 10,96 ± 8,4 meses, y tasas de respuesta medias del 18,9% ± 20,5.

En un estudio retrospectivo publicado por **Agha**¹⁴⁶ en 2010, la mitad de los pacientes tratados con bevacizumab permanecieron libres de progresión durante 12 meses comparado con el grupo con quimioterapia con lomustina, doxorubicina liposomal, temozolomida o combinación de procarbazona, lomustina y vincristina. Además 7/8 pacientes en el grupo de bevacizumab tuvieron respuesta radiológica frente a 4/10 en el otro grupo.

Una serie de 52 pacientes con gliomas de alto grado tratados con bevacizumab + irinotecán fue publicada en 2009 por **Poulsen**¹⁴⁷. En ella, la tasa de respuesta objetiva fue del 25% (30% en los grado IV y 15% en los grado III). La SLP para ambos grados fue de 22 semanas. La tasa de SLP a los 6 meses fue del 32% para todos los pacientes (40% para grado IV y 33% para grado III). La SG fue de 30 semanas (28 para grado IV y 32 para grado III).

En otra serie publicada en 2008 por **Desjardins**¹⁴⁸, en la que se incluyeron 33 pacientes, la tasa de SLP a los 6 meses fue del 55% (IC95% de 36 a 70%) y la de SG a los 6 meses del 79% (IC95% de 61 a 89%). El 61% de los pacientes tuvo al menos una respuesta parcial.

Incluso se dispone de una serie de 13 niños publicada en 2008 por **Ali**¹⁴⁹, en la que los resultados de administrar bevacizumab a 5-10 mg/kg cada dos semanas junto a irinotecán fueron: el 77% tuvo respuesta parcial radiológica y el 3% estabilización de la enfermedad. La SLP fue de 24 semanas y la SG de 27 semanas. Dos pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por hemorragia intracraneal no fatal.

Estos resultados llevaron a la concesión de la indicación de bevacizumab para el tratamiento del glioblastoma en los EEUU, pero la Agencia Europea de Medicamentos, tuvo una visión diferente por las tasas de respuesta modestas y la falta de comparaciones directas con otros agentes.

1.8.2 Levosimendán en el tratamiento de la cardiopatía congénita.

Las cardiopatías congénitas son alteraciones de la estructura y la función cardíaca como resultado de malformaciones en el desarrollo del aparato cardiovascular durante el estadio embrionario, principalmente entre la tercera y décima semana de gestación. Esta patología no es

infrecuente; aproximadamente, 8 de cada 1.000 recién nacidos vivos la padecen, aunque la mayoría alcanzará la edad adulta gracias al tratamiento médico o quirúrgico^{150,151}. La cirugía correctora lleva asociado el uso de fármacos con acción cardiovascular que ayuden a alcanzar o mantener un estado hemodinámico aceptable. En nuestro hospital, los inotropos más utilizados para este fin son dopamina, dobutamina, adrenalina y milrinona. Levosimendán es un fármaco activo también en este ámbito, pero en España no tiene indicación aprobada en ficha técnica para su utilización en niños. Está indicado, en pacientes adultos, para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la insuficiencia cardíaca crónica en situaciones en las que el tratamiento convencional no es suficiente o en casos donde se considere apropiado un soporte inotrópico. El mecanismo de acción de levosimendán es diferente al del resto de los fármacos utilizados, tratándose de un agente inodilatador que actúa como sensibilizador al calcio. Se une a la troponina C cardíaca, y provoca en ella un cambio conformacional que facilita la unión del calcio intracelular ya presente en el miocito, aumentando la fuerza de contracción durante la sístole, pero sin afectar a la relajación ventricular y sin incrementar el consumo de oxígeno en el miocardio. Además, provoca la apertura de los canales de potasio ATPasa-dependientes en el músculo liso vascular, produciendo vasodilatación sistémica, pulmonar y coronaria, por lo que reduce tanto la precarga como la post carga sin afectar de forma negativa a la función diastólica^{152,153}. De aquí deriva un efecto antiisquémico a nivel miocárdico, ya que la activación de los canales de potasio ATPasa-dependientes produce: 1) un preacondicionamiento isquémico al reducir el tamaño de la zona afectada¹⁵⁴; 2) un efecto antiaturdimiento al disminuir el número de segmentos hipocinéticos tras un episodio isquémico agudo en el ventrículo izquierdo¹⁵⁵, 3) un aumento del flujo coronario diastólico subsecuente a la vasodilatación coronaria¹⁵⁶; y 4) un efecto antiinflamatorio y antiapoptótico al proteger de la acción de los radicales libres¹⁵⁷.

En una reciente revisión sistemática publicada por **Silventti**¹⁵⁸ en 2015, se identificaron 24 estudios publicados en el periodo 2004-2013, que incluyeron a 623 pacientes pediátricos. La mayoría de los pacientes fueron sometidos a cirugía cardíaca, aunque también se incluyeron pacientes sin cirugía con insuficiencia cardíaca crónica, cardiopatías congénitas primarias y sepsis y disfunción cardíaca asociada a cáncer. La mayoría de los estudios informaron de mejoría de la función ventricular, de la saturación venosa central de oxígeno, de los niveles de lactato en suero o del índice cardíaco. Los 5 estudios aleatorizados publicados se llevaron a cabo en cirugía cardíaca y sugirieron un efecto beneficioso en los datos hemodinámicos, sin efecto sobre la estancia en la unidad de cuidados intensivos, hospitalización o supervivencia. A pesar de este efecto inodilatador no se han realizado más ensayos aleatorios centrándose en resultados clínicamente relevantes.

En nuestro hospital, **Fernandez de Palencia**¹⁵⁹ publicó en 2012 un estudio dónde se revisó la utilización de levosimendán en forma de uso compasivo en niños sometidos a corrección quirúrgica de cardiopatía congénita. Se recogió la evolución de las variables hemodinámicas y analíticas estudiadas y la supervivencia. Se trató de un estudio observacional descriptivo retrospectivo en el que se revisaron las historias clínicas (mayo 2005- enero 2010). Se evaluaron las variables hemodinámicas y analíticas pre- y postadministración de levosimendán, fármacos vasoactivos utilizados y sus dosis, así como las reacciones adversas. Se incluyeron 42 niños, de ellos 38 quirúrgicos, entre 4 días y 5,75 años (mediana: 92 días). Se registraron 46 administraciones, ya que 4 niños recibieron 2 veces el medicamento. El rango de dosis osciló entre 0,1-0,6 g×kg⁻¹×min⁻¹. Solo un paciente recibió dosis de carga. En 15 administraciones (32,6%), se mantuvo la misma dosis durante toda la infusión; en 19 casos (41,3%) la dosis inicial fue aumentando o disminuyendo según las necesidades de soporte vasoactivo. La supervivencia acumulada en los pacientes quirúrgicos a los 30 días postadministración, calculada por el método de Kaplan-Meier, fue del

80%. Solo el nivel plasmático de lactato tuvo significación estadística en relación con la mortalidad ($p < 0,001$).

2. OBJETIVOS.

El **objetivo general** de este estudio fue describir la utilización de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca desde la aprobación del Real Decreto 1015/2009.

Para la obtención de dicho propósito nos propusimos los siguientes **objetivos específicos**:

1. Caracterizar los pacientes, tratamientos, diagnósticos y unidades clínicas más prevalentes relacionados con la prescripción fuera de ficha técnica.
2. Determinar las variables que influyen en la autorización de los tratamientos fuera de ficha técnica.
3. Calcular el impacto económico que suponen los fármacos autorizados y el ahorro teórico de no utilizar los denegados.
4. Comparar los resultados de efectividad y coste reales, con los previstos en los tratamientos que más frecuentemente se han solicitado.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Diseño.

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo. Este estudio no supuso ningún cambio en el tratamiento de los pacientes participantes, por lo que no fue necesario solicitar su consentimiento informado.

3.2. Ámbito de estudio.

Ámbito temporal.

El estudio se realizó con un horizonte temporal de cinco años (del 1 de octubre de 2009 al 30 de septiembre de 2014) incluyendo todas las solicitudes recibidas de fármacos FFT que cumplieron los criterios de inclusión.

Ámbito espacial.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, un hospital de tercer nivel de aproximadamente 900 camas, dotado con unidades de hospitalización general, pediátrica y maternal, hospital de día para tratamientos ambulatorios y área de dispensación a pacientes externos.

3.3. Sujetos a estudio.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todas las solicitudes individualizadas de medicamentos FFT recibidas en el Servicio de Farmacia durante el periodo de estudio tanto para pacientes ingresados, como para ambulatorios (hospital de día) y pacientes externos.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron los tratamientos sujetos a protocolo FFT desde el momento de su aprobación por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital, la Comisión Regional de Farmacia o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Se excluyeron también los tratamientos FFT desde el momento en el que recibieron la aprobación de la indicación por parte de las agencias reguladoras.

No se incluyeron en el estudio los medicamentos sin licencia en España: medicamentos de uso compasivo (medicamentos en investigación utilizados al margen de un ensayo clínico), fórmulas magistrales y medicamentos extranjeros de uso habitual.

3.4. Variables del estudio.

3.4.1. Variables sociodemográficas y antropométricas.

Se recogieron: edad, sexo y peso (para cálculo del coste) y el servicio clínico solicitante. Se consideraron pacientes pediátricos los que tenían una edad inferior a 18 años, independientemente de si habían sido atendidos por una unidad clínica pediátrica o de adultos.

La edad de los pacientes se analizó como variable cuantitativa continua y como variable cualitativa agrupándola en rangos de edad:

- De 0 a 20 años.
- De 20 a 40 años.
- De 40 a 60 años.
- De 60 a 80 años.
- Mayores de 80 años.

3.4.2. Variables farmacológicas.

Se registraron los fármacos o combinaciones de fármacos, la indicación para la que se solicitó el tratamiento, la decisión de autorización o denegación y la razón por la que el tratamiento se consideraba FFT.

Como fuente de referencia para determinar si el fármaco estaba fuera de ficha técnica se utilizó la información actualizada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el momento de la prescripción.

Las **causas que motivaron la consideración de un tratamiento como FFT** se dividieron en 4 grupos:

- Indicación no aprobada en la ficha técnica. Cuando el diagnóstico concreto no coincidía con la indicación descrita en la ficha técnica.
- Indicación no aprobada para la edad del paciente. Cuando el paciente no pertenecía al grupo de edad específico al que iba dirigido el tratamiento según la indicación descrita en la Ficha Técnica o cuando éste había sido excluido de forma explícita.
- Indicación en una línea de tratamiento diferente a la aprobada en la ficha técnica. Cuando en la ficha técnica se especifica una línea de tratamiento concreta que no coincidía con la línea solicitada.
- Prescripción en una combinación de fármacos diferente a la aprobada en la ficha técnica. Cuando en la ficha técnica se especificaba una combinación de fármacos concreta que no coincidía con la solicitada.

3.4.3. Variables de eficacia y seguridad.

Se recogieron las evidencias de eficacia y seguridad disponibles en el momento de la redacción del informe. Estas evidencias se agruparán según la clasificación del sistema GRADE (Grading of Recommendation, Assesmente, Development and Evaluation) en cuatro categorías: alta, moderada, baja y muy baja^{160,161,162,163,164,165}.

- Evidencia alta:
 - ✓ Meta-análisis
 - ✓ Ensayo clínico aleatorizado
 - ✓ Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados
- Evidencia moderada:
 - ✓ Ensayos clínicos controlados bien diseñados pero no aleatorizados
 - ✓ Ensayo aleatorizados de otra línea de tratamiento extrapolables
 - ✓ Ensayos aleatorizados en otra población extrapolables
 - ✓ Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad y multicéntricos.
- Evidencia baja:
 - ✓ Estudios de cohortes o de casos y controles
 - ✓ Múltiples series comparadas en el tiempo
- Evidencia muy baja:
 - ✓ Series de casos
 - ✓ Opinión de expertos

Para determinar la **efectividad** de los fármacos solicitados se realizaron las curvas de Kaplan-Meyer y se estimó la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y la Supervivencia Global (SG).

- **SLP.** En el caso de fármacos antineoplásicos, para la determinación de la supervivencia libre de progresión se estimó el tiempo transcurrido desde la primera dosis de fármaco administrada hasta la progresión de la enfermedad. En caso de no disponer de este dato, se asumió como progresión la fecha de cambio de tratamiento o fecha en la que el paciente debería haber recibido un nuevo ciclo.
- **SG.** Para la determinación de la supervivencia global se estimó el tiempo desde la primera dosis de fármaco hasta la fecha de fallecimiento. En el caso de no disponer de informe de defunción, se tomó como fecha de fallecimiento la fecha de último contacto con el sistema sanitario: consulta, analítica, prueba complementaria o retirada de recetas.

Los resultados reales de efectividad registrados se compararon con los resultados de eficacia publicados.

3.4.4. Variables económicas.

Se calculó el coste teórico del tratamiento. Para realizar este cálculo se consideró la duración mediana del tratamiento según los estudios disponibles. En el caso de que la duración fuera mayor a 12 meses se consideró únicamente el coste del primer año de tratamiento. En los cálculos se empleó el precio real de adquisición del hospital [PVL (Precio de Venta del Laboratorio) – descuentos + IVA)]. No se cuantificaron otros costes médicos directos asociados, como costes de administración, estancias hospitalarias, ni indirectos, aunque todos ellos se tuvieron en cuenta de forma cualitativa en la toma de decisiones.

Los costes de los tratamientos se analizaron como variable cuantitativa continua y como variable cualitativa agrupándola en rangos de coste:

- De 0 a 1.000 €
- De 1.000 a 10.000 €
- De 10.000 a 50.000 €
- De 50.000 a 100.000 €

3.5. Proceso de solicitud de medicamentos FFT.

Para adaptar el Real Decreto 1015/2009 a la situación real de nuestro hospital, se diseñó un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) basado en el publicado por el grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Este PNT recibió el visto bueno de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital en octubre de 2009, siendo aprobado posteriormente por la Dirección Médica.

A pesar de las directrices legales, en las que se establecía que las comisiones u órganos colegiados equivalentes de cada comunidad autónoma eran las responsables de la autorización previa de los medicamentos en condiciones FFT, dada la imposibilidad material de llevarlo a cabo en un plazo razonable, en nuestro hospital se acordó derivar esta responsabilidad a la Dirección Médica, con el apoyo técnico del Centro de Información de Medicamentos (CIM) del Servicio de Farmacia.

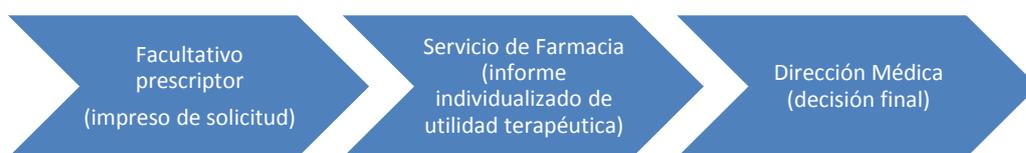


Figura 22. Proceso de valoración de un tratamiento FFT según PNT del HCUVA.

El PNT aprobado incluía un impreso específico de solicitud que debía ser remitido por el clínico responsable del paciente, bien a la Dirección Médica o bien directamente al Servicio de Farmacia, a través del Centro de Información del Medicamento.

En este impreso de solicitud debería indicarse, además de los datos de filiación del paciente, los tratamientos previos recibidos, los tratamientos alternativos posibles y las razones por las que se consideraba adecuado el tratamiento solicitado. Junto a este impreso, se aconsejaba adjuntar las referencias bibliográficas que avalaran el tratamiento (figura 23).

Se dispondría de siete días para elaborar un informe de evaluación individualizado que incluyera un análisis de eficacia, seguridad, conveniencia y coste del tratamiento solicitado en las condiciones específicas del paciente para el que se solicitaba (figuras 24 y 25).

Posteriormente, la Comisión regional de Farmacia y Terapéutica modificó ligeramente el modelo de informe en aspectos formales, aunque se mantuvieron los mismos apartados de eficacia, seguridad, conveniencia y coste.

Este informe de evaluación individualizado se remitiría a la Dirección Médica con una propuesta de autorización o denegación según las evidencias existentes, teniendo ésta la responsabilidad de la decisión final.

		<i>Comisión de Farmacia y Terapéutica</i>	
IMPRESO DE SOLICITUD DE MEDICAMENTOS PARA INDICACIONES FUERA DE FICHA TÉCNICA			
Paciente:		Fecha:	
NHC:		Habitación:	
Fármaco solicitado:			
Pauta posológica:			
Indicación para la que se solicita el fármaco (diagnóstico-situación clínica, objetivo terapéutico):			
Terapias previas y causa de fracaso:			
Alternativas terapéuticas/contraindicaciones:			
Justificación de la solicitud (adjuntar informe médico):			
Evidencias que avalen el tratamiento solicitado (adjuntar publicaciones):			
Médico responsable:			
Servicio médico:			

Figura 23. Impreso de solicitud de medicamentos en condiciones FFT del HCUVA.



Área I
Murcia Oeste
Assessment

Comisión de Farmacia y Terapéutica

INFORME ESTRUCTURADO DE CONVENIENCIA DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA INDICACIONES FUERA DE FICHA TÉCNICA

Autor/es:	Fecha:
Medicamento solicitado: Indicación/condición para la que se solicita:	
Nombre: Características específicas del paciente:	NHC:
Consultante:	Servicio:

Introducción:

Resumir brevemente el tratamiento habitual del proceso, su objetivo terapéutico y variables de medida, e información adicional que sea preciso considerar.

Intervención:

Información sobre el tratamiento en cuestión, mecanismo de acción, disponibilidad, indicaciones aprobadas, etc.

Posología:

Fuentes de búsqueda:

Medline, Embase, Uptodate, Guías de Práctica Clínica, evaluaciones, etc.

Recomendación de Farmacia*		
Decisión final de Dirección Médica*		
Farmacéutico responsable	Jefe Servicio Farmacia	VºBº Dirección Médica

Figura 24. Informe de evaluación de medicamentos en condiciones FFT (I) del HCUVA.

 <p>Comisión de Farmacia y Terapéutica</p> <p>JUSTIFICACIÓN DE LA RESPUESTA</p> <p><u>Criterios primarios de selección</u></p> <p><i>EFICACIA</i></p> <p>Resumir aquí las principales evidencias sobre la eficacia del fármaco frente a sus alternativas, atendiendo a variables clínicas finales en la medida de lo posible. Comentar validez y aplicabilidad de los resultados y dar una conclusión sobre su eficacia y efectividad esperable.</p> <p><i>SEGURIDAD</i></p> <p>Referir los efectos adversos más graves y los más frecuentes, a ser posible con su incidencia, en comparación con alternativas.</p> <p><u>Criterios secundarios de selección</u></p> <p><i>Conveniencia:</i></p> <p>Referir aspectos relacionados con la comodidad para el paciente, cuidadores, prescriptor/farmacéutico si tuviera alguna implicación para ellos, organización hospitalaria, etc., en comparación con alternativas.</p> <p><i>Coste</i></p> <p>Coste del tratamiento frente a alternativas, coste eficacia incremental, coste por AVAC o año de vida ganado. ¿Supera el dintel de 40.000€/AVAC?</p> <p>Observaciones:</p> <p>Otras consideraciones sobre el tratamiento: uso en grupos especiales, estudios relevantes en curso, o cualquier otro punto complementario que se considere relevante.</p> <p>Conclusiones:</p> <p>Bibliografía citada:</p>
--

Figura 25. Informe de evaluación de medicamentos en condiciones FFT (II) del HCUVA

Una vez aprobado su uso, el médico responsable del tratamiento debería:

1. Justificar en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento.
2. Informar al paciente de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento informado por escrito o el de su representante legal conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre. La información debería alcanzar el objetivo terapéutico, tratamientos alternativos disponibles y carácter voluntario de la aceptación al tratamiento.
3. Respetar en su caso las restricciones que se hubieran establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro.
4. Notificar las sospechas de reacciones adversas.

El servicio de Farmacia debería elaborar un informe mensual para la Comisión de Farmacia y Terapéutica, dando a conocer los medicamentos utilizados y las condiciones fuera de ficha técnica.

Paulatinamente, la Comisión de Farmacia y Terapéutica ha ido aprobando protocolos fuera de ficha técnica para poblaciones globales. Estos tratamientos se autorizaron individualmente hasta el momento de ser aprobados en protocolo y, por tanto, han sido incluidos en el análisis. A partir de entonces ya no requirieron la autorización previa, siempre que se cumplieran las condiciones establecidas en el protocolo correspondiente y, por tanto, dejaron de ser revisados individualmente y quedaron excluidos de esta revisión.

3.6. Recogida de variables.

Para la recogida de datos se revisaron los impresos de solicitud recibidos, los informes de evaluación individualizados realizados por el Servicio de Farmacia y las Historias Clínicas, electrónica o en formato papel, cuando fue necesario. Los datos se obtuvieron de las bases de datos del Centro de Información del Medicamento (CIM), del programa de oncología (FARHOS®), de la aplicación de prescripción electrónica (SILICON®) y de la Historia Clínica, bien informatizada (SELENE®) o en papel.

3.7. Análisis estadístico.

Las variables del estudio fueron codificadas en una hoja de cálculo Excel® y se utilizó el paquete estadístico SPSS® versión 21.0 para realizar el análisis estadístico de los mismos. La relación estadística entre la evidencia científica y la decisión de la Dirección Médica, y la relación entre la tasa de autorización entre unidades clínicas de adultos y pediátricas (variables cualitativas) se analizó mediante tablas de contingencias con el test de la Chi-cuadrado de Pearson complementado con análisis de residuos. Para determinar el grado de asociación estadística entre las variables cuantitativas se aplicó el test t de Student, complementando con el contraste de igualdad de pares de medias, con el método de la mínima diferencia significativa y con la corrección de Bonferroni. Se consideraron significativos valores iguales o menores a 0,05 ($p \leq 0,05$). La probabilidad de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier. Para estimar la diferencia de los diferentes grupos de tratamientos para una misma indicación se utilizaron los test Log-Rank y Breslow.

3.8. Aspectos éticos.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (59º Asamblea General en Seúl, Corea, Octubre 2008). Éste define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en esta investigación.

Al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo, de revisión de informes y de historias clínicas y no existir ningún tipo de intervención sobre el paciente, sin suponer ningún cambio en el tratamiento de los pacientes participantes, no se consideró necesario ofrecer hoja de consentimiento informado al paciente, ni su evaluación por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Según el RD 1015/2009, el médico responsable del tratamiento en condiciones FFT debió justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Durante el trascurso del estudio todos los documentos relacionados con el mismo han estado localizados en un área segura del Centro Hospitalario.

4. RESULTADOS.

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

4.1.1 Datos demográficos.

Desde el 1 de octubre de 2009 hasta el 30 de septiembre de 2014 se recibieron un total de 834 solicitudes individualizadas de tratamientos FFT. El número de hombres y mujeres fue similar, siendo básicamente la mitad entre los grupos.

Edad	Mediana	[P ₂₅ , P ₇₅]	Rango
	50 años	[29,63]	1 día a 89 años
Sexo		n	%
	Hombres	428	51,3%
	Mujeres	406	48,7%
Población		n	%
	Adultos	679	81,4%
	Niños	155	18,6%
Solicitudes		n	%
	2009 [†]	39	4,7%
	2010	144	17,3%
	2011	173	20,7%
	2012	156	18,7%
	2013	177	21,2%
	2014 [‡]	145	17,4%
	Total	834	100%
Unidades Clínicas		n	%
Adultos	Oncología	314	45,4%
	Hematología	122	17,6%
	Reumatología	58	8,4%
	Nefrología	29	4,2%
	Neurología	25	3,6%
	Otros	144	20,8%
	Total	692	100,0%
Pediátricas*	Oncología infantil	68	47,9%
	Reumatología infantil	18	12,7%
	UCI pediátrica	14	9,9%
	Cardiología pediátrica	14	9,9%
	Neurología pediátrica	7	4,9%
	Otros	21	14,7%
	Total	142	100,0%

[†]Desde 1 de octubre

[‡]Hasta 30 de septiembre

*Varios niños fueron atendidos por unidades clínicas de adultos.

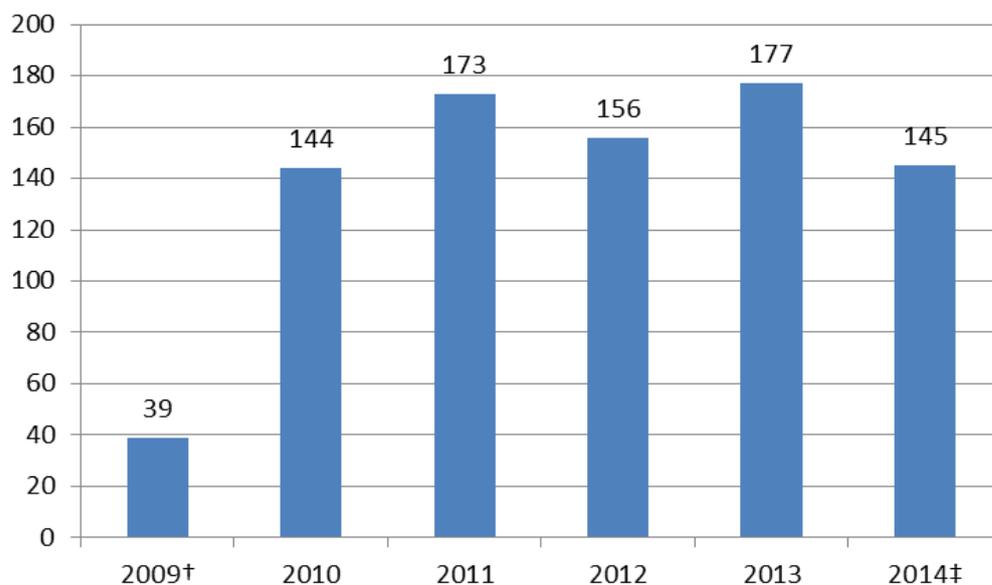
Tabla 16. Características de las solicitudes recibidas.

Resultados

La mediana de edad fue de 50 años [29, 63], con un mínimo de 1 día y un máximo de 89 años. El 81,4% de las solicitudes (679) fueron para pacientes adultos, mientras que el 18,6% (155) de las peticiones fueron para población pediátrica.

4.1.2. Distribución cronológica de las solicitudes.

El 4,7% (39) se recibieron en el último trimestre de 2009, el 17,3% (144) en 2010, el 20,7% (173) en 2011, el 18,7% (156) en 2012, el 21,2% (177) en 2013 y el 17,4% (145) en los tres primeros trimestres de 2014.



†Desde 1 de octubre
‡Hasta 30 de septiembre

Figura 26. Solicitudes de fármacos FFT realizadas por año.

Se empezó la recogida de datos en octubre de 2009 por lo que representa el año con menor número de peticiones.

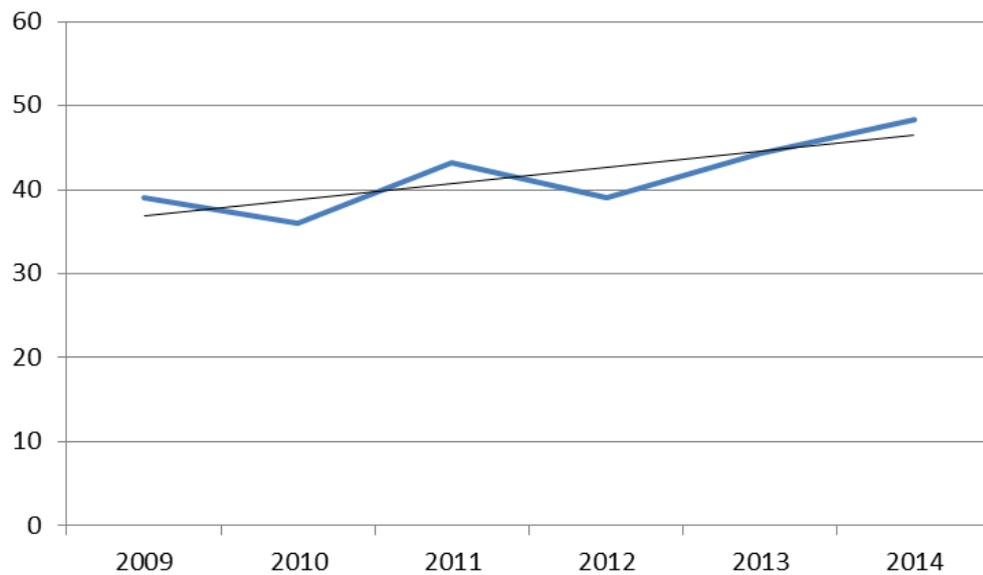


Figura 27. Solicitudes de fármacos FFT trimestrales por año: evolución cronológica.

En 2013 se alcanzó el mayor número de peticiones, aunque en 2014 la progresión era indicativa de superar al resto de años.

Los **tratamientos autorizados** por la Dirección Médica representaron el 88,1% (735) mientras que los **denegados** el 11,9% (99).

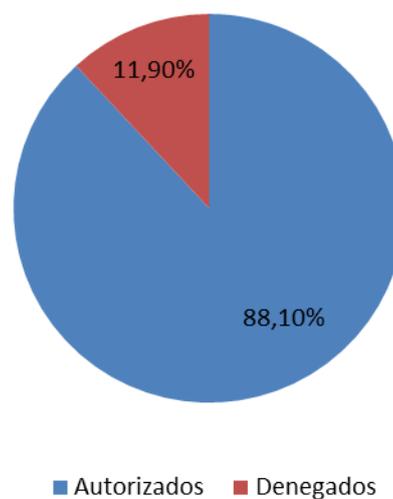


Figura 28. Decisión de la Dirección Médica durante el periodo de estudio 2009-2014.

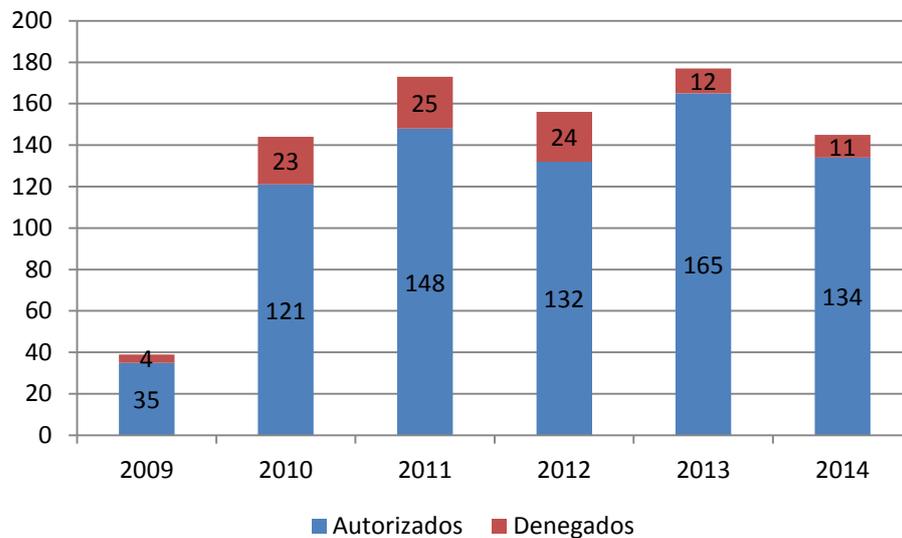


Figura 29. Decisión de la Dirección Médica según año.

Se observó un mayor porcentaje de autorizados al inicio del estudio, manteniéndose en torno al 85% en el 2010, 2011 y 2012. A partir de 2013 el porcentaje de autorización superó el 92%.

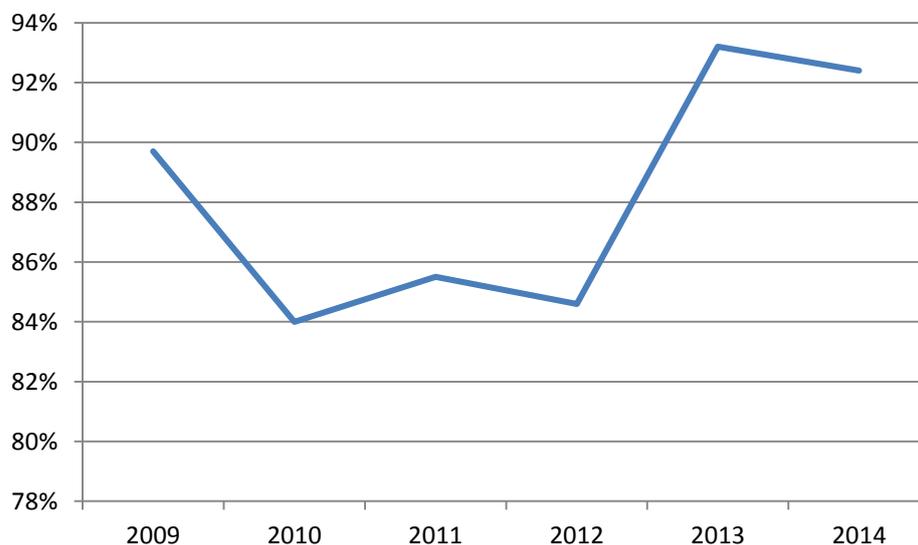


Figura 30. Evolución cronológica de la tasa de solicitudes FFT autorizadas.

Peticiónes autorizadas por año			Peticiónes denegadas por año		
Año	n	%	Año	n	%
2009†	35	4,8%	2009†	4	4,0%
2010	121	16,5%	2010	23	23,2%
2011	148	20,1%	2011	25	25,2%
2012	132	18,0%	2012	24	24,2%
2013	165	22,4%	2013	12	12,1%
2014‡	134	18,2%	2014‡	11	11,1%
Total	735	100,0%	Total	99	100,0%

†Desde 1 de octubre
‡Hasta 30 de septiembre

Tabla 17. Solicitudes distribuidas por año y decisión de la Dirección Médica.

4.1.3 Distribución de las solicitudes según grupo terapéutico.

Se realizó la distribución de medicamentos solicitados según la clasificación ATC. El grupo de medicamentos más solicitados fueron los antineoplásicos con un 73,4% (612), seguido por el sistema musculoesquelético con 7,4% (62) y el grupo de antiinfecciosos con un 5,3% (44).

Clasificación ATC	n	%	Autorizados	%	Denegados	%
B: sangre	18	2,2%	12	66,6%	6	33,3%
C: cardiovascular	32	3,8%	32	100,0%	0	0%
H: hormonas	10	1,2%	10	100,0%	0	0%
J: antiinfecciosos	44	5,3%	43	97,7%	1	2,3%
L: antineoplásicos	612	73,4%	531	86,8%	81	13,2%
M: sistema musculoesquelético	62	7,4%	60	96,8%	2	3,2%
N: sistema nervioso	5	0,6%	4	80,0%	1	20,0%
R: respiratorio	11	1,3%	7	63,6%	4	36,4%
S: órganos de los sentidos	24	2,9%	21	87,5%	3	12,5%
V: varios	16	1,9%	15	93,7%	1	6,3%

Tabla 18. Distribución de medicamentos según clasificación ATC y decisión de la Dirección Médica.

Todos los grupos terapéuticos tuvieron tasas de autorización superiores al 80%, excepto los grupos R: respiratorio) y B: sangre, con unas tasas del 66,6% y 63,6% respectivamente.

Se puede observar gráficamente la diferencia en el número de solicitudes entre el grupo de antineoplásicos y el resto de medicamentos.

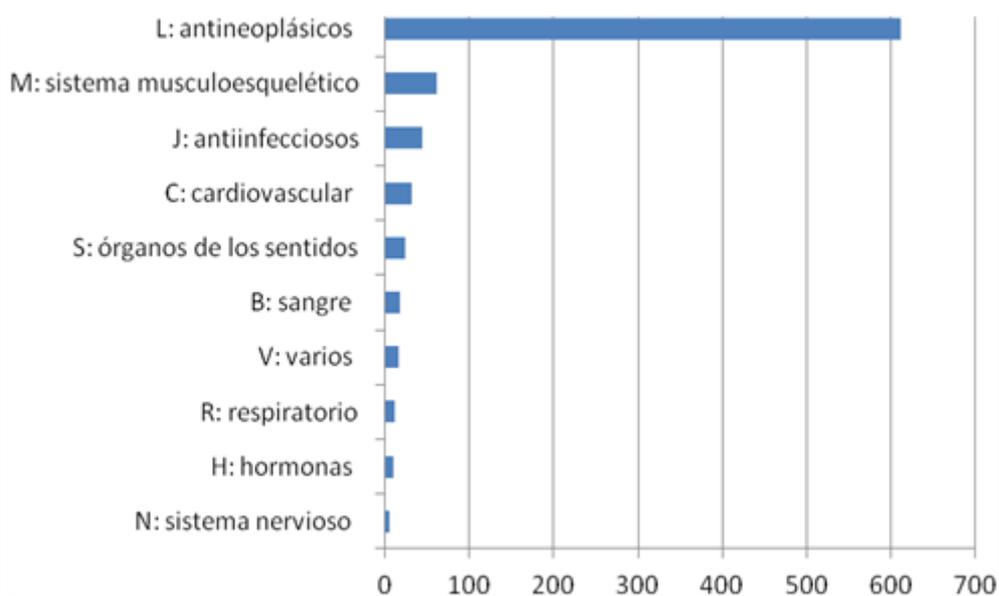


Figura 31. Solicitudes según clasificación ATC.

4.1.4 Tratamientos Fuera de Ficha Técnica más prevalentes.

Los fármacos con mayor número de peticiones fueron rituximab, bevacizumab y bendamustina, tanto en monoterapia como asociados a otros fármacos.

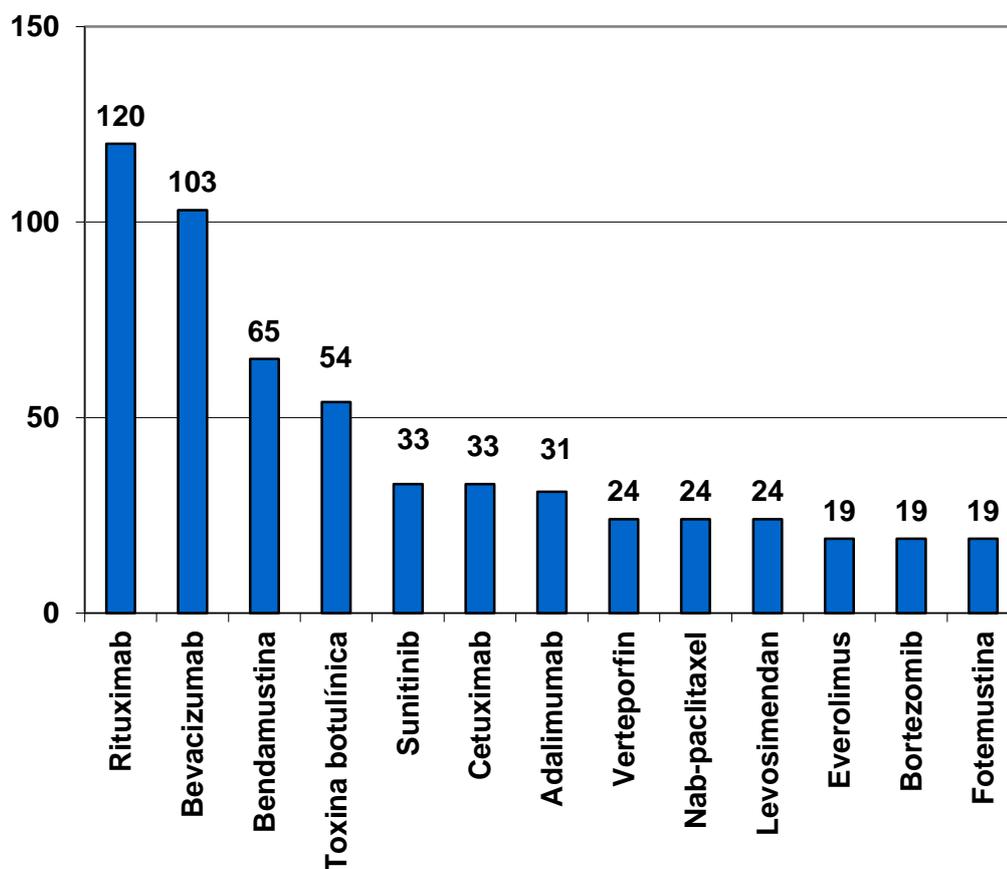


Figura 32. Fármacos con mayor número de solicitudes.

Se registraron únicamente los tratamientos solicitados de manera individual para un paciente concreto. Durante el periodo estudiado se aprobaron diferentes protocolos FFT. Los tratamientos incluidos en estos protocolos se incluyeron únicamente hasta su aprobación por la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Este fue el caso de la toxina botulínica, cuyo protocolo FFT para el tratamiento de la vejiga hiperactiva fue elaborado por el Servicio de Urología y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica durante este periodo. Otros protocolos FFT aprobados cuando ya se habían solicitado tratamientos de manera individual fueron: ácido zoledrónico en osteogénesis imperfecta, toxina botulínica en fisura anal crónica y levosimendán en niños con cardiopatía congénita sometidos a cirugía extracorpórea.

Resultados

Fármaco	Indicación
Inmunoglobulinas intravenosas	Epilepsia refractaria a tratamiento previo.
Ácido Dimercaptosuccínico marcado con ⁹⁹ Tc-pentavalente	Diagnóstico por imagen del carcinoma medular de tiroides.
Dabigatrán	Profilaxis del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo asociado.
Toxina botulínica	Fisura anal crónica
Toxina botulínica	Síndrome de vejiga hiperactiva
Toxina botulínica intraprostática	Hiperplasia benigna de próstata
Óxido nítrico 50%	Analgesia en pediatría
Ácido zoledrónico	Osteogénesis imperfecta
Levosimendán	Insuficiencia cardíaca en pediatría en pacientes sometidos a cirugía extracorpórea.

Tabla 19. Protocolos FFT autorizados durante el periodo de estudio.

Durante el periodo estudiado hubo varios protocolos que fueron rechazados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica:

Fármaco	Indicación
Toxina botulínica	Estreñimiento crónico en pediatría
Peg-filgrastim	Reducción de la duración de la neutropenia en niños

Tabla 20. Protocolos FFT rechazados por la CFT durante el periodo del estudio.

Otros protocolos ya se venían utilizando de manera generalizada antes de iniciar el estudio, por lo que también fueron excluidos.

Fármaco	Indicación
Bevacizumab intravítreo	Degeneración Macular Asociada a la Edad
Misoprostol	Aborto diferido

Tabla 21. Protocolos FFT autorizados previos al estudio.

4.1.5 Diagnósticos más prevalentes con prescripciones Fuera de Ficha Técnica.

Las indicaciones más frecuentes en las peticiones individualizadas fueron glioma con 72 solicitudes, linfoma de células B con 46, carcinoma epitelial de ovario con 32 y cáncer de mama con 31.

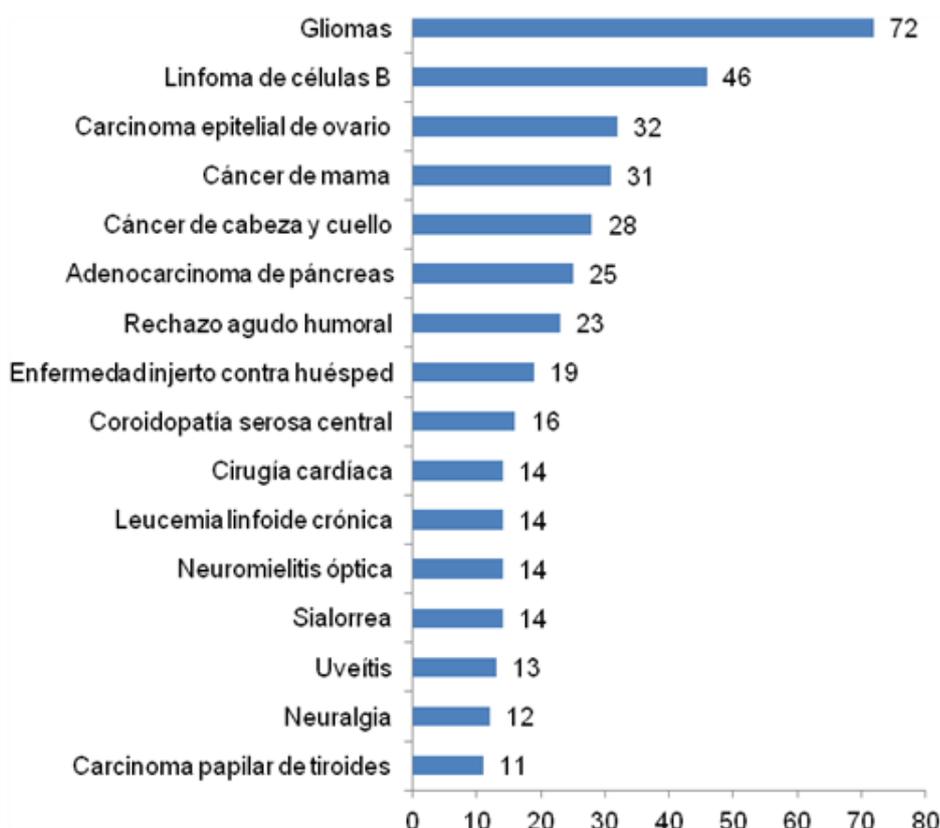


Figura 33. Diagnósticos FFT más frecuentes en las peticiones individualizadas.

Durante el estudio, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios autorizó algunas indicaciones de fármacos que ya se habían solicitado de manera individual como fuera de ficha técnica. Estas solicitudes fueron incluidas en el estudio hasta el momento de su aprobación por la AEMPS. Este fue el caso de everolimus en cáncer de mama, bevacizumab en carcinoma epitelial de ovario, nab-paclitaxel en adenocarcinoma de páncreas, abatacept en artritis reumatoide sin tratamiento previo con fármacos biológicos o toxina botulínica en vejiga hiperactiva, por ejemplo.

Resultados

En la tabla siguiente se describen las indicaciones más frecuentes y la correspondiente decisión de la Dirección Médica.

Indicaciones	Autorizadas	%	Denegadas	%
Gliomas	70	97,2%	2	2,7%
Linfoma de células B	42	91,3%	4	8,7%
Carcinoma epitelial de ovario	28	84,8%	5	15,2%
Cáncer de mama	22	71%	9	29%
Cáncer de cabeza y cuello	27	96,4%	1	3,6%
Adenocarcinoma de páncreas	21	84%	4	16%
Rechazo agudo humoral	22	95,7%	1	4,3%
Enfermedad injerto contra huésped	18	94,7%	1	5,3%
Coroidopatía serosa central	13	81,2%	3	18,8%
Cirugía cardíaca	14	100%	0	0%
Neuromielitis óptica	14	100%	0	0%
Sialorrea	14	100%	0	0%
Leucemia linfoide crónica	13	92,9%	1	7,1%
Uveítis	13	100%	0	0%
Neuralgia	12	100%	0	0%
Carcinoma papilar de tiroides	9	81,8%	2	18,2%

Tabla 22. Diagnósticos FFT más frecuentes según decisión de la Dirección Médica.

Destaca el alto número de tratamientos denegados en cáncer de mama. Para algunas indicaciones, como cirugía cardíaca, neuromielitis óptica o sialorrea, se autorizaron todos los tratamientos solicitados.

El fármaco-indicación más autorizado fue bevacizumab en gliomas con 51 solicitudes y tan solo dos tratamientos no autorizados (96% de autorizaciones).

En pediatría, el fármaco más solicitado fue el levosimendán, autorizándose en 20 ocasiones para niños sometidos a cirugía cardíaca y en 3 para niños con insuficiencia cardíaca sin cirugía. Este fármaco se autorizó en el 100% de los casos, lo que llevó a la redacción de un

protocolo FFT por el Servicio de Anestesia y Reanimación y la posterior aprobación de la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

4.1.6. Unidades clínicas con más solicitudes.

Las solicitudes correspondientes a unidades clínicas de adultos fueron el 83% (692) y las pediátricas el 17% (142).

Unidades clínicas de adultos			Unidades clínicas pediátricas		
Unidad clínica	n	%	Unidad clínica	n	%
Oncología	314	45,4%	Onco-Hematología pediátrica	68	47,9%
Hematología	122	17,6%	Reumatología pediátrica	18	12,7%
Reumatología	58	8,4%	UCI pediátrica	14	9,9%
Oftalmología	32	4,6%	Cardiología pediátrica	14	9,9%
Nefrología	29	4,2%	Neurología pediátrica	7	4,9%
Neurología	25	3,6%	Gastroenterología pediátrica	7	4,9%
Otorrinolaringología	20	2,9%	UCI Neonatal	6	4,2%
Digestivo	14	2,0%	Escolares	3	2,1%
Unidad del dolor	12	1,7%	Endocrinología pediátrica	2	1,4%
Urología	9	1,3%	Aislados	2	1,4%
Otros	57	8,2%	Genética infantil	1	0,7%
Total	692	100%	Total	142	100,0%

Tabla 23. Frecuencia de las Unidades Clínicas en las peticiones individualizadas.

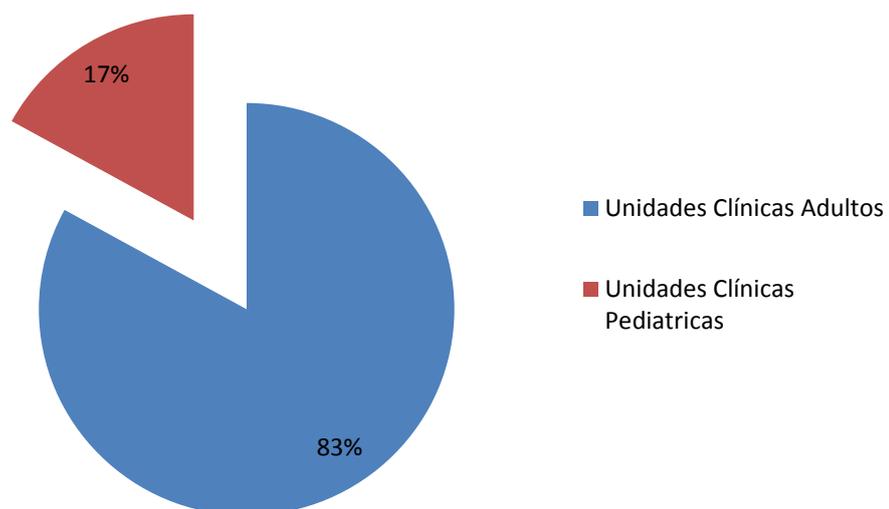


Figura 34. Frecuencia de solicitudes según unidad clínica de adulto o pediátrica.

Dentro de las **unidades clínicas de adultos** se observó que las que más solicitudes presentaron fueron Oncología Médica 45,4% (314), Hematología 17,6% (122) y Reumatología 8,4% (58). En menor medida otros servicios fueron los de Oftalmología, Nefrología, Neurología, Otorrinolaringología, Digestivo y Unidad del Dolor.

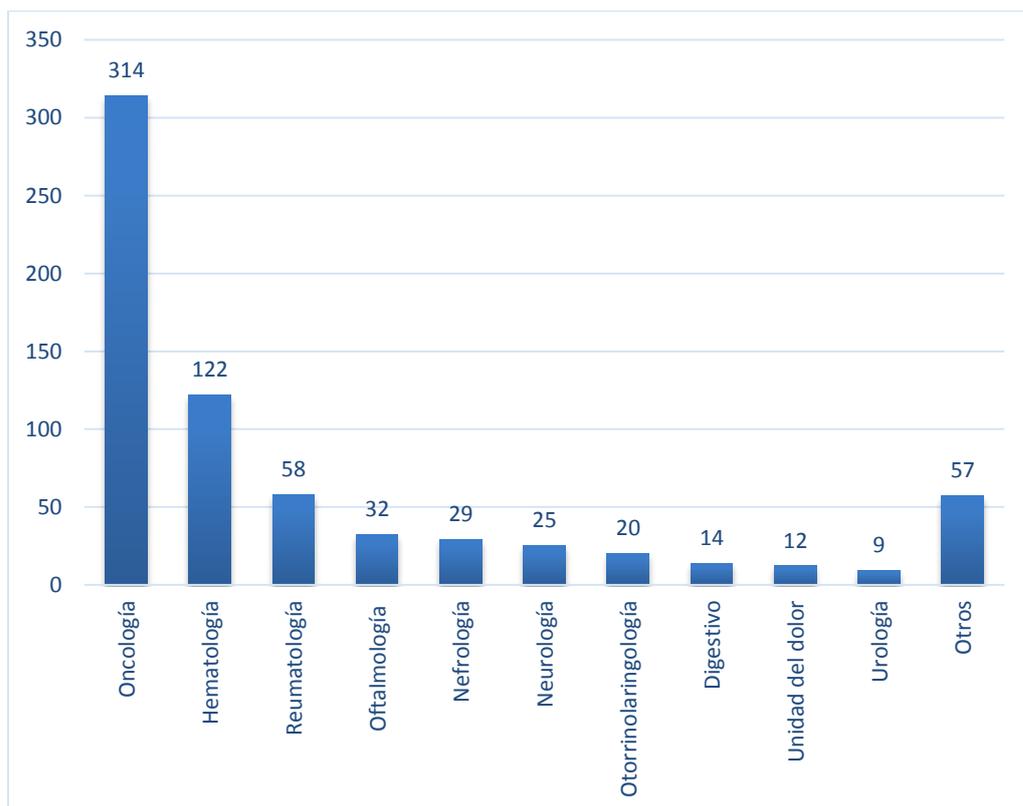


Figura 35. Unidades clínicas peticionarias de adultos.

Al distribuir las **unidades clínicas de adultos** respecto a la decisión de la Dirección Médica se observó una autorización del 100% en los servicios de Digestivo, Otorrinolaringología, Unidad del Dolor y Urología. Las Unidades que realizaron menos solicitudes, agrupadas en “otros”, fueron las que menor porcentaje de autorizaciones recibieron, con un 21,1% de solicitudes denegadas.

Unidades clínicas de adultos				
Unidad Clínica	Autorizados		Denegados	
	n	%	n	%
Oncología	263	83,8%	51	16,2%
Hematología	104	85,2%	18	14,8%
Reumatología	51	87,9%	7	12,1%
Oftalmología	29	90,6%	3	9,4%
Nefrología	28	96,5%	1	3,5%
Neurología	24	96,0%	1	4,0%
Otorrinolaringología	20	100,0%	0	0,0%
Digestivo	14	100,0%	0	0,0%
Unidad del dolor	12	100,0%	0	0,0%
Urología	9	100,0%	0	0,0%
Otros	45	78,9%	12	21,1%
Total	599	86,6%	93	13,4%

Tabla 24. Distribución de las unidades clínicas de adultos respecto a la decisión de la Dirección Médica.

Aunque más de veinte unidades clínicas de adultos realizaron **solicitudes sin indicación formalmente aprobada en la ficha técnica**, fue Oncología Médica, con casi un 40% de las solicitudes de este tipo, la que más solicitudes realizó. Otras unidades clínicas de adultos que también realizaron frecuentemente solicitudes sin indicación fueron Hematología, Reumatología y Oftalmología.

Unidades clínicas de adultos		
Unidad Clínica	n	%
Oncología	208	39,2%
Hematología	79	14,9%
Reumatología	56	10,5%
Oftalmología	32	6,0%
Nefrología	29	5,5%
Neurología	24	4,5%
Otorrinolaringología	20	3,8%
Digestivo	13	2,4%
Unidad del dolor	12	2,2%

Medicina Interna	9	1,7%
Urología	9	1,7%
Alergología	7	1,3%
Dermatología	7	1,3%
Cirugía General	6	1,1%
UCI	6	1,1%
Cardiología	3	0,6%
Otros	11	2%
Total	531	100%

Tabla 25. Solicitudes de adultos sin indicación en ficha técnica.

Las únicas unidades clínicas de adultos que realizaron peticiones con una **combinación de fármacos diferente a la autorizada** en la ficha técnica fueron Oncología y Hematología.

Unidades clínicas de adultos		
Unidad Clínica	n	%
Oncología	53	63,1%
Hematología	31	3,9%
Total	84	100%

Tabla 26. Solicitudes de adultos con una combinación de fármacos diferente a la aprobada en ficha técnica.

Solo tres unidades clínicas de adulto (Digestivo, Neurología y Hematología) realizaron alguna una petición para un paciente con una **edad diferente a la autorizada** explícitamente en la ficha técnica. En el caso de las dos primeras porque trataron en la unidad de adultos a niños de 14 años y en el caso de hematología porque se utilizó en un adulto un tratamiento con indicación únicamente en pediatría.

Unidades clínicas de adultos		
Unidad Clínica	n	%
Digestivo	1	33,3%
Neurología	1	33,3%
Hematología	1	33,3%
Total	3	100%

Tabla 27. Solicitudes de adultos con una combinación de fármacos diferente a la aprobada en ficha técnica.

Cuatro unidades clínicas de adultos realizaron solicitudes en una **línea diferente a la autorizada** en la ficha técnica: Oncología Médica, Hematología, Oncología Radioterápica y Reumatología.

Unidades clínicas de adultos		
Unidad Clínica	N	%
Oncología Médica	53	73,6%
Hematología	11	15,3%
Oncología Radioterápica	6	8,3%
Reumatología	2	2,8%
Total	72	100%

Tabla 28. Solicitudes de adultos en una línea diferente a la aprobada en la ficha técnica.

En las peticiones de adultos las unidades de Oncología Médica y Hematología fueron las que más peticiones realizaron en todos los tipos de FFT salvo en peticiones con edad diferente a la autorizada donde no realizaron ninguna.

Respecto a las **unidades pediátricas** el Servicio de Onco-Hematología Pediátrica fue el que más solicitudes realizó, con el 47,9% (68) de todas las solicitudes pediátricas, seguido de Reumatología Infantil con el 12,7% (18) y la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Pediátrica con el 9,9% (14). Otros servicios peticionarios fueron

Cardiología Pediátrica, Neuropediatría, Gastroenterología pediátrica y UCI neonatal.

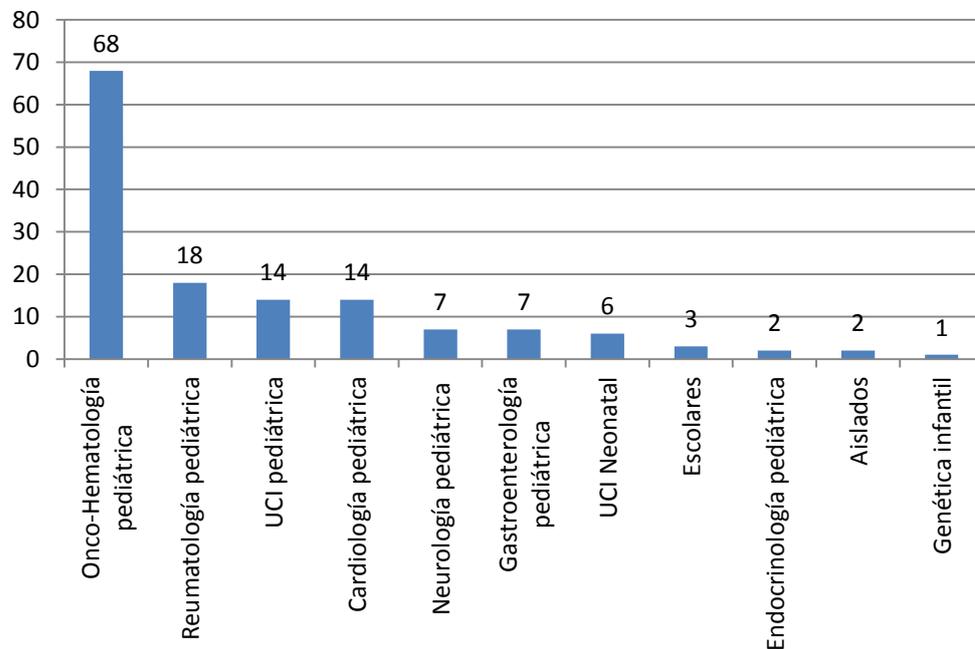


Figura 36. Unidades clínicas peticionarias pediátricas.

Unidades Pediátricas				
Unidad Clínica	Autorizados		Denegados	
	n	%	n	%
Oncología infantil	67	98,5%	1	1,5%
Reumatología infantil	15	83,3%	3	16,6%
UCI pediátrica	14	100,0%	0	0,0%
Cardiología pediátrica	14	100,0%	0	0,0%
Neurología pediátrica	7	100,0%	0	0,0%
Gastroenterología pediátrica	6	85,7%	1	14,3%
UCI Neonatal	6	100,0%	0	0,0%
Escolares	3	100,0%	0	0,0%
Endocrinología pediátrica	2	100,0%	0	0,0%
Aislados	1	50,0%	1	50,0%
Genética infantil	1	100,0%	0	0,0%
Total	136	95,8%	6	4,2%

Tabla 29. Distribución de las unidades clínicas pediátricas respecto a la decisión de la Dirección Médica.

En general las tasas de autorización en pediatría fueron superiores a las de las unidades clínicas de adultos.

Las unidades pediátricas con más peticiones con **indicación no autorizada en la ficha técnica** fueron Onco-Hematología Pediátrica con el 53,3% (42) y Reumatología Infantil con el 16,4% (13). Otras unidades clínicas con solicitudes de este tipo fueron Gastroenterología, Neuropediatría, UCI Neonatal, Escolares, UCI Pediátrica, Aislados, Endocrinología Pediátrica, Cardiología Pediátrica y Genética Infantil.

Unidades Pediátricas		
Unidad Clínica	N	%
Oncología infantil	42	53,3%
Reumatología infantil	13	16,4%
Gastroenterología	4	5,1%
Neurología pediátrica	4	5,1%
UCI Neonatal	3	3,8%
Escolares	3	3,8%
UCI pediátrica	2	2,5%
Aislados	2	2,5%
Endocrinología pediátrica	2	2,5%
Cardiología pediátrica	1	1,3%
Genética infantil	1	1,3%
Total	79	100%

Tabla 30. Solicitudes pediátricas sin indicación en ficha técnica.

Las unidades con más peticiones para pacientes pediátricos con **edad diferente de la autorizada** fueron Onco-Hematología Infantil, con el 39,1% (25), cardiología pediátrica, con el 20,3% (13) y UCI Pediátrica, con el 18,7% (12). Otras unidades clínicas pediátricas con solicitudes de este tipo fueron Reumatología, Neuropediatría, Gastroenterología y UCI Neonatal.

Unidades Pediátricas		
Unidad Clínica	N	%
Oncología infantil	25	39,1%
Cardiología	13	20,3%
UCI pediátrica	12	18,7%
Reumatología infantil	5	7,8%
Neuropediatría	3	4,7%
Gastroenterología	3	4,7%
UCI neonatal	3	4,7%
Total	64	100%

Tabla 31. Solicitudes pediátricas con edad diferente de la autorizada en ficha técnica.

Solo se realizó una solicitud desde una unidad pediátrica en una **combinación de fármacos no indicada.**

Unidades Pediátricas		
Unidad Clínica	N	%
Oncología infantil	1	100%
Total	1	100%

Tabla 32. Solicitudes pediátricas en una combinación de fármacos diferente de la autorizada en ficha técnica.

Ninguna unidad clínica de pediatría realizó peticiones en una **línea de tratamiento diferente a la autorizada.**

La tasa de autorización solicitada por las unidades pediátricas fue superior a la de las unidades de adultos, con un 95,7% de autorizaciones frente a un 86,6%; OR=3,52 (IC95% de 1,51 a 8,20); p<0,005.

4.2. Variables que influyen en la autorización de los tratamientos FFT.

4.2.1. Razón que motivó la consideración como FFT.

Según la razón que motivó que el tratamiento se considerara FFT, fueron mayoritarias las solicitudes en las que la indicación era distinta a la descrita la ficha técnica, con un 73,2% de las peticiones (610). Las solicitudes en las que la combinación de fármacos era distinta a la autorizada supuso un 10% de los casos. El menor número de solicitudes se debió a considerarse como una línea diferente de la descrita en ficha técnica o a una edad distinta la autorizada.

Tipos de FFT			Autorizados		Denegados	
	n	%		%		%
Indicación	610	73,2%	534	87,5%	76	12,5%
Combinación	85	10,2%	80	94,1%	5	5,9%
Línea	72	8,6%	54	75%	18	25%
Edad	67	8,0%	67	100,0%	0	0,0%

Tabla 33. Distribución de los diferentes tipos de FFT según decisión de la Dirección Médica

Cuando la solicitud se realizó porque la edad del paciente era distinta a la recogida en la ficha técnica se autorizaron el 100% (67), mientras que el porcentaje más bajo de autorizaciones se produjo en las peticiones en las que se solicitaba un tratamiento en una línea diferente a la autorizada con un 75% (54).

Al distribuir los diferentes tipos de medicamentos FFT según el año de la petición se observó que el alto porcentaje de solicitudes debido a indicación se mantuvo constante durante todo el periodo de estudio. En 2009 hubo un mayor porcentaje de peticiones debido a la edad que en el resto de años. La proporción solicitudes con una combinación de

fármacos diferente a la autorizada en la ficha técnica ha aumentado progresivamente, desde la inexistencia de solicitudes de este tipo en 2009 y 2010 hasta el 23,4% que hubo en 2014.

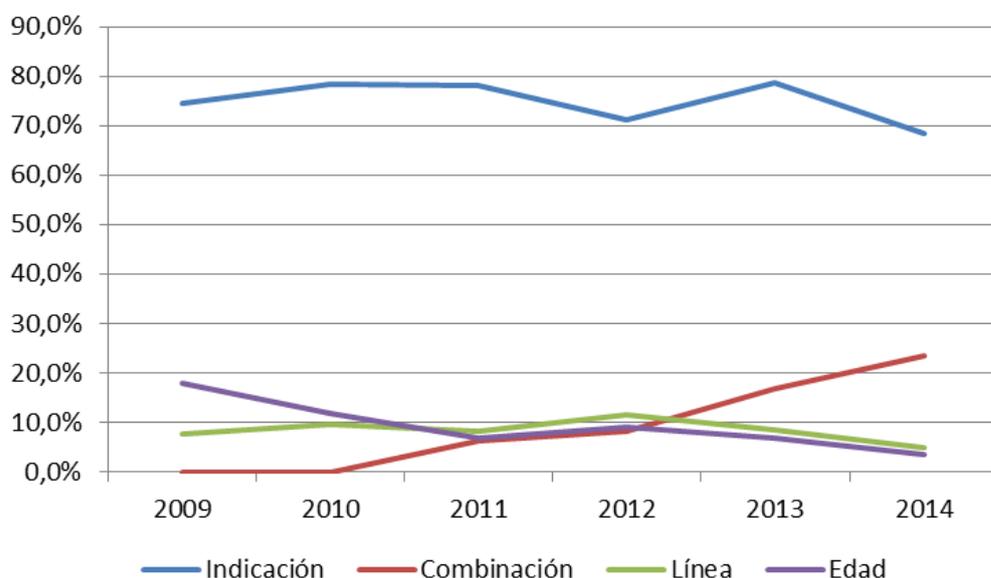


Figura 37. Distribución de los tipos de solicitudes FFT según año.

4.2.2. Evidencia disponible.

Respecto a la evidencia disponible en el momento de realizarse la solicitud, la siguiente tabla resume su distribución.

Evidencia disponible	n	%	Autorizados	%	Denegados	%
Evidencia alta	90	10,8%	76	84,4%	14	15,6%
Evidencia moderada	460	55,1%	411	89,3%	49	10,7%
Evidencia baja	20	2,4%	17	85,0%	3	15,0%
Evidencia muy baja	264	31,7%	231	87,5%	33	12,5%
Total	834	100,0%	735	88,1%	99	11,9%

Tabla 34. Distribución de las peticiones según evidencia disponible y decisión de la Dirección Médica.

Se observó que un 10,8% (90) de las peticiones estaban avaladas por una evidencia alta, un 55,1% (460) por una evidencia moderada, un 2,4% (20) por evidencia baja y un 31,7% (264) por una evidencia muy baja. Las peticiones respaldadas con una alta evidencia fueron autorizadas en un 84,4% (76) mientras que en las que existía una evidencia muy baja se autorizaron un 87,5% (231). Se compararon los niveles de evidencia respecto a la decisión de aprobación o denegación ($p=0,413$, test de χ^2) no observando diferencias significativas entre la decisión de aprobación o denegación y la evidencia disponible.

La distribución de la evidencia disponible según el tipo de FFT de la petición se describe en la siguiente tabla.

FFT por Indicación			FFT por Edad		
Evidencia disponible	n	%	Evidencia disponible	n	%
Evidencia alta	66	10,8%	Evidencia alta	1	1,5%
Evidencia moderada	293	48,0%	Evidencia moderada	43	64,2%
Evidencia baja	13	2,1%	Evidencia baja	4	6,0%
Evidencia muy baja	238	39,0%	Evidencia muy baja	19	28,3%
Total	610	100,0%	Total	67	100,0%
FFT por Combinación			FFT por Línea		
Evidencia disponible	n	%	Evidencia disponible	n	%
Evidencia alta	15	17,6%	Evidencia alta	8	11,1%
Evidencia moderada	70	82,3%	Evidencia moderada	54	75%
Evidencia baja	0	0,0%	Evidencia baja	3	4,2%
Evidencia muy baja	0	0,0%	Evidencia muy baja	7	9,7%
Total	85	100,0%	Total	72	100,0%

Tabla 35. Evidencia según el tipo de solicitud FFT.

Respecto a la evidencia disponible para las peticiones con indicación diferente se observó que la mayoría fue respaldada por evidencia moderada con un 48% o por evidencia muy baja con un 39%, frente a solo un 10,8% respaldada por una evidencia alta.



Figura 38. Evidencia cuando la razón del FFT es la falta de indicación.

En el caso de las solicitudes en las que la razón de que se considerara FFT era la edad, un 64,2% se basó en evidencia moderada y un 28,3% en evidencia muy baja.

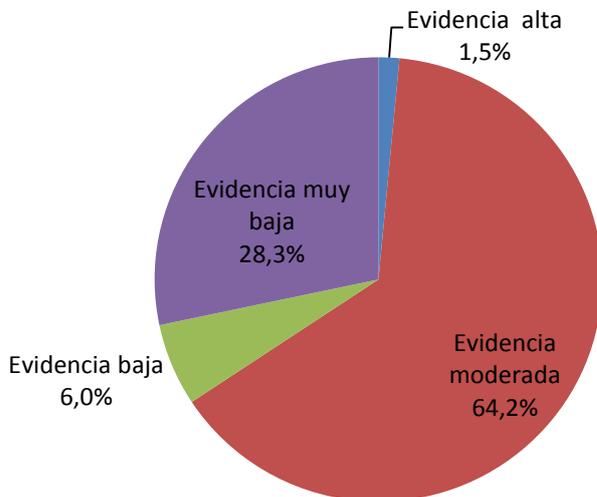


Figura 39. Evidencia cuando la razón del FFT es una edad diferente a la autorizada.

En las peticiones por diferente línea se pudo observar que existía una evidencia moderada con un 75%. Por otro lado la evidencia alta representó un 11,1%.

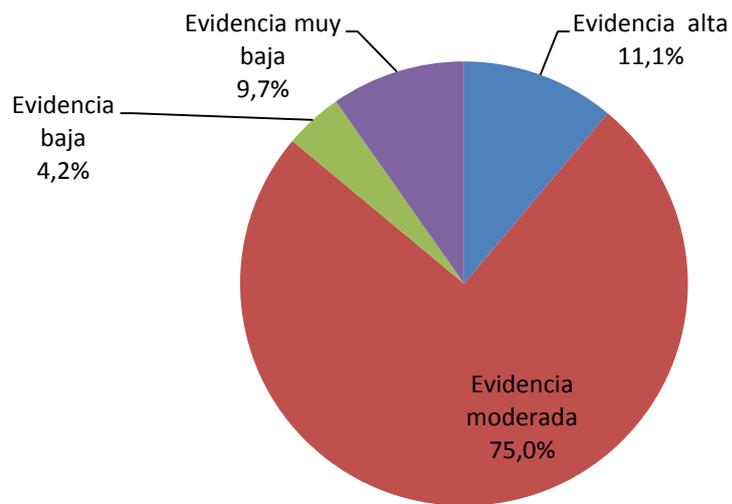


Figura 40. Evidencia cuando la razón del FFT es la línea de tratamiento diferente a la autorizada.

Por último se observó que en las peticiones por combinación diferente a la autorizada, la evidencia moderada representó la mayoría de la evidencia disponible con un 82,3%.

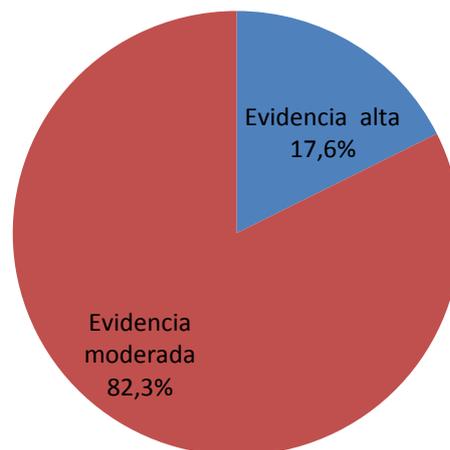


Figura 41. Evidencia cuando la razón del FFT es una combinación diferente a la autorizada.

Resultados

Se realizó un desglose de los niveles de evidencia, donde se observó que la evidencia alta fue relacionada siempre con ensayos clínicos aleatorizados.

En la evidencia moderada fueron mayoritarios los estudios de cohorte de alta calidad, con un 37,5% (313). Se incluyeron en este grupo los ensayos aleatorizados de otra línea y los ensayos aleatorizados en otra población.

Se observaron cuatro casos en los que no se encontró ninguna evidencia y que se clasificó como evidencia de muy baja calidad.

Evidencia disponible		n	%
Evidencia alta		90	10,8%
	Meta-análisis	0	0,0%
	Ensayo clínico aleatorizado	90	10,8%
	Revisión sistemática de EC aleatorizados	0	0,0%
Evidencia moderada		460	55,2%
	Ensayo aleatorizados de otra línea de tratamiento extrapolables	46	5,52%
	Ensayos aleatorizados en otra población extrapolables	20	2,4%
	Ensayos clínicos controlados bien diseñados pero no aleatorizados	81	9,7%
	Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad y multicéntricos	313	37,5%
Evidencia baja		20	2,4%
	Estudios de cohortes o de casos y controles	16	1,9%
	Múltiples series comparadas en el tiempo	4	0,5%
Evidencia muy baja		264	31,6%
	Serie de casos	245	29,4%
	Opinión de expertos	15	1,8%
	Ninguna	4	0,5%

Tabla 36. Desglose de la evidencia de las solicitudes FFT.

4.2.3 Coste del tratamiento.

La **media de coste por tratamiento autorizado** fue de 11.656 €, con una mediana de 8.544 € [1.970, 16.101].

La **media de coste por tratamiento denegado** fue de 22.916 €, con una mediana de 14.010 € [4.684,35.935].

El coste medio de los tratamientos autorizados fue significativamente menor que el de los denegados ($p < 0,0001$).

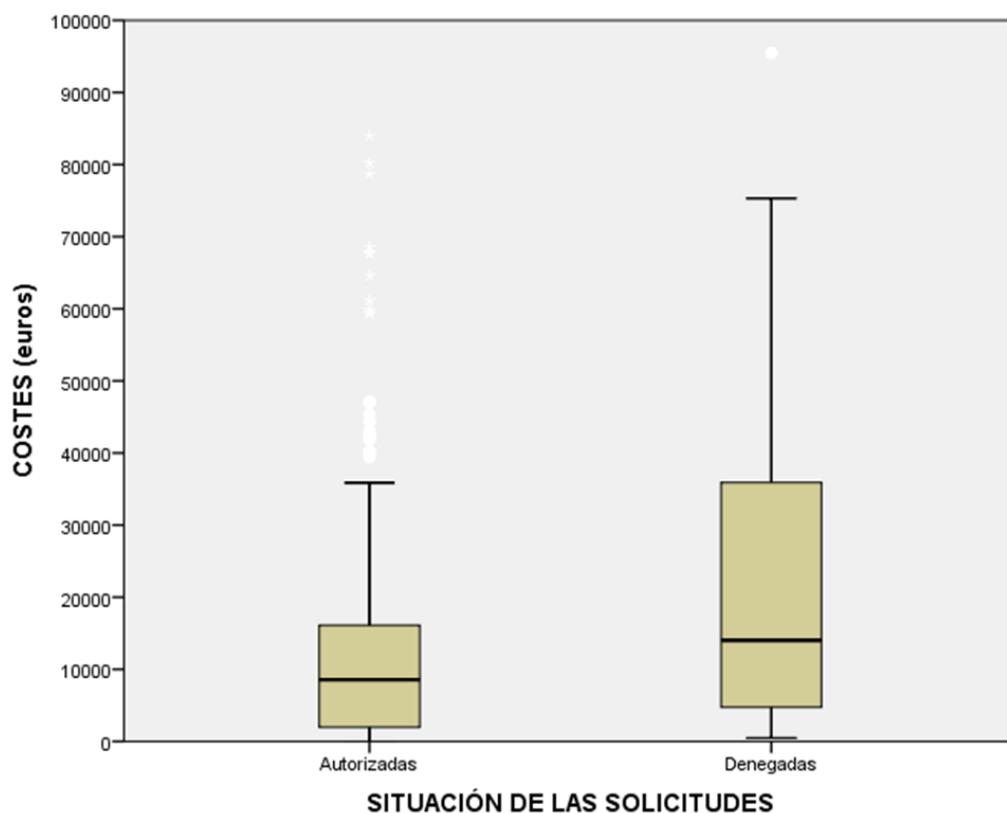


Figura 42. Relación entre el coste y la decisión de autorización de las solicitudes FFT.

El porcentaje de autorización de los medicamentos según franja de gasto se recoge en la siguiente tabla.

Costes	Decisión	n	%
De 0 a 1.000 €		127	15,2%
	Autorizados	123	96,8%
	Denegados	4	3,2%
De 1.000 a 10.000 €		320	38,4%
	Autorizados	285	89,1%
	Denegados	35	10,9%
De 10.000 a 50.000 €		363	43,5%
	Autorizados	315	86,8%
	Denegados	48	13,2%
De 50.000 a 100.000 €		24	2,9%
	Autorizados	12	50,0%
	Denegados	12	50,0%

Tabla 37. Peticiones individualizadas según decisión de la Decisión Médica y coste.

Se pudo observar como los tratamientos cuyos costes estaban comprendidos entre 0 y 1.000 € fueron autorizados en un 96,8% (123), mientras que entre 50.000 y 100.000 € solo lo fueron en el 50% de las ocasiones (12).

Se calculó la relación entre el aumento del coste de las peticiones y la decisión de Dirección Médica y se observó que el porcentaje de autorización disminuyó según aumentó la franja de gasto de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$, test t de student).

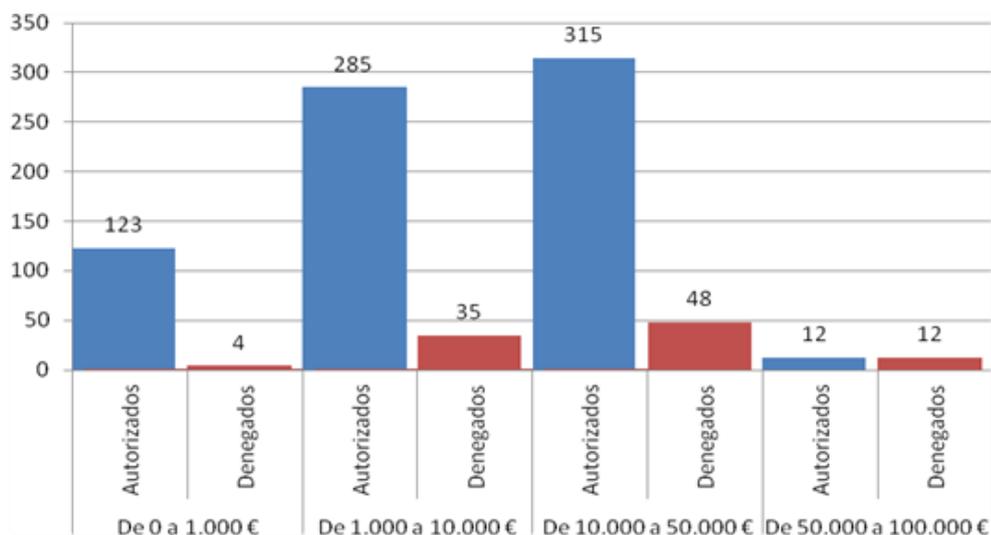


Figura 43. Solicitudes individualizadas según decisión de la Dirección Médica y franja de coste.

Solo el 3,2% (4) de las solicitudes con un coste comprendido entre 0 y 1.000 € fueron denegados. Sin embargo, se denegaron el 50% (12) de las que presentaban un coste comprendido entre 50.000 y 100.000 €.

Cuando se realizó la comparación entre los diferentes rangos de costes se observó que, al comparar la franja de 1.000 a 10.000 € frente a la de 10.000 a 50.000 € no se podía concluir que existieran diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, sí existían diferencias estadísticamente significativas entre el resto de franjas

	1.000 a 10.000 €	10.000 a 50.000 €	50.000 a 100.000 €
0 a 1.000 €	p<0,05	p<0,05	p<0,001
1.000 a 10.000 €		p>0,05	p<0,001
10.000 a 50.000 €			p<0,001

Tabla 38. Comparación de la tasa de autorización según coste de tratamiento.

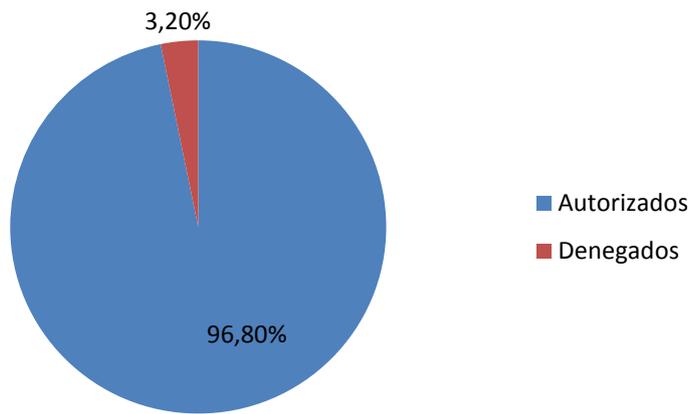


Figura 44. Tasa de autorización en tratamientos entre 0 y 1.000 €

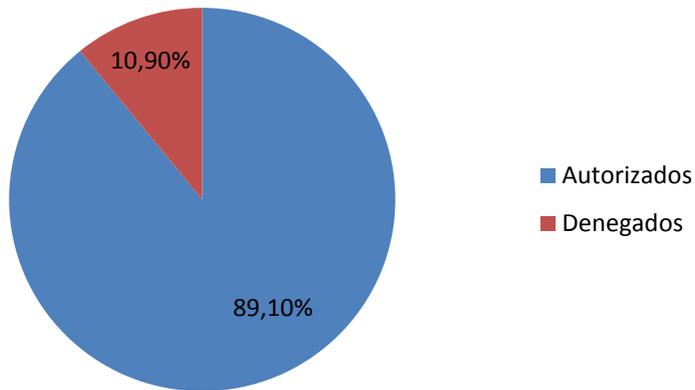


Figura 45. Tasa de autorización en tratamientos entre 1.000 y 10.000 €

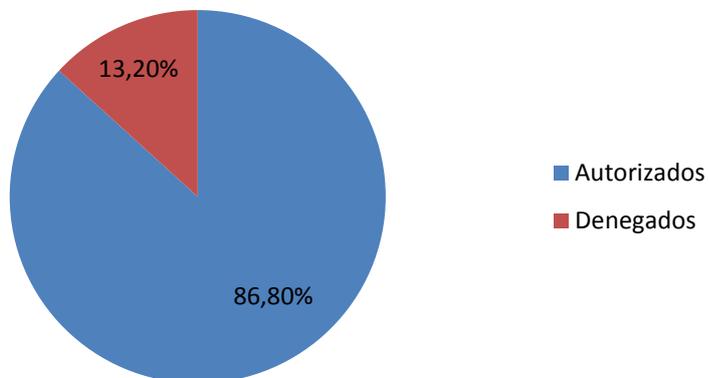


Figura 46. Tasa de autorización en tratamientos entre 10.000 y 50.000 €.

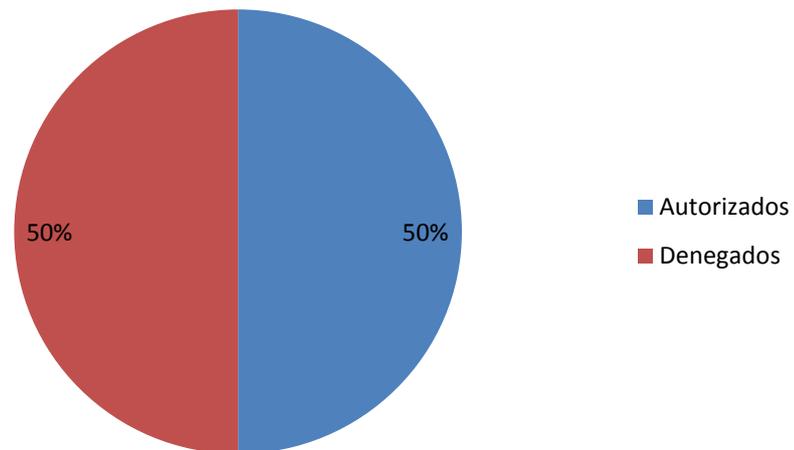


Figura 47. Tasa de autorización en tratamientos entre 50.000 y 100.000 €

El coste de la mayoría de los tratamientos autorizados estuvo comprendido entre 1.000 y 50.000 €.

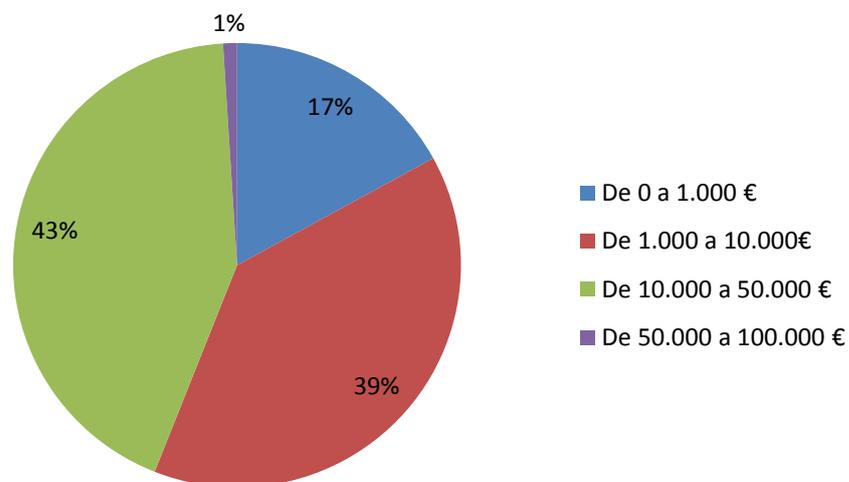


Figura 48. Distribución de los tratamientos autorizados según coste.

Por otro lado, el coste de la mayoría de los denegados estuvo comprendido entre 10.000 y 100.000 €.

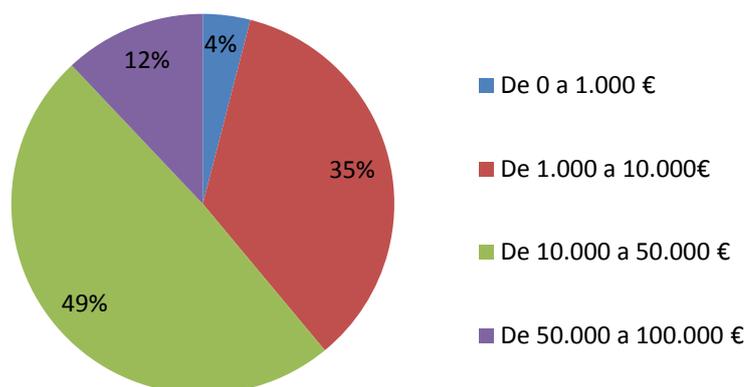


Figura 49. Distribución de los tratamientos denegados según coste.

La decisión de la Dirección Médica según costes y evidencia se describe en la siguiente tabla. Se observó que, independientemente de la evidencia, se autorizaron menos tratamientos conforme aumentó el coste por tratamiento.

0 a 1.000 €				
	Autorizados		Denegados	
Evidencia disponible	n	%	n	%
Evidencia alta	2	100,0%	0	0,0%
Evidencia moderada	60	96,8%	2	3,2%
Evidencia baja	3	100,0%	0	0,0%
Evidencia muy baja	58	96,7%	2	3,3%
Total	123	96,8%	4	3,2%

Tabla 39. Decisión de la Dirección Médica según costes y evidencia para tratamientos de coste inferior a 1.000 €.

1.000 a 10.000 €				
	Autorizados		Denegados	
Evidencia disponible	n	%	n	%
Evidencia alta	27	90,0%	3	10,0%
Evidencia moderada	132	89,2%	16	10,8%
Evidencia baja	7	100,0%	0	0,0%
Evidencia muy baja	119	86,9%	16	13,1%
Total	285	89,1%	35	10,9%

Tabla 40. Decisión de la Dirección Médica según costes y evidencia para tratamientos de coste comprendido entre 1.000 y 10.000 €.

10.000 a 50.000 €				
Evidencia disponible	Autorizados		Denegados	
	N	%	N	%
Evidencia alta	46	80,7%	11	19,3%
Evidencia moderada	208	89,7%	24	10,3%
Evidencia baja	10	90,9%	1	9,1%
Evidencia muy baja	51	81,0%	12	19,0%
Total	315	86,8%	48	13,2%

Tabla 41. Decisión de la Dirección Médica según costes y evidencia para tratamientos de coste comprendido entre 10.000 y 50.000 €.

50.000 a 100.000 €				
Evidencia disponible	Autorizados		Denegados	
	n	%	N	%
Evidencia alta	2	66,7%	1	33,3%
Evidencia moderada	8	57,1%	6	42,9%
Evidencia baja	1	33,3%	2	66,7%
Evidencia muy baja	1	25,0%	3	75,0%
Total	12	50,0%	50	60,0%

Tabla 42. Decisión de la Dirección Médica según costes y evidencia para tratamientos de coste superior a 50.000 €.

4.2.4. Edad.

Durante el periodo de estudio, del total de las solicitudes recibidas, 735 fueron autorizadas y 99 denegadas. La media de edad fue significativamente menor en las solicitudes autorizadas (43 ± 23 años) respecto a las no autorizadas (51 ± 19 años), $p = 0,001$.

Si analizamos por grupo de edad, se observa que en el grupo de pacientes más jóvenes, con rango de edad de 0 a 20 años, la tasa de autorización es significativamente más alta. Esto también ocurre en el grupo de edad superior a 80 años, aunque en este caso la población fue muy pequeña (solo 12 pacientes).

Grupos de edad (años)	Autorizados	Denegados	P respecto a la media
0-20	161 (95,2%)	8 (4,7%)	<0,05
21-40	121 (87,6%)	17 (12,3%)	n.s.
41-60	250 (87,1%)	37 (12,9%)	n.s.
61-80	191 (83,8%)	37 (16,2)	n.s.
>80	12 (100%)	0 (0%)	<0,05
Total	735 (88,1%)	99 (11,9%)	----

Tabla 43. Tasas de autorización según grupos de edad:

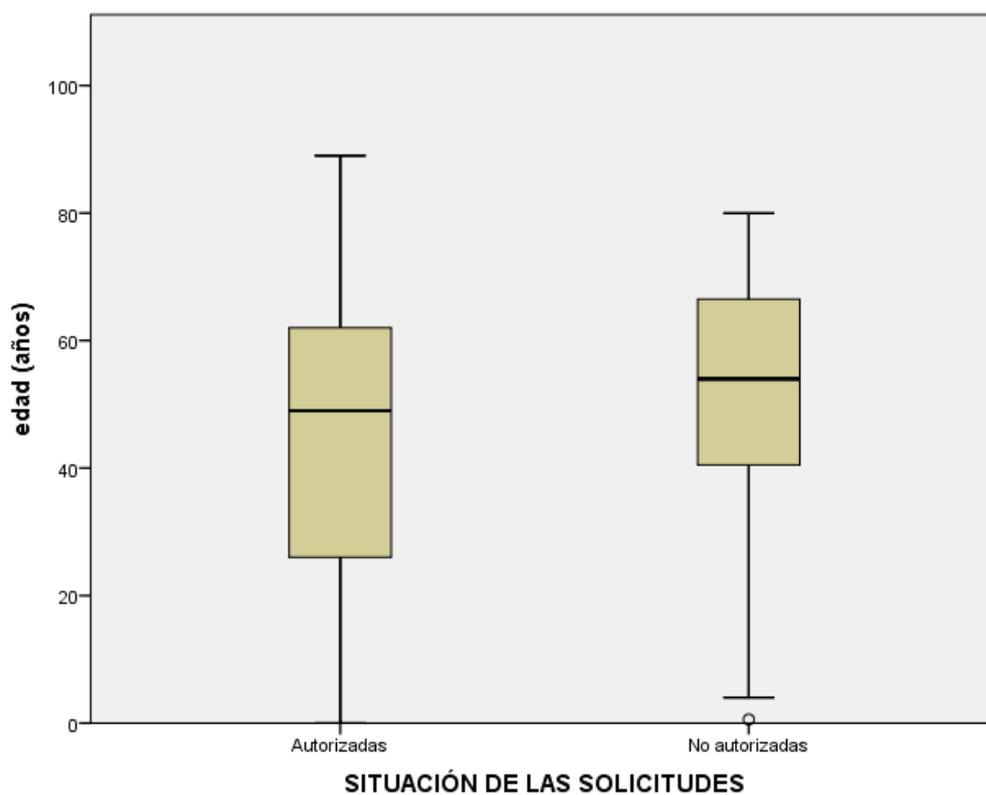


Figura 50. Relación entre la edad y la decisión de autorización de las solicitudes FFT.

4.3 Impacto económico.

Se calculó el coste teórico que suponían los **medicamentos aprobados** alcanzándose un gasto total de 8.567.537 €. El gasto total de farmacia en el periodo estudiado (1 de octubre de 2009 a 30 de septiembre de 2014) ascendió a 250.702.423 €. Por lo tanto, el gasto en fármacos fuera de ficha técnica supuso un 3,42% del gasto total de farmacia. La mediana del coste por paciente fue de 8.544 € [1.970, 16.101], y la media 11.656 €.

Los tratamientos denegados, en el caso de que se hubieran aprobado, hubieran supuesto un gasto de 2.268.642 €, con una mediana de coste por paciente de 14.010 € [4.684, 35.935] y una media de 22.916 €. Esto supondría un 0,90% del gasto de medicamentos en ese periodo.

Si analizamos el **impacto económico por unidad clínica**, Oncología Médica es la que más impacto económico ha tenido durante el estudio. Los tratamientos oncológicos aprobados han supuesto 4.872.302 €, un 56,9% del gasto total en medicamentos FFT, correspondientes al 37,6% de las solicitudes totales de medicamentos FFT incluidos en este estudio. La media por paciente oncológico fue de 18.885 €, claramente superior a la media global (11.656 €/paciente).

La segunda unidad clínica con mayor gasto fue Hematología con 1.728.777 € de gasto teórico, un 20,2% del gasto total en fármacos FFT. La media por tratamiento hematológico aprobado (16.784 €/paciente) también fue superior a la media global, aunque ligeramente inferior a la media por tratamiento oncológico.

En cuanto a los tratamientos denegado por estas unidades clínicas, se han dejado de invertir 1.204.296 € en Oncología y 610.402 € en Hematología, un 53,1 y 26,9% respectivamente del “ahorro teórico total en fármacos no aprobados.

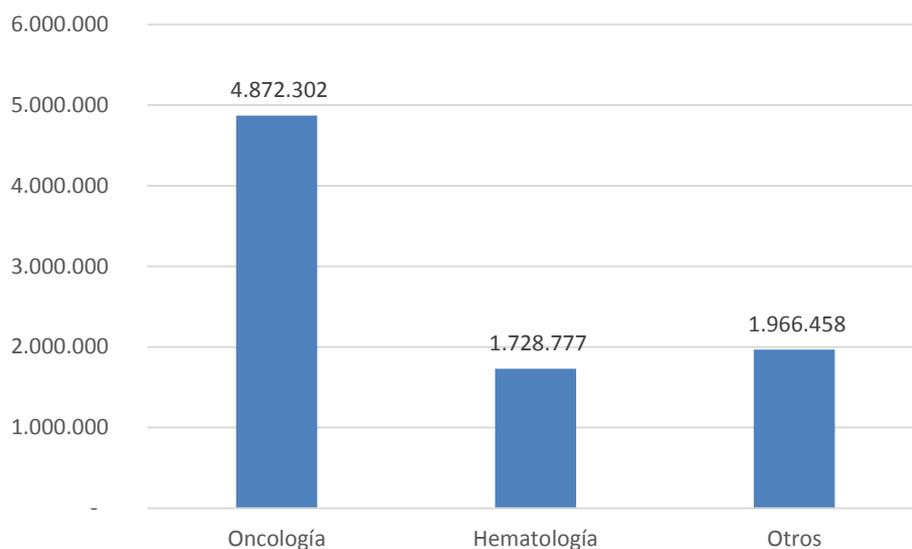


Figura 51. Impacto económico por unidad clínica de los tratamientos autorizados.

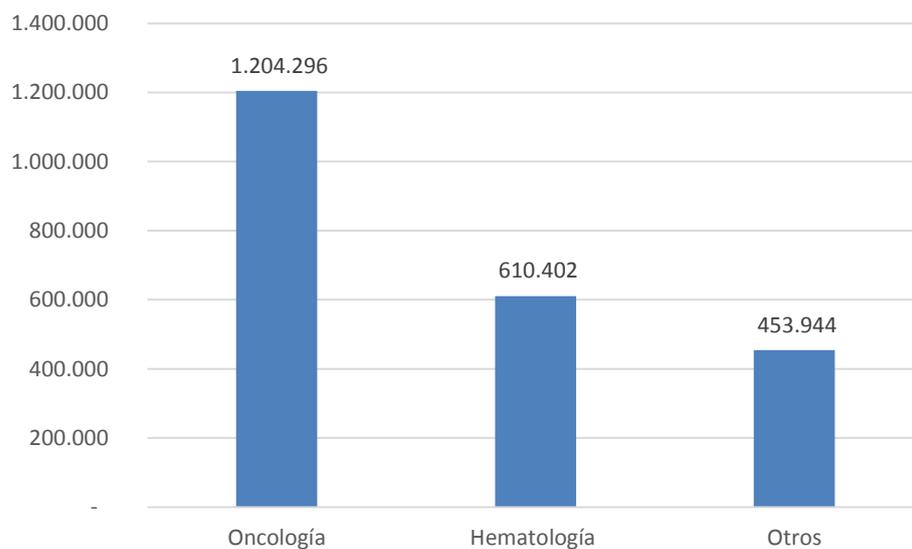


Figura 52. Ahorro teórico por unidad clínica

En pediatría, la unidad clínica con mayor impacto económico fue Onco-Hematología con 328.793 € de gasto en tratamientos FFT durante los cinco años estudiados (5.058 €/paciente). En esta unidad pediátrica solo se denegó un tratamiento, que tenía un coste teórico de 484 €.

4.4 Resultados de efectividad y coste reales de los tratamientos más prevalentes y comparación con los previstos.

4.4.1. Efectividad de bevacizumab en el tratamiento de gliomas de alto grado en recaída.

El tratamiento-diagnóstico que en más ocasiones se solicitó fue **bevacizumab**, asociado o no a otros fármacos, para el tratamiento de **gliomas** en recaída tras haber recibido radioterapia y temozolomida, solicitado en 51 pacientes. De las 51 solicitudes recibidas fueron aprobadas por la Dirección Médica 49, aunque finalmente solo se llegó a administrar al menos una dosis del tratamiento a 46 pacientes.

Tres de los 46 pacientes que recibieron el tratamiento eran niños (7, 10 y 12 años respectivamente) y 40 varones (86,9%). La mediana global de edad fue de 49 años.

El **tratamiento** tuvo una **duración** mediana de **5,23 ± 1,90 meses** con una media de 7,26 ± 0,92. Se administraron una mediana de 12,0 ciclos de bevacizumab (media 14,2).

La mediana de **supervivencia libre de progresión** alcanzada en los pacientes que recibieron bevacizumab fue de **5,23 ± 0,85 meses** y la media de 7,60 ± 1,06 meses. Cuatro pacientes continuaban libres de progresión y en tratamiento en el momento del corte tras 53, 24, 30 y 27 ciclos, respectivamente. A los 6 meses 20 pacientes (43,5%) continuaban libre de progresión y a los 12 meses 7 (15,2%).

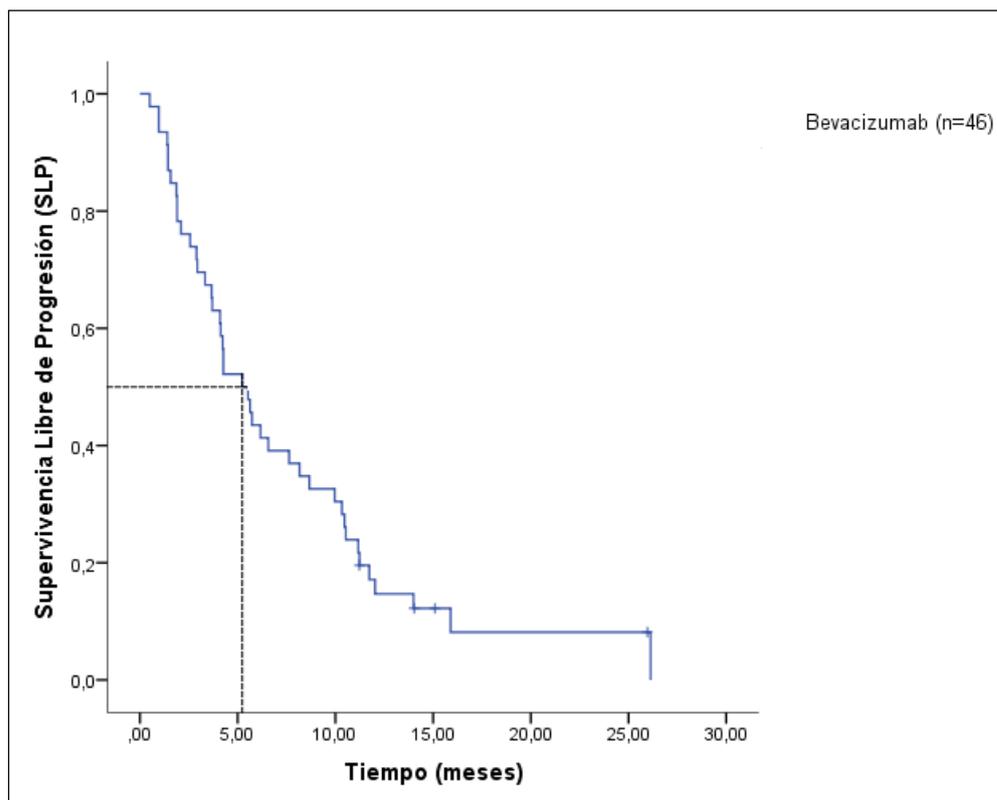


Figura 53. Curva de Supervivencia libre de progresión para bevacizumab en gliomas de alto grado.

En 7 ocasiones el tratamiento se administró en combinación con irinotecán, en 4 combinado con temozolomida y el resto (35) en monoterapia.

Si separamos entre pacientes en los que se administró en monoterapia y en combinación con irinotecán o temozolamida, las medianas de SLP fueron de 5,63 meses (IC95% de 0,59 a 10,6) para bevacizumab; 4,13 meses para bevacizumab + irinotecán (IC95% de 1,3 a 6,9) y de 6,16 meses para bevacizumab + temozolomida (IC95% de 3,8 a 7,2). Los test de log Rank indican que no existen diferencias significativas entre los tres grupos ($p=0,618$).

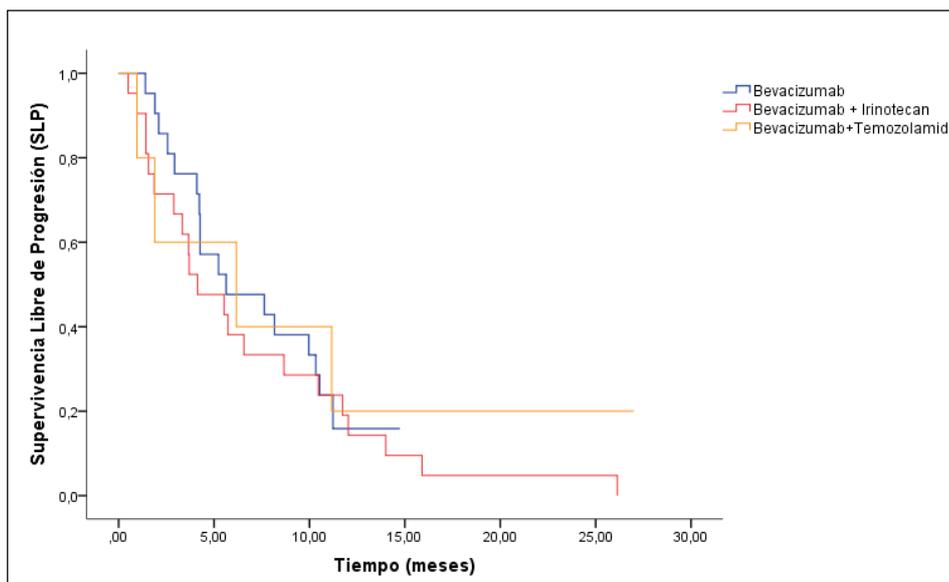


Figura 54. Curvas de SLP desglosada según bevacizumab en monoterapia o + irinotecán o + temozolomida

La SLP mediana publicada anteriormente en varios estudios fase II fue de 4,2 meses cuando se administró en monoterapia y 5,6; 3,7 y 5,4 meses administrado junto a irinotecán. En estos estudios, las tasas de SLP a los 6 meses fueron del 42,6% en monoterapia y del 50,3%, 29% y 38% combinado con irinotecán.

	Calculada	Friedman 2009 ¹³⁷		Kreisl 2009 ¹³⁸	Vredenburgh 2007 ¹³⁶
SLP	5,23 meses	4,2 meses	5,6 meses	3,7 meses	5,4 meses
SLP a los 6 meses	43,5%	42,6%	50,3%	29%	--
SLP a los 12 meses	15,2%	--	--	--	--

Tabla 44. Comparación entre la SLP registrada y la publicada previamente para bevacizumab en gliomas de alto grado.

La mediana de **supervivencia global** alcanzada en los pacientes que recibieron bevacizumab fue de **8,60 ± 1,28 meses** y la media de 14,68 ± 2,73. Siete pacientes continuaban vivos en el momento del corte. La tasa de supervivencia global a los 6 meses fue del 65,2% y a los 12 meses del 34,7% (16 pacientes).

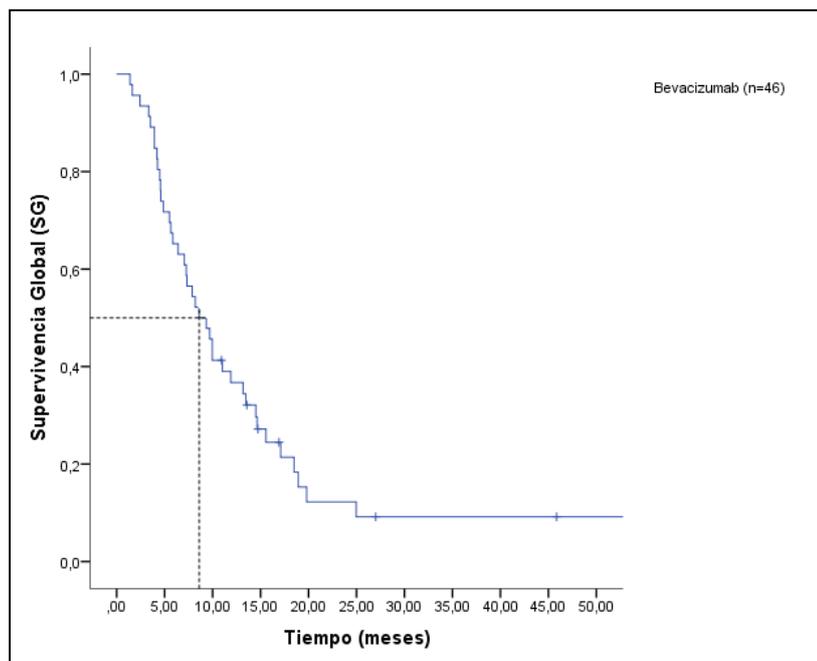


Figura 55. Curva de Supervivencia Global para bevacizumab en gliomas de alto grado.

Separando por grupos de tratamiento, las medianas de SG fueron de 7,86 meses (IC95% de 5,58 a 10,15) para bevacizumab; 6,4 meses para bevacizumab + irinotecán (IC95% de 3,98 a 8,81) y de 7,26 meses para bevacizumab + temozolomida (IC95% de 5,13 a 9,53). Los test de log Rank indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (p=0,714).

En los estudio fase II anteriormente publicados, se registró una SG mediana de 9,2 meses en monoterapia y 8,7 y 7,2 cuando se administró junto a irinotecán. La tasa de SG a los 6 meses publicada en dos de ellos fue del 57% y del 72%.

	Calculada	Friedman 2009 ¹³⁷		Kreisl 2009 ¹³⁸	Vredenburgh 2007 ¹³⁶
SG	8,6 meses	9,2 meses	8,7 meses	7,2 meses	--
SG a los 6 meses	65,2%	--	--	57%	72%
SG a los 12 meses	34,7%	--	--	--	--

Tabla 45. Comparación entre la SG registrada y la publicada previamente para bevacizumab en gliomas de alto grado.

Trece de los 46 pacientes tenían diagnóstico de astrocitoma anaplásico y el resto (33) de glioblastoma multiforme. Si analizamos según tipo de tumor, tanto la SLP como la SG es significativamente superior en astrocitoma que en glioblastoma.

La mediana de SLP fue de 4,23 meses (IC95% de 3,59 a 4,87) para glioblastoma y de 10,53 meses (IC95% de 5,13 a 15,93) para astrocitoma. Los test de log Rank indican que existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,025$).

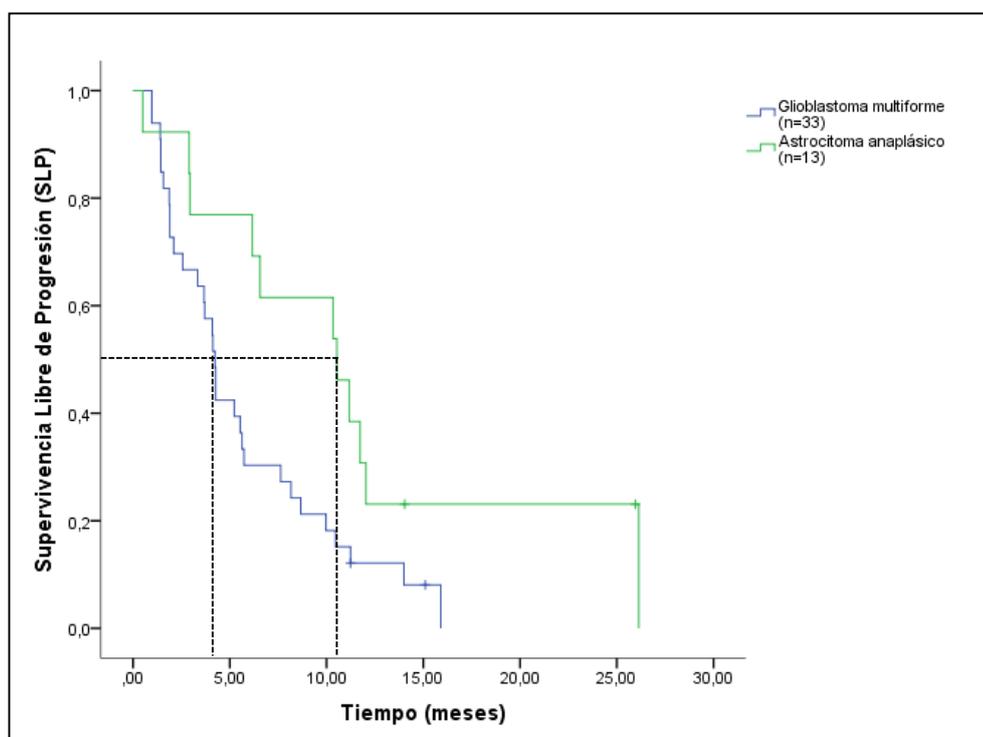


Figura 56. Curvas de SLP para bevacizumab en gliomas de alto grado según tipo de tumor.

La mediana de SG fue de 7,33 meses (IC95% de 5,30 a 9,35) para glioblastoma y de 15,56 meses (IC95% de 11,75 a 19,78) para astrocitoma. Los test de log Rank indican que existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,004$).

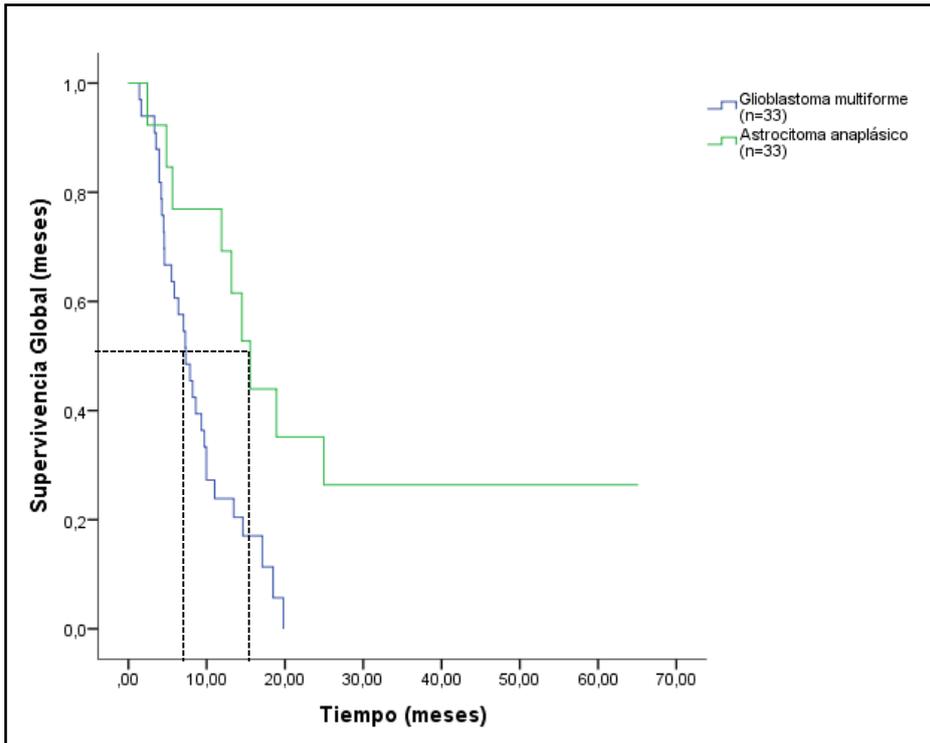


Figura 57. Curvas de SG para bevacizumab en gliomas de alto grado según tipo de tumor.

El **coste medio real por paciente del tratamiento completo** fue de 29.568 ± 24.981 € (mediana de 20.881 € [9.177, 45.805]).

Antes del tratamiento, el **coste medio previsto** por paciente era de 23.683 ± 12.141 € (mediana de 23.562 [22.511, 25.487]).

Por lo tanto, el coste por paciente tratado fue 5.885 € mayor al previsto ($p=0,113$). Esto hizo que el coste final fuera 270.710 € mayor del previsto.

Paciente	año	sexo	edad	SLP (meses)	Duración del tto. (meses)	ciclos	SG (meses)	Coste previsto	Coste real del tratamiento
1	2010	M	58	4,13	3,63	7	6,4	25.907 €	11.172 €
2	2010	H	20	3,70	3,20	7	4,2	25.907 €	16.758 €
3	2010	M	62	0,97	0,47	2	3,33	25.907 €	3.724 €
4	2010	M	53	1,43	0,93	3	1,4	25.907 €	6.703 €
5	2010	H	57	4,27	3,77	9	4,6	25.907 €	20.349 €
6	2010	H	65	1,40	1,40	4	3,53	23.562 €	6.384 €
7	2010	H	46	4,10	3,60	8	5,5	23.562 €	20.429 €
8	2010	H	53	4,27	3,77	9	7,87	25.487 €	16.758 €
9	2010	H	69	8,67	8,17	15	9,7	25.487 €	26.733 €
10	2010	H	7	2,90	2,40	6	4,87	7.407 €	5.586 €
11*	2010	H	12	12,03	11,53	20	65,10	14.821 €	21.280 €
12	2010	H	38	0,50	0,00	1	5,63	25.907 €	2.660 €
13	2010	H	36	11,73	11,23	22	14,5	25.907 €	45.646 €
14	2011	M	35	9,97	9,47	19	18,5	20.207 €	47.002 €
15	2011	H	53	1,90	1,40	4	8,6	23.562 €	8.512 €
16	2011	M	53	7,63	7,13	12	9,97	23.562 €	28.728 €
17	2011	M	58	5,73	5,23	12	7,33	23.562 €	20.110 €
18	2011	M	10	6,57	6,07	14	11,9	8.552 €	9.310 €
19	2011	H	33	10,33	9,83	20	13,17	23.562 €	42.560 €
20	2011	H	33	10,53	10,53	22	24,97	23.562 €	52.668 €
21*	2011	M	49	26,13	8,27	18	45,87	23.562 €	36.389 €
22	2012	M	62	5,63	5,13	12	7,03	33.323 €	22.344 €
23	2012	H	18	8,17	8,70	17	9,33	30.294 €	37.533 €
24	2012	H	64	5,23	7,27	16	8,2	23.562 €	34.899 €
25	2012	M	51	10,47	12,37	26	14,63	23.854 €	55.328 €
26	2012	H	43	3,67	3,17	6	3,93	23.854 €	13.726 €
27	2012	H	22	6,17	17,87	24	18,93	95.472 €	70.224 €
28	2013	M	41	1,87	5,07	11	5,87	23.854 €	20.482 €
29	2013	M	46	3,33	2,83	7	4,5	23.854 €	15.455 €
30	2013	H	52	1,57	1,07	3	1,63	23.854 €	6.544 €
31	2013	H	50	14,00	13,50	28	17,1	23.854 €	50.646 €
32	2013	H	62	15,90	15,40	32	19,8	23.854 €	85.120 €
33	2013	H	47	1,90	1,40	4	7,27	12.053 €	8.938 €
34	2013	M	33	4,23	3,73	9	4,27	23.854 €	11.970 €
35	2013	H	49	2,57	9,10	13	11,03	23.854 €	37.692 €
36	2013	H	24	1,43	0,93	3	13,47	23.854 €	5.506 €
37	2013	M	22	11,17	13,90	29	15,57	12.053 €	69.426 €
38*	2013	H	53	27,00	25,47	53	27,00	12.053 €	124.062 €
39*	2014	H	56	10,93	10,73	24	10,93	23.114 €	49.157 €
40	2014	M	67	2,10	1,60	4	3,93	17.556 €	5.533 €
41	2014	M	57	2,93	2,43	6	2,43	23.562 €	9.257 €
42	2014	H	64	0,97	0,47	2	4,57	7.726 €	3.405 €
43*	2014	H	73	11,23	10,73	21	16,93	23.562 €	44.688 €
44*	2014	M	48	14,73	14,60	30	14,73	20.482 €	46.284 €
45	2014	H	23	5,53	6,00	13	9,97	20.705 €	29.047 €
46*	2014	H	39	13,57	13,53	27	13,57	23.562 €	48.838 €

*Continúan vivos en el momento del corte.

Tabla 46. Características y resultados de los pacientes que recibieron bevacizumab.

4.4.2 Efectividad de levosimendán en el tratamiento de la cardiopatía congénita.

En **pediatría**, el tratamiento más solicitado fue el de **levosimendán** para el tratamiento de niños con cardiopatía congénita, solicitado en 23 ocasiones (15 niñas y 8 niños), con una mediana de edad de 90 ± 147 días.

En la mayoría de los casos (20/23) los pacientes habían recibido cirugía con circulación extracorpórea.

Cuatro de los 23 niños que recibieron el tratamiento fallecieron (17,4%). La mortalidad en las series más largas publicadas fue del 12-20%.

En la serie que publicamos anteriormente, con 42 niños tratados con levosimendán en nuestro hospital entre 2005 y 2010, (ver anexo 2) el único parámetro que mejoró de manera estadísticamente significativa fue el lactato¹⁵⁹.

En la serie actual, el lactato, aunque mejora, no lo hace de manera estadísticamente significativa ($p=0,092$).

	Pre-levosimendá	Post-levosimendán	p
Lactato (mmol/L)	$3,67 \pm 4,1$	$2,11 \pm 2,97$	0,092
Hemoglobina (g/dL)	$12,7 \pm 2,47$	$11,42 \pm 2,06$	0,032
Potasio (mEq/L)	$4,55 \pm 0,69$	$3,95 \pm 0,49$	0,004
Creatinina (mg/dL)	$0,44 \pm 0,22$	$0,61 \pm 0,37$	0,046

Tabla 47. Parámetros analíticos pre y post-levosimendán.

El coste real, en este caso, fue inferior al previsto, ya que solo un paciente precisó un segundo vial de levosimendán y en la mayoría de informes realizados se previó la utilización de dos viales. El coste medio previsto por paciente fue de 1.130 € y el real 636 €. En cualquier caso, el impacto económico de estos tratamientos fue mínimo (14.640 € en cinco años).

5. DISCUSIÓN.

Aunque la utilización de medicamentos en situaciones fuera de ficha técnica es habitual en todo el mundo, la normativa que regula su prescripción no es homogénea y ha variado en los últimos años. En España, hasta 2009, la responsabilidad recaía en la AEMPS, que debía estudiar cada caso de manera individual³. Desde la publicación del RD 1015/2009⁶, se han sucedido una serie de cambios normativos que han hecho aumentar la responsabilidad de los Servicios de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y órganos directivos de los centros hospitalarios^{10,13,14}. A pesar de varios intentos a nivel autonómico y de las sociedades científicas por homogeneizar los procedimientos a seguir para utilizar este tipo de medicamentos, éstos siguen sin ser uniformes¹⁵. Este hecho justifica la conveniencia de hacer pública la experiencia de nuestro hospital, que empezó a desarrollar esta metodología inmediatamente después del cambio de legislación de 2009, y que ha permitido reunir una casuística diversa y abundante.

Otros estudios anteriores que se han realizado en España han sido de mucha menor duración que el nuestro, como el realizado por cinco hospitales del ICS, con un seguimiento de un año y 226 pacientes²⁷ o el del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla²⁸, con una duración de 15 meses y solo 51 solicitudes. En nuestro caso, se recibieron 834 solicitudes durante los cinco años recogidos en este estudio.

Existen multitud de estudios nacionales e internacionales en los que se describe de manera parcial la utilización FFT en diferentes especialidades, sobre todo en pediatría⁵¹⁻¹⁰⁵ y oncología¹⁰⁶⁻¹¹⁶, donde su uso es generalizado. En cambio, en nuestro trabajo se recogen de manera conjunta la mayoría de especialidades médicas, tanto las más habituales como las que hacen uso de este tipo de tratamientos de manera esporádica.

A pesar de la variedad de tratamientos descritos, nuestro estudio presentó la limitación importante de solo abarcar aquellos fármacos sobre los cuales el Servicio de Farmacia podía ejercer un mayor control, por exigirse una solicitud individualizada en la que se especifican aspectos del diagnóstico y del paciente. Éste es el caso de los fármacos de alto impacto, los de uso restringido en el hospital, los no incluidos en la guía farmacoterapéutica y los de dispensación a pacientes externos. Esta limitación puede considerarse importante, ya que se tiene constancia por la bibliografía publicada que, por ejemplo, la prescripción en pediatría es mayoritariamente fuera de ficha técnica¹⁰⁰. Otro ejemplo lo encontramos en la prescripción de tratamientos quimioterápicos, ya que, según la Sociedad Americana del Cáncer, hasta la mitad de las prescripciones de medicamentos citostáticos no se ajustan a su ficha técnica¹⁶⁶. En España, un estudio realizado en 2010 en el hospital de Son Dureta registró una tasa del 60% de prescripción FFT en oncología¹⁰⁷.

Al igual que en el estudio realizado en el Hospital Virgen del Rocío, también registramos la tasa de tratamientos autorizados, siendo la nuestra más alta (88,1% frente al 60,4%). Esta tasa se mantuvo entorno al 85% hasta 2012, subiendo a partir de 2013 hasta valores por encima del 92%. Este aumento en la tasa de tratamientos autorizados puede interpretarse como el resultado de la experiencia de los prescriptores. Los clínicos a los que se les deniega la utilización de un tratamiento en unas circunstancias concretas no vuelven solicitarlo para otros pacientes con las mismas características. En el sentido contrario, los tratamientos que habitualmente son autorizados, son tenidos en cuenta por el prescriptor a la hora de decidir el plan terapéutico del paciente.

Como era previsible, el **grupo terapéutico** con más solicitudes fue el de los antineoplásicos, con casi tres cuartas partes de las

solicitudes recibidas. Dentro de los antineoplásicos, los fármacos con más solicitudes fueron rituximab, bevacizumab y bendamustina, tanto en monoterapia como combinados con otros fármacos. En general, los antineoplásicos con más prescripciones FFT registrados en otros estudios¹⁰⁹⁻¹¹³ coinciden con los nuestros, excepto en los fármacos de bajo impacto económico, como gemcitabina, oxaliplatino y docetaxel, que no reciben un seguimiento especial en nuestro hospital por su escaso impacto económico.

Dentro de los **fármacos** de este grupo, cabe destacar que rituximab fue prescrito para una gran variedad de diagnósticos, tanto hematológicos como de otras especialidades: Medicina Interna, Neurología, Cardiología, Nefrología, Reumatología... En muchas ocasiones fue prescrito combinado con otros fármacos, sobre todo con bendamustina para el tratamiento de linfomas indolentes. Otro fármaco que merece especial mención es el bevacizumab, prescrito mayoritariamente para el tratamiento de gliomas de alto grado, tanto solo, como combinado con irinotecán.

En pediatría, aunque la Unidad de Onco-Hematología fue la que más prescripciones realizó, el fármaco individual más prescrito fue el levosimendán, utilizado en niños con problemas cardiológicos congénitos, en la mayoría de casos, sometidos a cirugía. Se dispone de multitud de estudios⁵¹⁻¹⁰⁵ realizados en población pediátrica en los que se estudió de manera intensiva la prescripción FFT en diferentes salas de hospitalización, urgencias y, sobre todo, neonatología. En estos estudios se introduce habitualmente el concepto de medicamento sin licencia, que equivaldría en nuestro caso a los medicamentos no comercializados en España (comúnmente denominados “medicamentos extranjeros”) y a las formulaciones magistrales elaboradas en el área de farmacotécnica del Servicio de Farmacia. Este grupo de fármacos no se

ha valorado en nuestro estudio por su escaso impacto económico, aunque su uso sí que es frecuente.

La alta prevalencia de las **indicaciones** oncohematológicas coincide con otros estudios^{27,28,44} y puede tener su origen en la rápida difusión de los resultados de investigación en esta disciplina y la tendencia creciente a tratar a los pacientes cada vez con más líneas de tratamiento y mediante combinaciones de medicamentos, mientras que las agencias de registro aprueban la comercialización de los mismos para solo algunas indicaciones y esquemas de combinación. Otro aspecto a tener en cuenta es la falta de uniformidad en las indicaciones aprobadas por las diferentes agencias⁸⁷ e incluso entre las recomendaciones de las guías de práctica clínica publicadas por las sociedades científicas⁸⁹.

Además de las **unidades clínicas** de Oncología y Hematología de adultos, cabe mencionar la prescripción por las unidades pediátricas que, aunque supuso un menor volumen de solicitudes que las de adulto, tiene gran importancia por la escasez de evidencias disponibles para esta población. La información disponible en las fichas técnicas de los medicamentos pediátricos es, en muchos casos, insuficiente, incompleta y muestra incongruencias. Este hecho es de suma importancia ya que, por ejemplo, en un estudio publicado por Lifshitz⁹⁴ en 2011, solo el 41% de los antídotos disponía de indicación pediátrica. En la mayoría de las ocasiones no existe dosificación por peso, superficie corporal o según rangos de edad. No cabe duda de que las fichas técnicas deberían modificarse o completarse en función de la evidencia científica disponible en cada momento, con el fin de cubrir las necesidades terapéuticas de la población infantil que se encuentra, comparado con la población adulta, en inferioridad con respecto al uso de fármacos. Habitualmente los ensayos clínicos se realizan predominantemente en pacientes adultos. Por lo tanto, tratamientos con gran experiencia de

utilización en adultos no disponen de indicación aprobada en la población pediátrica. Además, la utilización de fármacos FFT en pediatría está aumentando en los últimos años, como se desprende del estudio publicado por Lindell-Osuagwu⁸⁰, en el que se comparaban las tasas de prescripción FFT en pediatría en un mismo hospital en 2001 y en 2011, pasando de un 22% a un 51%.

Las **razones** para que un fármaco se considere FFT son numerosas. Nosotros decidimos considerar únicamente cuatro: indicación diferente a la descrita en la Ficha Técnica, combinación de fármacos diferente, línea de tratamiento diferente y edad diferente. En algunos estudios publicados^{54,64,132} se consideran también otras razones, como dosis, frecuencia o vía de administración diferentes. En nuestro caso, la razón más frecuente para que el tratamiento se considerara FFT fue la indicación, con más de un 73% de las prescripciones. Cabe destacar que, cuando la razón de que el fármaco se considerara FFT fue la edad, siempre se aprobó su utilización. Hay que indicar que en estos casos no siempre se trató de pacientes pediátricos. Hubo algún caso de prescripción en adultos de tratamientos con indicación únicamente en pediatría. Por el contrario, cuando la causa de que el fármaco se considerara FFT fue su utilización en una línea diferente a la autorizada, la tasa de denegaciones fue significativamente mayor que para el resto de situaciones. Destaca el alto número de tratamientos denegados en cáncer de mama debido, en su mayoría, a la existencia de otros tratamientos más coste-efectivo con indicación aprobada en ficha técnica. Cuando la razón fue la utilización en una combinación de fármacos diferente de la autorizada, destaca el uso masivo de bendamustina combinado con rituximab en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin. En este caso, bendamustina dispone de indicación aprobada en monoterapia y rituximab combinado con otros fármacos distintos de bendamustina.

Contrariamente a lo que cabría esperar, en nuestro estudio no se demuestra una relación directa entre la calidad de la **evidencia** publicada y la probabilidad de aprobación de un tratamiento. Una explicación razonable la encontramos en el hecho de que, en muchas ocasiones, a pesar de que un tratamiento esté avalado por estudios importantes, existen otros tratamientos con la misma o superior evidencia de eficacia y seguridad a un coste menor. En otras ocasiones, por el contrario, a pesar de que las evidencias eran escasas, la falta de otras alternativas terapéuticas hizo que se aceptaran tratamientos avalados únicamente por pequeñas series de casos o incluso por casos aislados. Un grupo particularmente afectado por esta escasez de evidencia científica es el de los pacientes críticos, sobre los que raramente se diseñan ensayos clínicos aleatorizados¹²⁵. Otra posible explicación a esta falta de correlación entre evidencia científica y tasa de autorización es la dificultad encontrada para elegir una escala de clasificación de la evidencia. El hecho de no disponer de indicación aprobada está directamente relacionado con la escasez de estudios bien diseñados que avalen la eficacia y seguridad del medicamento. Finalmente, nos decidimos por emplear el sistema GRADE¹⁶⁰⁻¹⁶⁵, que consideramos que era el que más se ajustaba a nuestras necesidades. Otros estudios emplearon otras escalas de medida de la evidencia, como la del Oxford Centre for Evidence Based Medicine, utilizada por el ICS²⁷ o el sistema DRUGDEX empleado por Radley³³ en su estudio de 2006. Una dificultad que encontramos nosotros y que se repite en otros trabajos¹⁰⁶, es el hecho de no disponer de criterios clínicamente establecidos para considerar si la eficacia que aporta un fármaco supone un beneficio clínicamente relevante. Estas evidencias, además, fueron cambiantes, ya que durante el periodo de cinco años que ocupa nuestro análisis, continuamente fueron apareciendo nuevos estudios que, en algunos casos, hicieron variar la opinión a favor o en contra. Algunos tratamientos, que en principio fueron tramitados como FFT, posteriormente recibieron la indicación por la EMA. Esto ocurrió, por

ejemplo con everolimus en cáncer de mama, con la toxina botulínica en incontinencia urinaria o con bevacizumab en cáncer de ovario. En la mayoría de estudios publicados, generalmente no se valoró la calidad de la evidencia. En algunos casos se utilizaron como referencia algunas guías de práctica clínica actualizadas, como PDR o Lexi-Comp⁵⁹ en Pediatría, BNFC o Micromedex en Neonatología⁸² o NCCN en Oncología¹⁰⁸⁻¹¹⁰, pero únicamente para determinar si el tratamiento se ajustaba a ellas o no.

El **coste**, a diferencia de otras variables relacionadas con el tratamiento, sí ha demostrado tener una relación directa con la probabilidad de aprobación. Así, el coste medio de los tratamientos autorizados fue significativamente menor que el de los tratamientos denegados. Esta relación es lógica, ya que, a menor coste, mayor probabilidad hay de que el coste eficacia incremental esté dentro de los umbrales habitualmente aceptados. Sin embargo, en la toma de decisiones no se utilizó ningún umbral de coste-efectividad establecido. Cabe destacar que la tasa de autorización fue tan solo de un 50% cuando el coste del tratamiento fue superior a 50.000 €. Es importante mencionar el sesgo de inclusión que supone no haber considerado en el estudio la mayoría de tratamientos no restringidos, que son los de menor coste y que no requieren ningún control especial en el hospital. El estudio realizado en el Hospital Virgen del Rocío presentó la misma tendencia, disminuyendo la tasa de autorización conforme aumentaba el coste del tratamiento²⁸.

La **edad** de los pacientes fue otra variable que influyó en la decisión de autorización o denegación de los tratamientos. En nuestra serie, todos los tratamientos en los que la razón por la que se consideraron FFT fue la edad, fueron aprobados, independientemente de la calidad de la evidencia disponible en población pediátrica. Además, la media de edad de los pacientes con tratamientos autorizados fue

significativamente menor que la de las no autorizados. Analizando por grupos de edad, el grupo de 0 a 20 años tuvo una tasa de autorización significativamente superior a la media. Si separamos entre unidades de adultos y pediátricas, la tasa de autorización fue mayor en las pediátricas $OR=3,52$. Esta variable no se ha analizado en otros estudios publicados ya que, generalmente, no se incluyen población pediátrica y adulta en un mismo estudio.

También ha habido **otras variables** de difícil control que han influido y que no se han registrado en este estudio, como disponibilidad de alternativas terapéuticas al tratamiento solicitado, situación clínica del paciente, presión familiar, insistencia del facultativo prescriptor, urgencia de los tratamientos, etc.

El **impacto económico** que han supuesto los fármacos autorizados puede considerarse muy importante, estimándose en más de 8,5 millones de euros en los cinco años de estudio. Esto ha supuesto aproximadamente un 3,4% del gasto total de medicamentos durante ese periodo. Este cálculo es teórico, y está sujeto a una gran incertidumbre por diversas razones. En primer lugar, se trata de una aproximación con varias asunciones, como una duración similar a la de los estudios publicados, un peso del paciente que no siempre está disponible y puede variar y una dosificación prevista que muchas veces no se mantiene constante durante todo el tratamiento. Sin embargo, creemos que se trata de una estimación válida.

Por otro lado, los tratamientos no aprobados hubieran supuesto un 0,9% del gasto total de medicamentos del periodo estudiado, más de 2,2 millones de euros. Esto da una idea de la importancia que tiene esta actividad para la gestión del hospital, ya que, la no utilización de medicamentos en situaciones para las que no hay evidencias o bien existen alternativas mejores o menos costosas, supone no exponer a

nuestros pacientes a tratamientos sin base científica, a la vez que permite evitar un gasto considerable para el centro. Es difícil estimar el beneficio en salud que estos pacientes han dejado de ganar al no recibir los tratamientos. Cabe señalar que, en la mayoría de los casos denegados, se propuso un tratamiento alternativo al propuesto que, habitualmente fue aceptado por el clínico prescriptor.

Si analizamos el impacto económico por unidad clínica, Oncología médica es la que mayor impacto económico ha tenido durante el estudio, con un 56,9% del gasto total en medicamentos FFT y solo el 37,6% de las prescripciones.

Se dispone de pocos estudios en los que se valore el impacto económico de la prescripción FFT. Un ejemplo lo tenemos en el estudio publicado por Shah⁵⁷ en 2007, en el que se estimaba un impacto económico de más de 270 millones de dólares durante el año 2004 en fármacos FFT utilizados en niños atendidos en 31 hospitales pediátricos terciarios de EEUU, un 40,5% del gasto total de medicamentos en estos pacientes. En otras especialidades, como la Psiquiatría, el impacto económico de los fármacos antipsicóticos utilizados FFT en EEUU durante 2008 fue de seis mil millones de dólares¹¹⁹. También en EEUU, un estudio de 2010 valoró en 4500 millones de dólares anuales el uso FFT en Oncología¹¹⁰.

Este elevado impacto económico que supone el uso de los fármacos FFT ha llevado a que países, como los EEUU, dediquen sus esfuerzos a regular la promoción de estos medicamentos. Así, desde 2010 varias compañías farmacéuticas han sido condenadas en EEUU a pagar multas millonarias por promocionar indicaciones no aprobadas en ficha técnica³⁸.

Sin embargo, el uso FFT no siempre supone emplear más recursos económicos. En el caso de la DMAE, el uso de bevacizumab FFT en lugar de ranibizumab, ha permitido un ahorro importante a las administraciones públicas sin disminución de la efectividad ni de la seguridad de los tratamientos⁴³. En nuestro caso, este uso de bevacizumab FFT no se ha reflejado en el estudio, ya que desde antes de 2009 ya se venía utilizando en nuestro hospital siguiendo un protocolo FFT aprobado por la CFT, por lo que estos pacientes fueron excluidos. Otro tratamiento FFT excluido por disponerse de un protocolo FFT previo al RD 1015/2009 fue el de misoprostol en aborto diferido, que supone otro ejemplo de tratamiento FFT coste-efectivo.

Sin embargo, la utilización masiva de tratamientos con escasa evidencia de eficacia y seguridad genera incertidumbre respecto a la idoneidad de emplear unos recursos económicos tan importantes en tratamientos con resultados poco sólidos. De ahí que nos planteáramos realizar un análisis de la efectividad real de los tratamientos más frecuentemente utilizados. Por ello, revisamos la efectividad de bevacizumab en el tratamiento de los gliomas de alto grado, que fue el fármaco-diagnóstico más frecuente en nuestro estudio y de levosimendán en niños con cardiopatía congénita, que fue el más frecuente en las unidades pediátricas.

Respecto a la **efectividad de bevacizumab** en gliomas de alto grado, existen varios estudios fase II y múltiples series publicadas, tanto en monoterapia como combinado con otros fármacos¹³⁴⁻¹⁴⁶. En nuestro caso, los resultados de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global fueron similares a los publicados anteriormente en los ensayos fase II. El coste real del tratamiento fue ligeramente superior al previsto antes de iniciar el tratamiento, probablemente debido a una infravaloración del peso de los pacientes y a una duración mayor de la prevista. En cualquier caso, no hubo diferencias estadísticamente

significativas entre el coste teórico y el real. Por lo tanto, parece que la aproximación prevista, tanto de eficacia como de coste es correcta y los resultados y costes reales coinciden con los estimados antes de autorizar los tratamientos.

También se determinó la **efectividad de levosimendán** en niños con cardiopatía congénita. En este caso, no encontramos las mejoras en los parámetros analíticos que sí que aparecen en los ensayos fase II¹⁵⁸ y en una serie nuestra publicada en 2012¹⁵⁹, en la que se incluyeron casos aprobados como uso compasivo anteriores al cambio de legislación y pacientes en la modalidad de FFT que también se han incluido en este estudio. En cambio, la mortalidad registrada en nuestro estudio es similar a la descrita en las series anteriores. En cuanto al coste real, en este caso fue inferior al previsto, ya que solo en un caso hubo que administrar un segundo vial de levosimendán.

En cuanto a la **seguridad**, en algunos estudios, la prescripción FFT se ha asociado con aumentos estadísticamente significativos en la prevalencia de RAM^{65,88}. En otros, sin embargo, la incidencia de RAM en los fármacos prescritos FFT fue similar a la del resto de fármacos⁶⁸. Este aspecto no ha podido valorarse convenientemente en este trabajo ya que, aunque según el RD 1015/2009 el médico debe notificar las sospechas de reacciones adversas, esta notificación en realidad es mínima. Sin embargo, aprovechando la información disponible en los informes e impresos de solicitud, se ha actuado proactivamente notificando desde el Servicio de Farmacia las RAM encontradas al revisar estos informes.

En resumen, nuestros resultados corroboran la importancia que tiene para la gestión del hospital tener una información detallada de la prescripción de este tipo de medicamentos de elevado coste y limitada evidencia. Sin embargo, sigue sin resolverse la problemática anterior a

la publicación del RD 1015/2009, referente a la escasa notificación de RAM y a la insuficiente información acerca de la efectividad real de muchos de los tratamientos FFT.

6.CONCLUSIONES.

1. La tasa de autorización de medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica es alta (88,1%). Proporcionalmente, se autorizan más tratamientos para pediatría que para adultos, siendo los fármacos oncohematológicos rituximab y bevacizumab los más utilizados, las unidades oncohematológicas las que más frecuentemente los prescriben y el tratamiento de los gliomas de alto grado la indicación fuera de ficha técnica más repetida.
2. Tanto el coste del tratamiento como la edad de los pacientes han demostrado influir de manera significativa en la decisión de autorizar los tratamientos FFT. Otras variables, como el grado evidencia científica no han demostrado influir significativamente en la decisión.
3. El impacto económico teórico de los fármacos autorizados ha supuesto más del 3,4% del presupuesto de farmacia del periodo estudiado. Los fármacos denegados han evitado un coste adicional del 0,9% del presupuesto.
4. La efectividad alcanzada en nuestro centro al utilizar bevacizumab para el tratamiento de los gliomas de alto grado ha sido similar a la de los estudios fase II publicados, y el coste real muy parecido al previsto al autorizar el tratamiento. En Pediatría, el tratamiento con levosimendán de los niños con cardiopatía congénita ingresados en nuestro hospital no mostró beneficio significativo en los parámetros analíticos, aunque las tasas de mortalidad no difirieron en exceso de las series publicadas anteriormente.

7. ANEXOS.

ANEXO 1: Pacientes con tratamientos FFT durante el periodo de estudio (octubre 2009-septiembre 2014).

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
1	Abatacept	Artritis psoriásica	SI	13.572	Caso aislado	Reumatología	2010	Indicación no aprobada	M	48
2	Abatacept	Artritis psoriásica	NO	13.572	Caso aislado	Reumatología	2010	Indicación no aprobada	M	48
3	Abatacept	Artritis psoriásica	NO	13.572	Caso aislado	Reumatología	2010	Indicación no aprobada	H	38
4	Abatacept	Artritis psoriásica	SI	12.562	Fase II	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	59
5	Abatacept	Artritis psoriásica	SI	12.562	Fase II	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	54
6	Abatacept	Artritis psoriásica	SI	12.562	Fase II	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	66
7	Abatacept	Artritis psoriásica	SI	12.562	Fase II	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	H	34
8	Abatacept	Artritis psoriásica	SI	13.528	Fase II	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	M	65
9	Abatacept	Artritis reumatoide	SI	12.562	Fase III otra línea	Reumatología	2011	Línea	H	38
10	Abatacept	Artritis reumatoide	SI	13.528	Fase III otra línea	Reumatología	2013	Línea	M	74
11	Abatacept	Uveítis	SI	5.411	Serie de casos	Reumatología infantil	2011	Indicación no aprobada	H	10
12	Abatacept	Psoriasis	SI	13.528	Fase II	Reumatología infantil	2014	Indicación no aprobada	H	46
13	Abatacept	Poliartritis	SI	13.528	Fase II	Reumatología	2012	Indicación no aprobada	M	48
14	Abiraterona	Cáncer de próstata	NO	21.564	Fase III	Radioterapia	2012	Línea	H	79
15	Abiraterona	Cáncer de próstata	SI	21.564	Fase III	Radioterapia	2012	Línea	H	80
16	Abiraterona	Cáncer de próstata	NO	21.564	Fase III	Radioterapia	2012	Línea	H	60
17	Abiraterona	Cáncer de próstata	NO	21.564	Fase III	Radioterapia	2012	Línea	H	76
18	Abiraterona	Cáncer de próstata	SI	21.564	Fase III	Radioterapia	2012	Línea	H	65
19	Abiraterona	Cáncer de próstata	SI	19.626	Fase III otra línea	Oncología	2014	Línea	H	69

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
20	Abiraterona	Cáncer de próstata	SI	21.564	Fase III otra línea	Radioterapia	2013	Línea	H	75
21	Adalimumab	Artritis Idiopática Juvenil	SI	2.967	Fase III	Reumatología infantil	2010	Edad	M	11
22	Adalimumab	Colitis ulcerosa	SI	2.967	Serie de casos	Gastroenterología pediátrica	2010	Indicación no aprobada	M	4
23	Adalimumab	Colitis ulcerosa	NO	2.967	Serie de casos	Gastroenterología pediátrica	2011	Indicación no aprobada	M	7
24	Adalimumab	Colitis ulcerosa	SI	3.957	Fase III otra Línea	Digestivo	2011	Indicación no aprobada	H	55
25	Adalimumab	Colitis ulcerosa	SI	12.859	Fase III otra Línea	Digestivo	2011	Indicación no aprobada	H	39
26	Adalimumab	Colitis ulcerosa	SI	2.967	Serie de casos	Gastroenterología pediátrica	2011	Indicación no aprobada	H	7
27	Adalimumab	Colitis ulcerosa	SI	12.859	Fase III	Digestivo	2011	Indicación no aprobada	M	34
28	Adalimumab	Colitis ulcerosa	SI	12.859	Fase III	Digestivo	2011	Indicación no aprobada	H	18
29	Adalimumab	Colitis ulcerosa	SI	12.859	Fase III	Digestivo	2011	Indicación no aprobada	H	35
30	Adalimumab	Colitis ulcerosa	SI	14.838	Fase III	Digestivo	2011	Indicación no aprobada	H	38
31	Adalimumab	Colitis ulcerosa	SI	12.859	Serie de casos	Digestivo	2012	Edad	H	14
32	Adalimumab	Corioretinopatía Birdshot	SI	12.860	No controlado de n pequeña	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	34
33	Adalimumab	Enfermedad de Crohn	SI	2.967	Serie de casos	Gastroenterología pediátrica	2011	Indicación no aprobada	H	10
34	Adalimumab	Enfermedad de Crohn	SI	12.860	Controlado de n pequeña	Gastroenterología pediátrica	2013	Edad	M	11
35	Adalimumab	Enfermedad de Crohn	SI	12.859	Serie de casos	Gastroenterología pediátrica	2012	Edad	M	11
36	Adalimumab	Enfermedad de Crohn	SI	12.345	Caso aislado	Dermatología	2013	Indicación no aprobada	M	57
37	Adalimumab	Fiebre mediterránea familiar	SI	2.967	Serie de casos	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	20
38	Adalimumab	Lupus Eritematoso Sistémico	NO	12.860	Caso aislado	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	25

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
39	Adalimumab	Oligoartritis	SI	12.844	Serie de casos	Reumatología	2012	Indicación no aprobada	M	47
40	Adalimumab	Uveítis	SI	12.860	Serie de casos	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	H	60
41	Adalimumab	Uveítis	SI	12.844	Serie de casos	Reumatología infantil	2010	Indicación no aprobada	H	9
42	Adalimumab	Uveítis	SI	12.844	Controlado de n pequeña	Reumatología	2012	Indicación no aprobada	H	12
43	Adalimumab	Uveítis	SI	14.508	Serie de casos	Reumatología	2009	Indicación no aprobada	H	25
44	Adalimumab	Uveítis	SI	12.860	Serie de casos	Reumatología infantil	2013	Indicación no aprobada	M	6
45	Adalimumab	Uveítis	SI	12.860	Serie de casos	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	H	72
46	Adalimumab	Uveítis	SI	12.860	Serie de casos	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	M	32
47	Adalimumab	Policondritis recidivante	SI	12.860	Serie de casos	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	H	44
48	Adalimumab	Síndrome de Behcet	SI	13.354	Serie de casos	Medicina Interna	2011	Indicación no aprobada	M	39
49	Adalimumab	Síndrome de Behcet	SI	11.254	Serie de casos	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	H	37
50	Adalimumab	Hidradenitis Supurativa	SI	3.427	Fase II	Dermatología	2013	Indicación no aprobada	H	22
51	Adalimumab	Vasculitis	NO	6.370	Serie de casos	Reumatología Infantil	2014	Indicación no aprobada	H	4
52	Adriamicina liosomal (R-COMP)	Linfoma B difuso de células grandes	SI	7.889	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	78
53	Adriamicina liposomal	Linfoma B difuso de células grandes	NO	4.412	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	M	79
54	Adriamicina liposomal	Linfoma B difuso de células grandes	NO	4.412	Fase II	Hematología	2010	Indicación no aprobada	H	58
55	Adriamicina liposomal	Linfoma B folicular	NO	4.412	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	55
56	Alentuzumab	Acondicionamiento de alotrasplante	SI	2.436	Fase II	Hematología	2010	Indicación no aprobada	M	66
57	Alentuzumab	Acondicionamiento de alotrasplante	SI	2.436	Fase II	Hematología	2010	Indicación no aprobada	H	57

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
58	Alentuzumab	Linfoma de células T	SI	1.536	Fase II	Hematología	2012	Indicación no aprobada	H	38
59	Alprostadil	Disfunción Primaria del injerto	SI	467	Controlado de n pequeña	Digestivo	2010	Indicación no aprobada	H	59
60	Alprostadil	Disfunción Primaria del injerto	SI	467	Controlado de n pequeña	Digestivo	2010	Indicación no aprobada	H	61
61	Amlodipino	Fistulas arteriovenosas pulmonares y cerebrales	SI	17	Caso aislado	Cardiología pediátrica	2010	Indicación no aprobada	M	4
62	Anakinra	Artritis Idiopática Juvenil	SI	9.420	Serie de casos	Reumatología infantil	2011	Edad	H	2
63	Anakinra	Artritis Idiopática Juvenil	SI	9.420	Serie de casos	Reumatología infantil	2012	Edad	M	4
64	Anakinra	Artritis Idiopática Juvenil	SI	9.420	Serie de casos	Reumatología infantil	2012	Edad	H	10
65	Anakinra	Enfermedad de Still	SI	9.420	Serie de casos	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	H	52
66	Anakinra	Enfermedad de Still	SI	9.420	Serie de casos	Reumatología	2010	Indicación no aprobada	H	59
67	Anakinra	Gota	SI	3.318	Serie de casos	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	H	51
68	Anakinra	TRAPS	SI	9.420	Serie de casos	Reumatología infantil	2011	Indicación no aprobada	H	10
69	Anakinra	Síndrome SAPHO	SI	9.417	Serie de casos	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	M	38
70	Anidulafaungina	Neumonía fúngica	SI	2.424	Fase III población diferente	Oncología infantil	2011	Edad	H	11
71	Aripiprazol	Autismo	SI	545	Caso aislado	Escolares	2013	Indicación no aprobada	H	8
72	Azacidina	Síndrome mielodisplásico bajo riesgo	NO	59.376	Fase III población diferente	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	79
73	Azacidina	Síndrome mielodisplásico bajo riesgo	NO	59.376	Fase III población diferente	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	57
74	Azacidina	Síndrome mielodisplásico riesgo intermedio-1	NO	59.376	Fase III población diferente	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	72
75	Azacidina	Síndrome mielodisplásico riesgo intermedio-1	NO	59.376	Fase III población diferente	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	72
76	Azacidina	Síndrome mielodisplásico riesgo intermedio-1	SI	59.376	Fase III población diferente	Hematología	2014	Indicación no aprobada	M	71

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
77	Azacidina	Síndrome mielodisplásico rieso intermedio-1	SI	59.376	Fase III población diferente	Hematología	2013	Indicación no aprobada	H	77
78	Azacidina	Leucemia mieloide aguda	SI	14.844	Serie de casos	Hematología	2013	Indicación no aprobada	H	50
79	Belatacept	Rechazo agudo celular en TX renal	SI	8.544	Serie de casos	Nefrología	2014	Indicación no aprobada	M	27
80	Bendamustina	Acondicionamiento TASPE	SI	1.317	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	53
81	Bendamustina	Acondicionamiento TASPE	NO	1.317	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	42
82	Bendamustina	Linfoma de células T	NO	6.834	Serie de casos	Hematología	2012	Indicación no aprobada	H	38
83	Bendamustina	Linfoma Hodgkin	SI	5.696	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	37
84	Bendamustina + rituximab	Linfoma Hodgkin	NO	10.406	Fase II	Hematología	2012	Combinación no aprobada	M	26
85	Bendamustina + rituximab	Linfoma Hodgkin	SI	3.160	Fase II	Hematología	2014	Combinación no aprobada	M	81
86	Bendamustina + rituximab	Linfoma Hodgkin	SI	7.805	Fase II	Hematología	2011	Combinación no aprobada	M	35
87	Bendamustina+ rituximab	Linfoma Hodgkin	SI	7.805	Fase II	Hematología	2011	Combinación no aprobada	H	39
88	Bendamustina	Mieloma Múltiple	SI	4.270	Serie de casos	Hematología	2011	Línea	H	58
89	Bendamustina	Leucemia linfoide crónica	SI	3.756	Fase III otra Línea	Hematología	2012	Línea	M	81
90	Bendamustina	Leucemia linfoide crónica	SI	5.531	Fase II	Hematología	2013	Línea	H	58
91	Bendamustina + Rlituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	15.475	Fase III otra Línea	Hematología	2011	Línea	M	63
92	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	15.475	Fase III otra Línea	Hematología	2012	Línea	M	75
93	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	16.938	Fase II	Hematología	2012	Combinación no aprobada	M	51
94	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	16.453	Fase II	Hematología	2013	Combinación no aprobada	H	73
95	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	16.453	Fase II	Hematología	2014	Combinación no aprobada	H	63
96	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	16.453	Fase II	Hematología	2014	Combinación no aprobada	H	79

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
97	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	14.010	Fase II	Hematología	2013	Combinación no aprobada	M	78
98	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	14.010	Fase II	Hematología	2013	Combinación no aprobada	H	80
99	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	14.010	Fase II	Hematología	2013	Combinación no aprobada	H	75
100	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	NO	14.010	Fase III	Oncología	2013	Combinación no aprobada	M	80
101	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	14.010	Fase III	Hematología	2013	Combinación no aprobada	H	52
102	Bendamustina + rituximab	Leucemia linfoide crónica	SI	14.982	Fase II	Hematología	2014	Combinación no aprobada	M	75
103	Bendamustina + rituximab	Linfoma B difuso de células grandes	SI	14.010	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	M	68
104	Bendamustina + rituximab	Linfoma B difuso de células grandes	SI	9.395	Fase II	Hematología	2011	Combinación no aprobada	H	65
105	Bendamustina + rituximab	Linfoma B difuso de células grandes	SI	14.010	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	69
106	Bendamustina + rituximab	Linfoma B difuso de células grandes	SI	12.693	Fase II	Hematología	2012	Combinación no aprobada	H	74
107	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	9.319	Fase II	Oncología	2011	Combinación no aprobada	H	66
108	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	9.395	Fase II	Hematología	2012	Combinación no aprobada	M	78
109	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	9.395	Fase II	Oncología	2012	Combinación no aprobada	M	54
110	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	11.244	Fase II	Hematología	2012	Combinación no aprobada	H	41
111	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	14.400	Fase II	Oncología	2012	Combinación no aprobada	H	44
112	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	NO	14.010	Fase II	Oncología	2012	Combinación no aprobada	M	59
113	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	14.010	Fase II	Hematología	2012	Combinación no aprobada	M	54
114	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	14.010	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	46
115	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular 2L	SI	9.340	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	M	41

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
116	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular 2L	SI	14.010	Fase III	Oncología	2014	Combinación no aprobada	M	65
117	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	14.010	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	M	70
118	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	14.010	Fase II	Hematología	2014	Combinación no aprobada	M	56
119	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular 2L	SI	14.010	Fase III	Oncología	2014	Combinación no aprobada	M	62
120	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular 3L	SI	14.010	Fase III	Hematología	2014	Combinación no aprobada	H	67
121	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	14.010	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	55
122	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular 1L	SI	13.185	Fase III	Oncología	2014	Combinación no aprobada	M	56
123	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	14.010	Fase II	Hematología	2013	Combinación no aprobada	M	53
124	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular 2L	SI	14.010	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	62
125	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular 3L	SI	14.010	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	56
126	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	14.010	Fase III	Oncología	2013	Combinación no aprobada	M	69
127	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	14.010	Fase III	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	52
128	Bendamustina + rituximab	Linfoma B folicular	SI	14.010	Fase III	Hematología	2014	Combinación no aprobada	M	43
129	Bendamustina+ rituximab	Linfoma B folicular	SI	9.334	Fase II	Oncología	2011	Combinación no aprobada	H	66
130	Bendamustina+ rituximab	Linfoma B folicular	SI	9.395	Fase II	Oncología	2011	Combinación no aprobada	H	66
131	Bendamustina + rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	14.010	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	68
132	Bendamustina + rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	14.010	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	76
133	Bendamustina + rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	14.010	Fase III	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	74
134	Bendamustina + rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	14.010	Fase II	Hematología	2013	Combinación no aprobada	M	80

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
135	Bendamustina + rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	14.010	Fase II	Hematología	2014	Combinación no aprobada	H	45
136	Bendamustina + rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	9.334	Fase II	Hematología	2011	Combinación no aprobada	H	78
137	Bendamustina + rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	14.010	Fase III	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	47
138	Bendamustina + rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	8.240	Fase III	Hematología	2013	Combinación no aprobada	M	55
139	Bendamustina + rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	14.010	Fase III	Oncología	2013	Combinación no aprobada	M	64
140	Bendamustina+ rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	14.010	Fase II	Hematología	2012	Combinación no aprobada	H	74
141	Bendamustina + rituximab	Leucemia prolinfocítica de células B	SI	3.416	Fase III otra Línea	Hematología	2011	Línea	H	60
142	Bendamustina + rituximab	Linfoma B tipo MALT	SI	14.010	Fase II	Hematología	2012	Combinación no aprobada	H	82
143	Bendamustina + rituximab	Linfoma B tipo MALT	SI	14.010	Fase II	Hematología	2013	Combinación no aprobada	M	77
144	Bendamustina + rituximab	LNH de bajo grado	SI	14.010	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	M	84
145	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.114	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	56
146	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	17.556	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	67
147	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	25.907	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	58
148	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	25.907	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	20
149	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	25.907	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	62
150	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	25.907	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	60
151	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	25.907	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	53
152	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	23.854	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	41
153	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	23.854	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	46

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
154	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	23.854	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	52
155	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	23.854	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	50
156	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	23.854	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	62
157	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	58
158	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	57
159	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	65
160	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	46
161	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	20.207	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	35
162	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	53
163	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	58
164	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	53
165	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	33.323	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	62
166	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	30.294	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	18
167	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	64
168	Bevacizumab + temozolomida	Glioblastoma multiforme	SI	12.053	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	47
169	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	25.487	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	53
170	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	57
171	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	20.482	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	56
172	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	58

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
173	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	7.726	Fase III	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	64
174	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	73
175	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	23.562	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	55
176	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	23.854	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	51
177	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	25.487	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	69
178	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.854	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	33
179	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	23.854	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	49
180	Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	20.482	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	48
181	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	23.854	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	24
182	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	23.854	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	43
183	Bevacizumab + irinotecán	Glioblastoma multiforme	SI	20.705	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	23
184	Bevacizumab + irinotecán	Astrocitoma anaplásico	SI	7.480	Serie de casos	Oncología infantil	2010	Indicación no aprobada	H	7
185	Bevacizumab + irinotecán	Astrocitoma anaplásico	SI	8.552	Fase II	Oncología infantil	2011	Indicación no aprobada	M	10
186	Bevacizumab	Astrocitoma anaplásico	SI	23.562	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	39
187	Bevacizumab	Astrocitoma anaplásico	SI	23.562	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	33
188	Bevacizumab	Astrocitoma anaplásico	SI	23.562	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	33
189	Bevacizumab + irinotecán	Astrocitoma anaplásico	SI	23.562	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	49
190	Bevacizumab + temozolomida	Astrocitoma anaplásico	NO	95.472	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	22
191	Bevacizumab + temozolomida	Astrocitoma anaplásico	SI	12.053	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	22

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
192	Bevacizumab + temozolomida	Astrocitoma anaplásico	NO	12.053	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	53
193	Bevacizumab + irinotecán	Astrocitoma anaplásico	SI	14.821	Serie de casos	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	12
194	Bevacizumab + irinotecán	Astrocitoma anaplásico	SI	25.907	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	38
195	Bevacizumab + irinotecán	Astrocitoma anaplásico	SI	25.907	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	36
196	Bevacizumab + temozolomida	Hemangiopericitoma	SI	22.698	No controlado de n pequeña	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	42
197	Bevacizumab + temozolomida	Hemangiopericitoma	SI	29.087	Serie de casos	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	38
198	Bevacizumab +Temozolomida	Hemangiopericitoma	SI	30.396	Serie de casos	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	54
199	Bevacizumab colirio	Vascularización de la córnea	SI	9.178	No controlado de n pequeña	Oftalmología	2011	Indicación no aprobada	M	22
200	Bevacizumab intravítreo	Retinopatía del prematuro	SI	4	Controlado de n pequeña	Oftalmología	2011	Indicación no aprobada	H	0,3
201	Bevacizumab intravítreo	Retinopatía diabética	SI	8	Controlado de n pequeña	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	M	53
202	Bevacizumab	Meduloblastoma	NO	14.994	Serie de casos	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	28
203	Bevacizumab + paclitaxel + carboplatino	Adenocarcinoma pulmón metastásico	NO	35.867	Fase III otra Línea	Oncología	2010	Línea	H	54
204	Bevacizumab + paclitaxel	Adenocarcinoma pulmón metastásico	SI	35.867	Fase III otra Línea	Oncología	2010	Línea	H	71
205	Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel	Cáncer de Cérvix	SI	16.758	Fase III	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	43
206	Bevacizumab intrarterial	Hepatocarcinoma	NO	1.224	Serie de casos	Radiología intervencionista	2012	Indicación no aprobada	H	69
207	Bevacizumab + ciclofosfamida	Carcinoma epitelial de ovario 7L	SI	11.069	Fase II	Oncología	2014	Línea	M	60
208	Bevacizumab + doxorubicina LP	Carcinoma epitelial de ovario LP	SI	28.639	Fase III	Oncología	2013	Línea	M	61
209	Bevacizumab + ciclofosfamida	Carcinoma epitelial de ovario	SI	14.364	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	M	61
210	Bevacizumab + Caelix	Carcinoma epitelial de ovario	SI	31.713	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	67

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
211	Bevacizumab + melfalan	Carcinoma epitelial de ovario	SI	33.789	Fase II otra asociación	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	62
212	Bevacizumab + oxaliplatino	Carcinoma epitelial de ovario	SI	7.592	Fase II otra asociación	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	74
213	Bevacizumab + QT	Carcinoma epitelial de ovario	SI	42.962	Fase II	Oncología	2013	Línea	M	46
214	Bevacizumab + QT	Carcinoma epitelial de ovario	NO	35.935	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	54
215	Bevacizumab + ciclofosfamida	Carcinoma epitelial de ovario	SI	10.732	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	53
216	Bevacizumab + ciclofosfamida	Carcinoma epitelial de ovario	SI	10.732	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	56
217	Bevacizumab + ciclofosfamida	Carcinoma epitelial de ovario	SI	9.601	Fase II	Oncología	2014	Línea	M	82
218	Bevacizumab	Carcinoma epitelial de ovario	SI	16.000	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	55
219	Bevacizumab	Carcinoma epitelial de ovario	SI	16.000	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	58
220	Bevacizumab	Carcinoma epitelial de ovario	SI	16.000	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	26
221	Bevacizumab + ciclofosfamida	Carcinoma epitelial de ovario	SI	22.484	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	65
222	Bevacizumab + ciclofosfamida	Carcinoma epitelial de ovario	SI	28.935	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	59
223	Bevacizumab + ciclofosfamida	Carcinoma epitelial de ovario	SI	10.732	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	64
224	Bevacizumab + ciclofosfamida	Carcinoma epitelial de ovario	SI	10.732	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	61
225	Bevacizumab + ciclofosfamida	Carcinoma epitelial de ovario	SI	10.732	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	50
226	Bevacizumab + Cisplatino	Carcinoma epitelial de ovario	NO	55.720	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	57
227	Bevacizumab + QT	Carcinoma epitelial de ovario	SI	24.602	Fase III	Oncología	2013	Línea	M	63
228	Bevacizumab + paclitaxel	Carcinoma epitelial de ovario 7L	NO	21.515	Fase II	Oncología	2014	Línea	M	60
229	Bevacizumab + melfalan	Carcinoma epitelial de ovario	SI	33.789	Fase II otra asociación	Oncología	2009	Indicación no aprobada	M	57

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
230	Bevacizumab + melfalan	Carcinoma epitelial de ovario	SI	33.789	Fase II otra asociación	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	52
231	Bevacizumab + IFN	Carcinoma de células renales	NO	41.820	Fase III otra línea	Oncología	2010	Línea	H	60
232	Bevacizumab + INF	Carcinoma de células renales	SI	41.820	Fase III otra Línea	Oncología	2011	Línea	M	38
233	Bevacizumab + INF	Carcinoma de células renales	SI	41.820	Fase III otra Línea	Oncología	2011	Línea	H	76
234	Bevacizumab + FOLFOX	Cáncer colorectal	NO	25.704	Controlado de n pequeña	Oncología	2010	Línea	M	51
235	Bevacizumab	Cáncer colorectal	NO	47.837	No controlado de n pequeña	Oncología	2010	Línea	M	44
236	Bevacizumab + topotecan	Cáncer de endometrio	NO	16.624	Nada	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	63
237	Bevacizumab	Cáncer de endometrio	SI	14.364	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	63
238	Bevacizumab + paclitaxel	Cáncer de mama metastásico	SI	22.117	Fase III otra Línea	Oncología	2013	Línea	M	41
239	Bevacizumab + docetaxel	Cáncer de mama metastásico	NO	22.404	Serie de casos	Oncología	2010	Línea	M	42
240	Bevacizumab	Cáncer de mama metastásico	SI	22.032	Fase III otra Línea	Oncología	2009	Línea	M	36
241	Bevacizumab + paclitaxel	Cáncer de mama metastásico	NO	47.837	Fase III otra Línea	Oncología	2009	Línea	M	49
242	Bevacizumab + paclitaxel	Cáncer de mama metastásico	SI	23.916	Fase III otra Línea	Oncología	2009	Línea	M	57
243	Bevacizumab + paclitaxel	Cáncer de mama metastásico	NO	23.916	Fase III otra Línea	Oncología	2010	Línea	M	68
244	Bevacizumab + paclitaxel	Cáncer de mama metastásico	SI	22.117	Fase III otra Línea	Oncología	2013	Línea	M	57
245	Bevacizumab + anastrozol	Cáncer de mama metastásico	SI	22.032	Fase III otra Línea	Oncología	2012	Línea	M	43
246	Bevacizumab + fulvestrant	Cáncer de mama metastásico	SI	27.618	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	M	36
247	Bevacizumab + paclitaxel	Cáncer de mama metastásico	SI	22.117	Fase III otra Línea	Oncología	2012	Línea	M	31
248	Bortezomib	Amiloidosis primaria	NO	47.085	Serie de casos	Hematología	2010	Indicación no aprobada	H	74
249	Bortezomib	Amiloidosis primaria	SI	47.085	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	79
250	bortezomib	Amiloidosis primaria	SI	47.085	Fase II	Hematología	2013	Indicación no aprobada	H	67
251	Bortezomib	Amiloidosis primaria	NO	47.085	Serie de casos	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	74

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
252	Bortezomib	Amiloidosis primaria	SI	47.085	Fase II	Hematología	2013	Indicación no aprobada	M	65
253	Bortezomib	Linfoma B de células del manto	SI	16.330	Fase II	Hematología	2013	Indicación no aprobada	H	75
254	Bortezomib	Linfoma B de células del manto	SI	10.887	Fase II	Hematología	2013	Indicación no aprobada	M	58
255	Bortezomib + Fludarabina + Adriamicina + Rituximab	Linfoma B de células del manto	SI	17.902	Serie de casos	Hematología	2010	Indicación no aprobada	H	48
256	Bortezomib + rituximab + dexametasona	Linfoma B de células del manto	SI	22.707	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	75
257	Bortezomib	Rechazo Agudo Humoral	SI	1.970	Serie de casos	Nefrología	2013	Indicación no aprobada	M	42
258	Bortezomib	Rechazo Agudo Humoral	SI	1.970	Serie de casos	Nefrología	2012	Indicación no aprobada	M	63
259	Bortezomib	Rechazo Agudo Humoral	SI	1.970	Serie de casos	Nefrología	2013	Indicación no aprobada	H	59
260	Bortezomib + Melfalan	Acondicionamiento trasplante autólogo de médula ósea	SI	1.970	Fase II	Hematología	2012	Indicación no aprobada	M	68
261	Bortezomib	Acondicionamiento trasplante autólogo de médula ósea	SI	1.970	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	63
262	Bortezomib + Melfalan	Acondicionamiento trasplante autólogo de médula ósea	SI	1.970	Fase II	Hematología	2012	Indicación no aprobada	H	67
263	Bortezomib + dexametasona	Síndrome de POEMS	SI	11.870	Serie de casos	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	48
264	Bortezomib	Síndrome de POEMS	SI	11.870	Serie de casos	Hematología	2013	Indicación no aprobada	H	30
265	Bortezomib + Melfalan + Prednisona	Plasmocitoma	SI	32.664	Fase III población diferente	Hematología	2013	Indicación no aprobada	H	70
266	Bortezomib + Talidomida + Dexametasona	Mieloma Múltiple	SI	80.215	Fase III otra Línea	Hematología	2013	Combinación no aprobada	H	89
267	Bosentan	Hipertensión pulmonar	SI	2.200	Fase III población diferente	UCI pediátrica	2009	Edad	M	0,4
268	C1 Inhibidor	Profilaxis de angioedema hereditario	SI	19.393	Fase III	Alergia	2011	Indicación no aprobada	M	27
269	Cabazitaxel	Cáncer de próstata	SI	11.936	Serie de casos	Oncología	2013	Línea	H	64
270	Canakimumab	Síndrome TRAPS	NO	66.228	Caso aislado	Reumatología Pediátrica	2013	Indicación no aprobada	H	12

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
271	Canakinumab	Hipergamaglobulinemia D	NO	110.380	Caso aislado	Reumatología Pediátrica	2013	Indicación no aprobada	M	9
272	Capecitabina	Hepatocarcinoma	SI	1.854	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	72
273	Capecitabina	Hepatocarcinoma	SI	1.854	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	54
274	Capecitabina	Hepatocarcinoma	SI	1.854	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	49
275	Capecitabina	Cáncer de páncreas metastásico	SI	387	Serie de casos	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	63
276	Capecitabina + Temozolamida	Tumor neuroendocrino	SI	3.165	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	49
277	Capecitabina + Temozolamida	Tumor neuroendocrino	SI	3.165	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	68
278	Capecitabina + Temozolamida	Tumor neuroendocrino	SI	2.743	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	29
279	Carvedilol	Miocardiopatía espongiiforme	SI	36	Serie de casos	Cardiología pediátrica	2009	Edad	H	4
280	Cetuximab	Cáncer gástrico	SI	24.600	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	H	41
281	Cetuximab + Irinotecán	Cáncer gástrico	SI	25.360	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	50
282	Cetuximab	Cáncer gástrico	SI	24.600	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	55
283	Cetuximab	Cáncer colorectal	SI	24.400	Fase III	Oncología	2010	Línea	H	73
284	Cetuximab	Cáncer colorectal	SI	16.101	Fase III otra Línea	Oncología	2013	Línea	H	55
285	Cetuximab	Cáncer de cabeza y cuello	SI	15.400	Fase III otra línea	Oncología	2010	Línea	H	59
286	Cetuximab	Cáncer de cabeza y cuello	SI	15.400	Fase III otra línea	Oncología	2010	Línea	H	55
287	Cetuximab	Cáncer de cabeza y cuello	SI	13.600	Fase III otra línea	Oncología	2012	Línea	H	58
288	Cetuximab	Cáncer de cabeza y cuello	SI	12.002	Fase III otra línea	Oncología	2012	Línea	H	65
289	Cetuximab	Cáncer de cabeza y cuello	SI	13.260	Fase III otra línea	Oncología	2010	Línea	H	53
290	Cetuximab	Cáncer de cabeza y cuello	SI	13.260	Fase III otra línea	Oncología	2012	Línea	M	75
291	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2011	Combinación no aprobada	H	76

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
292	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2011	Combinación no aprobada	H	76
293	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	65
294	Cetuximab	Cáncer de cabeza y cuello	NO	13.260	Fase III otra línea	Oncología	2012	Línea	H	66
295	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	55
296	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	15.822	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	78
297	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	57
298	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	14.718	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	55
299	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	14.718	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	59
300	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	14.287	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	51
301	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	13.064	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	59
302	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	63
303	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	M	51
304	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	43
305	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	55
306	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	60
307	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	51
308	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	48
309	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	16.101	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	66
310	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	13.830	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	61

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
311	Cetuximab + paclitaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	15.062	Fase II	Oncología	2013	Combinación no aprobada	H	76
312	Cetuximab +cisplatino+docetaxel	Cáncer de cabeza y cuello	SI	10.710	Fase II	Oncología	2012	Combinación no aprobada	M	45
313	Ciclosporina	Aplasia Medular	SI	1.073	Controlado de n pequeña	Oncología infantil	2010	Indicación no aprobada	H	6
314	Ciclosporina	Linfocitosis hemofagocítica	SI	604	Serie de casos	Oncología infantil	2013	Indicación no aprobada	H	3
315	Cidofovir	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	SI	13.200	Fase II	Medicina Interna Infecciosas	2010	Indicación no aprobada	H	51
316	Cidofovir	Molluscum contagiosum	SI	1.100	Serie de casos	Oncología infantil	2011	Indicación no aprobada	H	10
317	Cidofovir	Papilomatosis laríngea	SI	3.300	Controlado de n pequeña	Otorrino infantil	2012	Indicación no aprobada	H	0,8
318	Cinacalcet	Hiperparatidoidismo en trasplante renal	SI	4.489	Serie de casos	Nefrología	2010	Indicación no aprobada	M	51
319	Cinacalcet	Hiperparatidoidismo en trasplante renal	SI	4.489	Serie de casos	Nefrología	2009	Indicación no aprobada	H	53
320	Cinacalcet	Hiperparatidoidismo en trasplante renal	SI	4.489	Serie de casos	Nefrología	2010	Indicación no aprobada	H	58
321	Cinacalcet	Hiperparatidoidismo en trasplante renal	SI	4.489	Serie de casos	Nefrología	2009	Indicación no aprobada	M	68
322	Cinacalcet	Hiperparatidoidismo en trasplante renal	SI	4.489	Serie de casos	Nefrología	2010	Indicación no aprobada	H	61
323	Cinacalcet	Hiperparatidoidismo secundario	SI	4.489	Fase III población diferente	Nefrología	2011	Indicación no aprobada	M	65
324	Citarabina liposomal	Glioma medular de alto grado	SI	8.710	Serie de casos	Oncología infantil	2009	Indicación no aprobada	H	1
325	Citarabina liposomal	Meduloblastoma	SI	8.710	Serie de casos	Oncología infantil	2010	Indicación no aprobada	H	2
326	Citarabina liposomal	Tumor germinal	SI	8.710	Serie de casos	Oncología infantil	2010	Indicación no aprobada	H	10
327	Citarabina liposomal	Tumor teratoide rabdoide atípico cerebral	SI	7.835	Retrospectivo	Oncología infantil	2014	Indicación no aprobada	H	1
328	Citarabina liposomal	Tumor teratoide rabdoide atípico cerebral	SI	7.835	Retrospectivo	Oncología infantil	2014	Indicación no aprobada	M	0,5
329	Citarabina liposomal	Leucemia linfocítica aguda	SI	3.135	Fase II	Oncología infantil	2011	Indicación no aprobada	H	10

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
330	Citarabina liposomal	Leucemia linfocítica aguda	SI	3.135	Fase II	Oncología infantil	2011	Indicación no aprobada	M	5
331	Citarabina liposomal	Carcinoma de plexos coroideos	SI	8.710	Serie de casos	Oncología infantil	2009	Indicación no aprobada	M	1
332	Clofarabina+ Ciclofosfamida+ etopósido	LAL	SI	24.696	Serie de casos	Hematología	2014	Edad	M	37
333	Crizotinib	CPNM Ros1+	SI	26.208	Fase I	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	34
334	Crizotinib	CPNM Ros1+	SI	26.208	Fase I	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	41
335	Dabrafenib + Trametidin	Melanoma	SI	45.395	Fase III	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	31
336	Dasatinib	Leucemia linfocítica aguda	SI	11.579	No controlado de n pequeña	Oncología infantil	2011	Edad	M	4
337	Defibrotide	Enfermedad venooclusiva	SI	15.108	Serie de casos	Oncología infantil	2011	Indicación no aprobada	H	10
338	Defibrotide	Enfermedad venooclusiva	SI	8.549	Serie de casos	Oncología infantil	2014	Indicación no aprobada	H	5
339	Defibrotide	Enfermedad venooclusiva	SI	59.810	Serie de casos	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	61
340	Denosumab	Tumor de células gigantes	SI	4.570	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	19
341	Dornasa alfa	Colapso pulmonar	SI	94	Serie de casos	UCI Neonatal	2012	Indicación no aprobada	M	0,1
342	Dornasa alfa	Displasia broncopulmonar	SI	94	Serie de casos	UCI Neonatal	2012	Indicación no aprobada	M	0
343	Eculizumab	Rechazo agudo humoral	NO	46.716	Serie de casos	Nefrología	2014	Indicación no aprobada	M	27
344	Eculizumab	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna a 1200mg	NO	75.300	Serie de casos	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	40
345	Eltrombopag	Trombopenia refractaria	SI	213	Fase III	Hematología	2014	Indicación no aprobada	M	71
346	Eltrombopag	Trombopenia refractaria	SI	23.422	Fase III	Digestivo	2013	Indicación no aprobada	H	48
347	Eptacog alfa activado	Coagulopatía en trasplante hepático	SI	2.780	Serie de casos	UCI	2011	Indicación no aprobada	H	68
348	Erlotinib	Adenocarcinoma de vesícula biliar	SI	25.528	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	M	58

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
349	Erlotinib	Adenocarcinoma pulmón	SI	25.528	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	68
350	Erlotinib	Hepatocarcinoma	SI	25.528	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	48
351	Etanercept	Lupus Eritematoso Sistémico	SI	11.313	Serie de casos	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	25
352	Etanercept	EICH corneal	SI	11.254	Modelos animales	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	H	64
353	Etanercept	Dermatitis atópica	NO	5.922	Serie de casos	Dermatología	2011	Indicación no aprobada	M	7
354	Etanercept	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	911	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	50
355	Etanercept	Enfermedad de injerto contra huésped	NO	484	Fase II	Oncología infantil	2010	Indicación no aprobada	H	10
356	Etanercept	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	484	Fase II	Oncología infantil	2010	Indicación no aprobada	M	5
357	Etanercept	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.768	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	M	25
358	Etanercept	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.768	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	58
359	Etanercept	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.754	Fase II	Oncología infantil	2014	Indicación no aprobada	M	14
360	Etanercept	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.894	Fase II	Hematología	2013	Indicación no aprobada	H	50
361	Everolimus	Tumor neuroendocrino	SI	40.161	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	51
362	Everolimus	Tumor neuroendocrino	SI	40.161	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	49
363	Everolimus	Tumor neuroendocrino	SI	40.161	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	57
364	Everolimus	Tumor neuroendocrino	SI	40.099	Fase III	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	67
365	Everolimus	Tumor neuroendocrino	SI	40.099	Fase III	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	66
366	Everolimus + anastrozol	Cáncer de mama	SI	13.403	Fase III	Oncología	2012	Combinación no aprobada	M	43
367	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	SI	33.000	Fase III	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	43

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
368	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	SI	33.000	Fase III	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	73
369	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	SI	33.000	Fase III	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	50
370	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	SI	33.000	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	49
371	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	SI	19.800	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	77
372	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	NO	33.000	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	68
373	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	SI	19.800	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	63
374	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	NO	19.800	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	59
375	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	SI	19.800	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	44
376	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	NO	19.800	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	58
377	Everolimus + exemestano	Cáncer de mama	SI	19.800	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	57
378	Everolimus	Rechazo agudo humoral	SI	3.744	Serie de casos	Digestivo	2013	Indicación no aprobada	H	49
379	Everolimus	Esclerosis tuberosa	SI	20.757	Fase II	Neuropediatría	2013	Edad	M	2
380	Fidaxomicina	Diarrea por C. difficile en niño	SI	1.436	Caso aislado	Oncología infantil	2014	Edad	M	15
381	Filgrastim	Leucopenia sin QT	SI	490	Serie de casos	Nefrología	2011	Indicación no aprobada	M	44
382	Fluoresceína	Localización de fístula en LCR	SI	5	Serie de casos	Otorrinolaringología	2010	Indicación no aprobada	M	66
383	Fotemustina	Astrocitoma anaplásico	SI	2.205	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	53
384	Fotemustina + bevacizumab	Astrocitoma anaplásico	SI	25.420	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	35
385	Fotemustina	Astrocitoma anaplásico	SI	2.205	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	38
386	Fotemustina	Astrocitoma anaplásico	SI	3.530	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	37

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
387	Fotemustina	Glioblastoma multiforme	SI	2.205	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	46
388	Fotemustina	Glioblastoma multiforme	SI	3.530	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	58
389	Fotemustina	Glioblastoma multiforme	SI	2.205	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	20
390	Fotemustina	Glioblastoma multiforme	SI	2.205	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	30
391	Fotemustina	Glioblastoma multiforme	SI	2.205	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	58
392	Fotemustina	Glioblastoma multiforme	SI	2.205	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	65
393	Fotemustina	Glioblastoma multiforme	SI	2.205	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	42
394	Fotemustina	Glioblastoma multiforme	SI	2.205	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	42
395	Fotemustina	Glioblastoma multiforme	SI	2.205	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	52
396	Fotemustina	Glioblastoma multiforme	SI	2.205	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	33
397	Fotemustina + bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	25.420	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	19
398	Fotemustina + bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	25.420	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	22
399	Fotemustina + Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	14.550	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	48
400	Fotemustina + Bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	14.550	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	23
401	Fotemustina + bevacizumab	Glioblastoma multiforme	SI	25.420	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	66
402	Hormona de crecimiento	Hipocondroplastia	SI	4.066	Serie de casos	Endocrinología pediátrica	2014	Indicación no aprobada	H	3
403	Hormona de crecimiento	Síndrome de Noonan	SI	6.458	Serie de casos	Endocrinología pediátrica	2014	Indicación no aprobada	M	13
404	Iloprost	Síndrome de edema de medula ósea	SI	326	Serie de casos	Traumatología	2012	Indicación no aprobada	H	40
405	Iloprost	Síndrome de edema de Medula ósea	SI	291	Serie de casos	Traumatología	2013	Indicación no aprobada	H	46

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
406	Imatinib	Carcinoma adenoide quístico	NO	29.959	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	M	39
407	Imatinib	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	7.092	Serie de casos	Oncología infantil	2012	Indicación no aprobada	H	10
408	Imatinib	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	7.092	Serie de casos	Oncología infantil	2012	Indicación no aprobada	M	8
409	Imatinib	Leucemia linfocítica aguda	SI	14.381	Controlado de n pequeña	Oncología infantil	2011	Edad	M	4
410	Imatinib	Neurofibroma	NO	56.808	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	38
411	Imatinib	Tumor desmoide	NO	28.404	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	19
412	Imatinib	Tumor desmoide	SI	28.762	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	31
413	Imatinib	Tumor desmoide	SI	28.404	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	21
414	Imatinib	Tumor desmoide	SI	28.404	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	35
415	Imatinib	Cordoma	NO	28.404	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	78
416	Infliximab	Artritis Idiopática Juvenil	SI	20.016	Fase III	Reumatología infantil	2012	Indicación no aprobada	M	11
417	Infliximab	Policondritis recidivante	SI	14.392	Serie de casos	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	H	41
418	Infliximab	Síndrome de Behcet	SI	20.016	Serie de casos	Reumatología	2010	Indicación no aprobada	H	37
419	Infliximab	Síndrome de Behcet	SI	20.016	Serie de casos	Reumatología	2010	Indicación no aprobada	M	33
420	Infliximab	Síndrome de Behcet	SI	20.016	Serie de casos	Reumatología	2009	Indicación no aprobada	M	36
421	Infliximab	Síndrome de Behcet	SI	20.016	Serie de casos	Reumatología	2010	Indicación no aprobada	H	27
422	Infliximab	Síndrome de Behcet	SI	20.016	Serie de casos	Reumatología	2010	Indicación no aprobada	H	31
423	Infliximab	Síndrome de Behcet	SI	13.538	Serie de casos	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	M	25
424	Infliximab	Síndrome de Behcet	SI	13.538	Serie de casos	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	H	25

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
425	Infliximab	Uveítis	SI	7.713	Serie de casos	Reumatología	2014	Indicación no aprobada	H	30
426	Infliximab	Uveítis	SI	6.511	Serie de casos	Reuma Infantil	2014	Indicación no aprobada	H	9
427	Infliximab	Reservoritis	SI	13.505	Serie de casos	Digestivo	2014	Indicación no aprobada	H	28
428	Infliximab	Sarcoidosis	SI	11.262	Controlado de n pequeña	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	M	61
429	Infliximab	Sarcoidosis	SI	15.470	Controlado de n pequeña	Neumología	2013	Indicación no aprobada	H	46
430	Infliximab	Sarcoidosis	SI	12.871	Serie de casos	Neurología	2013	Indicación no aprobada	M	44
431	Infliximab	Síndrome de SAPHO	SI	11.628	Serie de casos	Reumatología	2014	Indicación no aprobada	M	44
432	Inmunoglobulinas iv	Fatiga crónica	SI	0	Serie de casos	Reumatología	2014	Indicación no aprobada	M	34
433	Inmunoglobulinas iv	Encefalopatía	SI	0	Serie de casos	UCI	2010	Indicación no aprobada	H	33
434	Inmunoglobulinas iv	Epilepsia refractaria	SI	0	Serie de casos	Neuropediatría	2014	Indicación no aprobada	M	4
435	Inmunoglobulinas iv	Epilepsia refractaria	SI	0	Serie de casos	Neurología pediátrica	2009	Indicación no aprobada	H	0,8
436	Inmunoglobulinas iv	Epilepsia refractaria	SI	0	Serie de casos	Neurología pediátrica	2011	Indicación no aprobada	H	7
437	Inmunoglobulinas iv	Esclerodermia	SI	0	Fase II	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	41
438	Inmunoglobulinas iv	Leucoencefalopatía	SI	0	Serie de casos	Neurología pediátrica	2009	Indicación no aprobada	H	10
439	Inmunoglobulinas iv	Livedo vasculitis	SI	0	Serie de casos	Unidad Trasplantes	2010	Indicación no aprobada	M	61
440	Inmunoglobulinas iv	Polineuropatía	SI	0	Fase III	Neurología	2012	Indicación no aprobada	H	75
441	Inmunoglobulinas iv	Polineuropatía	SI	0	Serie de casos	Nefrología	2010	Indicación no aprobada	H	69
442	Inmunoglobulinas iv	Rechazo agudo humoral del trasplante	SI	0	Serie de casos	Cardiología	2011	Indicación no aprobada	M	22
443	Inmunoglobulinas iv	Rechazo agudo humoral del trasplante	SI	0	Serie de casos	Nefrología	2012	Indicación no aprobada	M	50

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
444	Inmunoglobulinas iv	Rechazo agudo humoral del trasplante	SI	0	Serie de casos	Nefrología	2012	Indicación no aprobada	H	29
445	Inmunoglobulinas iv	Rechazo agudo humoral del trasplante	SI	0	Serie de casos	Nefrología	2012	Indicación no aprobada	M	63
446	Inmunoglobulinas iv	Rechazo agudo humoral del trasplante	SI	0	Serie de casos	Unidad Trasplantes	2010	Indicación no aprobada	H	36
447	Inmunoglobulinas iv	Síndrome de ROHHAD	SI	0	Serie de casos	Pediatría	2013	Indicación no aprobada	M	4
448	Inmunoglobulinas iv	Desensibilización	SI	0	Serie de casos	Nefrología	2013	Indicación no aprobada	M	60
449	Inmunoglobulinas iv	Dermatomiositis	SI	0	Controlado de n pequeña	Medicina Interna	2013	Indicación no aprobada	H	43
450	Interferón gamma	Agammaglobulinemia congénita	SI	9.990	Serie de casos	Medicina Interna	2013	Indicación no aprobada	M	18
451	Interferón gamma	Enfermedad Granulomatosa Crónica	SI	1.209	Serie de casos	Oncología infantil	2010	Edad	H	0,3
452	Interferón α -2 A	Craneofaringioma	SI	2.385	Fase II	Oncología infantil	2012	Indicación no aprobada	H	10
453	Interferón α -2 A	Craneofaringioma	SI	2.385	Fase II	Oncología infantil	2012	Indicación no aprobada	M	7
454	Interferón α -2 b pegilado	Craneofaringioma	SI	3.169	Serie de casos	Oncología infantil	2012	Indicación no aprobada	H	10
455	Interferón α -2 b pegilado	Craneofaringioma	SI	1.814	Serie de casos	Oncología infantil	2012	Indicación no aprobada	M	7
456	Interferón α 2-b pegilado	Trombocitemia	SI	617	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	M	56
457	Intreferón alfa 2 A pegilado	Mielodisplasia	SI	6.211	Fase II	Hematología	2013	Indicación no aprobada	M	33
458	Intreferón alfa 2 A pegilado	Mielodisplasia	SI	6.211	Fase II	Hematología	2013	Indicación no aprobada	M	41
459	Intreferón alfa 2 A pegilado	Enfermedad de Erdheim-Chester	SI	4.800	Serie de casos	Medicina Interna	2012	Indicación no aprobada	H	72
460	Intreferón alfa 2 A pegilado	Trombocitemia	SI	6.171	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	M	34
461	Intreferón alfa 2 A pegilado	Policitemia vera	SI	6.221	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	45
462	Itraconazol	Enfermedad Granulomatosa Cronica	SI	927	Serie de casos	Oncología infantil	2010	Edad	H	0,3

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
463	Itraconazol	Profilaxis aspergilosis	SI	927	Fase III población diferente	Oncología infantil	2010	Edad	M	2
464	Itraconazol	Profilaxis aspergilosis	SI	927	Fase III población diferente	Oncología infantil	2010	Edad	H	10
465	Lapatinib + vinorelbina	Cáncer de mama	SI	17.242	Fase II	Oncología	2014	Combinación no aprobada	M	62
466	Lenalidomida	Linfoma de Hodgkin	SI	24.884	No controlado de n pequeña	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	26
467	Lenalidomida	Linfoma de Hodgkin	SI	33.851	Fase II	Hematología	2010	Indicación no aprobada	M	37
468	Lenalidomida	Mieloma Múltiple	NO	64.663	No controlado de n pequeña	Hematología	2010	Línea	H	51
469	Lenalidomida	Mieloma Múltiple	NO	64.663	No controlado de n pequeña	Hematología	2011	Línea	H	46
470	Lenalidomida	Síndrome mielodisplásico bajo riesgo	SI	33.851	Fase II	Hematología	2010	Indicación no aprobada	H	76
471	Lenalidomida	Síndrome mielodisplásico bajo riesgo	SI	67.702	Fase II	Hematología	2009	Indicación no aprobada	H	80
472	Lenalidomida	Síndrome mielodisplásico bajo riesgo	SI	67.702	Fase II	Hematología	2010	Indicación no aprobada	H	73
473	Lenalidomida	Síndrome mielodisplásico bajo riesgo	SI	67.702	Fase II	Hematología	2010	Indicación no aprobada	H	17
474	Lenalidomida	Síndrome mielodisplásico bajo riesgo	SI	64.567	Fase III	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	74
475	Lenalidomida	Síndrome mielodisplásico bajo riesgo	SI	61.140	Fase III	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	81
476	Lenalidomida	Síndrome mielodisplásico bajo riesgo	SI	68.541	Fase III	Hematología	2013	Indicación no aprobada	H	66
477	Lenalidomida + rituximab	Linfoma del manto blastoide	SI	8.584	Fase II	Hematología	2014	Combinación no aprobada	M	56
478	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2012	Edad	H	0,2
479	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	Cardiología pediátrica	2012	Edad	H	1
480	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	Cardiología pediátrica	2011	Edad	M	0,1
481	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2011	Edad	M	0

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
482	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2011	Edad	M	0
483	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2011	Edad	H	0,4
484	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	1.307	Serie de casos	UCI	2012	Indicación no aprobada	M	77
485	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	Cardiología pediátrica	2012	Edad	H	0,3
486	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	1.205	Controlado de n pequeña	Cardiología pediátrica	2014	Edad	H	0,8
487	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	Cirugía Pediátrica	2010	Edad	M	0,6
488	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	601	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2014	Edad	M	0,4
489	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	601	Controlado de n pequeña	Cardiología pediátrica	2013	Edad	H	0
490	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	601	Controlado de n pequeña	Cardiología pediátrica	2013	Edad	H	0,1
491	Levosimendán	Cirugía cardíaca	SI	601	Controlado de n pequeña	Cardiología pediátrica	2013	Edad	H	0
492	Levosimendán	Insuficiencia cardiaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2010	Edad	H	0,4
493	Levosimendán	Insuficiencia cardiaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2009	Edad	M	0,7
494	Levosimendán	Insuficiencia cardiaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI Neonatal	2009	Edad	H	0
495	Levosimendán	Insuficiencia cardiaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI Neonatal	2009	Edad	H	0
496	Levosimendán	Insuficiencia cardiaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI Neonatal	2010	Edad	H	0
497	Levosimendán	Insuficiencia cardiaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2011	Edad	M	1
498	Levosimendán	Insuficiencia cardiaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2012	Edad	H	5
499	Levosimendán	Insuficiencia cardiaca	SI	1.307	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2009	Edad	H	0,2
500	Levosimendán	Insuficiencia cardiaca	SI	601	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2014	Edad	H	1,4

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
501	Levosimendán	Insuficiencia cardiaca	SI	601	Controlado de n pequeña	Cardiología pediátrica	2013	Edad	H	0,4
502	Losartán	Síndrome de Loeys-Dietz	SI	102	Serie de casos	Cardiología pediátrica	2011	Edad	H	7
503	Losartán	Síndrome de Marfan	SI	102	No controlado de n pequeña	Cardiología pediátrica	2010	Edad	M	5
504	Losartán	Síndrome de Marfan	SI	102	No controlado de n pequeña	Cardiología pediátrica	2011	Edad	H	10
505	Metoxipsoraleno	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.661	Fase II	Hematología	2010	Indicación no aprobada	H	9
506	Metoxipsoraleno	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.661	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	12
507	Metoxipsoraleno	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.661	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	8
508	Metoxipsoraleno	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.661	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	M	25
509	Metoxipsoraleno	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.661	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	67
510	Metoxipsoraleno	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.661	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	66
511	Metoxipsoraleno	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.661	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	8
512	Micofenolato de Mofetilo	Anemia Hemolítica Autoinmune	SI	504	Serie de casos	Oncología infantil	2009	Indicación no aprobada	H	5
513	Micofenolato de Mofetilo	Síndrome linfoproliferativo autoinmune	SI	504	Serie de casos	Oncología infantil	2012	Indicación no aprobada	H	13
514	Nab Paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	NO	4.550	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	73
515	Nab Paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	NO	4.550	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	56
516	Nab Paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	NO	4.550	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	73
517	Nab Paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	4.154	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	52
518	Nab-Paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.548	Fase III	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	65
519	Nab-Paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.548	Fase III	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	77

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
520	Nab-Paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.548	Fase III	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	49
521	Nab-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.548	Fase III	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	73
522	Nab-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.548	Fase III	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	73
523	Nab-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.333	Serie de casos	Oncología	2014	Línea	H	62
524	Nab-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.460	Serie de casos	Oncología	2014	Línea	M	43
525	Nab-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.308	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	42
526	Nab-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.308	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	64
527	Nab-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.548	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	65
528	Nab-paclitaxel+ gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.308	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	53
529	Nab-paclitaxel+ gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.308	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	71
530	Nab-paclitaxel+ gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.308	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	58
531	Nab-paclitaxel+ gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	NO	8.548	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	58
532	Nan-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.308	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	69
533	Nan-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.308	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	62
534	Nan-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.308	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	56
535	Nan-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.308	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	70
536	Nan-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	5.541	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	56
537	Nan-paclitaxel + gemcitabina	Adenocarcinoma de páncreas	SI	8.312	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	48
538	Natalizumab	Esclerosis múltiple	SI	23.610	Serie de casos	Neurología	2012	Edad	M	14

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
539	Nimotuzumab + vinorelbina	Glioblastoma multiforme	SI	78.698	Fase II	Oncología infantil	2014	Combinación no aprobada	H	5
540	Olanzapina pamoato	Trastorno bipolar	NO	5.172	Fase III población diferente	Psiquiatría	2011	Indicación no aprobada	H	54
541	Omalizumab	Dermatitis atópica	SI	18.472	Fase II	Dermatología	2012	Indicación no aprobada	M	35
542	Omalizumab	Aspergilosis alérgica	SI	13.824	Serie de casos	Alergia infantil	2010	Indicación no aprobada	M	15
543	Omalizumab	Aspergilosis alérgica	NO	36.464	Serie de casos	Alergología	2014	Indicación no aprobada	H	35
544	Omalizumab	Asma no alérgico	SI	18.472	Controlado de n pequeña	Alergología	2014	Indicación no aprobada	M	58
545	Omalizumab	Asma no alérgico	SI	4.260	Controlado de n pequeña	Alergología	2014	Indicación no aprobada	H	48
546	Omalizumab	Asma no alérgico	NO	4.260	Controlado de n pequeña	Neumología	2014	Indicación no aprobada	H	62
547	Omalizumab	Asma no alérgico	SI	4.260	Controlado de n pequeña	Pediatría	2014	Indicación no aprobada	H	5
548	Omalizumab	Urticaria crónica	SI	4.262	Fase III	Alergia	2013	Indicación no aprobada	M	29
549	Omalizumab	Urticaria crónica	NO	1.421	Fase III	Dermatología	2013	Indicación no aprobada	M	54
550	Omalizumab	Urticaria crónica	SI	8.526	Fase III	Alergología	2014	Indicación no aprobada	M	39
551	Omalizumab	Urticaria crónica	NO	8.526	Fase III	Dermatología	2013	Indicación no aprobada	H	66
552	Oxibato sódico	Cataplejía	SI	1.269	Serie de casos	Neurología pediátrica	2012	Edad	H	2
553	Palivizumab	Profilaxis VRS en paciente inmunodeprimido	SI	1.634	Serie de casos	Aislados	2011	Indicación no aprobada	H	0,3
554	Palivizumab	Profilaxis VRS en paciente inmunodeprimido	SI	1.634	Serie de casos	Oncología infantil	2013	Indicación no aprobada	H	1
555	Palivizumab	Profilaxis VRS en paciente inmunodeprimido	SI	3.269	Serie de casos	Oncología infantil	2012	Indicación no aprobada	M	1
556	Palivizumab	Profilaxis VRS en paciente inmunodeprimido	SI	1.634	Serie de casos	Oncología infantil	2013	Indicación no aprobada	H	2
557	Palivizumab	Tratamiento VRS	NO	1.634	Serie de casos	Aislados	2012	Indicación no aprobada	H	0,6

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
558	Palivizumab	Tratamiento VRS	SI	3.269	Serie de casos	Oncología infantil	2012	Indicación no aprobada	H	2
559	Palivizumab	Tratamiento VRS	SI	2.450	Fase II	UCI-Ped	2014	Indicación no aprobada	H	0,6
560	Palivizumab	Tratamiento VRS	SI	2.450	Fase II	Oncología infantil	2013	Indicación no aprobada	H	9
561	Palivizumab	Tratamiento VRS	SI	2.450	Fase II	Oncología infantil	2013	Indicación no aprobada	H	1
562	Pamidronato	Síndrome Enlhers-Danlos	SI	343	Fase III población diferente	Reumatología infantil	2010	Indicación no aprobada	H	5
563	Pamidronato	Osteomielitis	SI	343	Fase II	Reumatología infantil	2011	Indicación no aprobada	H	9
564	Pamidronato	Espondilitis anquilosante	SI	343	Fase II	Reumatología	2012	Indicación no aprobada	H	63
565	Pamidronato	Osteogénesis imperfecta	SI	84	Fase II	Genética infantil	2012	Indicación no aprobada	M	0,3
566	Panitumumab	Cáncer de mama metastásico	NO	6.156	Nada	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	70
567	Panitumumab + FOLFIRI	Cáncer de colon	NO	41.444	Fase III otra línea	Oncología	2014	Línea	H	63
568	Panitumumab + FOLFIRI	Cáncer de colon	SI	17.784	Fase III otra línea	Oncología	2013	Línea	H	57
569	Panitumumab + FOLFIRI	Cáncer de colon	SI	17.784	Fase III otra línea	Oncología	2013	Línea	H	69
570	Panitumumab + IFL	Cáncer de colon 3L	SI	17.105	Fase III otra línea	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	56
571	Panitumumab + TOMOX	Cáncer de colon	NO	45.163	Fase III otra línea	Oncología	2014	Combinación no aprobada	H	65
572	Panitumumab+FOLFIRI	Cáncer de colón	SI	17.784	Fase III otra línea	Oncología	2011	Línea	H	56
573	Pazopanib	Sarcoma	SI	13.365	Fase III	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	50
574	Pazopanib	Carcinoma de células renales metastásico	SI	32.430	Serie de casos	Oncología	2013	Línea	M	49
575	Pazopanib	Carcinoma de células renales metastásico	NO	32.430	Serie de casos	Oncología	2012	Línea	H	52
576	Pazopanib	Histiocitoma fibroso maligno	NO	10.072	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	71
577	Pegfilgrastim	Neutropenia tras quimioterapia	SI	2.400	Fase II	Oncología infantil	2010	Edad	H	4

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
578	Pegfilgrastim	Neutropenia tras quimioterapia	SI	2.400	Fase II	Oncología infantil	2010	Edad	H	5
579	Pegfilgrastim	Neutropenia tras quimioterapia	SI	2.400	Fase II	Oncología infantil	2010	Edad	H	8
580	Pegfilgrastim	Neutropenia tras quimioterapia	SI	2.400	Fase II	Oncología infantil	2010	Edad	M	9
581	Pegfilgrastim	Neutropenia tras quimioterapia	SI	2.400	Fase II	Oncología infantil	2010	Edad	H	10
582	Pegfilgrastim	Neutropenia tras quimioterapia	SI	2.400	Fase II	Oncología infantil	2010	Edad	H	12
583	Pegfilgrastim	Neutropenia tras quimioterapia	SI	2.400	Fase II	Oncología infantil	2009	Edad	M	12
584	Pemetrexed	Cáncer de mama metastásico	SI	24.960	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	M	45
585	Pemetrexed	Cáncer de vejiga	SI	7.488	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	56
586	Pemetrexed	Cáncer de vejiga	SI	7.488	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	62
587	Pemetrexed	Cáncer de vejiga	SI	7.488	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	63
588	Pemetrexed	Cáncer de pulmon no microcítico	SI	8.312	Fase III otra línea	Oncología	2011	Línea	H	62
589	Pemetrexed	Cáncer de pulmon no microcítico	SI	14.976	Fase III otra línea	Oncología	2012	Línea	H	62
590	Pemetrexed	Cáncer de pulmon no microcítico	SI	14.976	Fase III otra línea	Oncología	2012	Línea	H	32
591	Pemetrexed	Cáncer de pulmon no microcítico	SI	14.976	Fase III otra línea	Oncología	2012	Línea	H	54
592	Pemetrexed	Cáncer de pulmon no microcítico	SI	14.976	Fase III otra línea	Oncología	2013	Línea	H	65
593	Pemetrexed + Carboplatino	Cáncer de pulmon no microcítico	SI	9.282	Fase II	Oncología	2011	Línea	H	57
594	Pemetrexed + carboplatino	Cáncer de pulmon no microcítico	SI	9.282	Fase II	Oncología	2011	Línea	H	73
595	Pentostatina	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	1.552	Fase II	Oncología infantil	2010	Indicación no aprobada	M	5
596	Pentostatina	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	776	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	58
597	Posaconazol	Aspergilosis	SI	1.200	Serie de casos	Oncología infantil	2012	Edad	H	7
598	Posaconazol	Profilaxis infección fúngica invasiva	SI	1.200	Serie de casos	Oncología infantil	2012	Edad	H	6
599	Ribavirina	Tratamiento VRS	SI	18	Serie de casos	Hematología	2013	Indicación no aprobada	H	54
600	Ribavirina iv	Virus influenza b	SI	7.342	Nada	Oncología infantil	2013	Indicación no aprobada	M	1

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
601	Riluzol	Enfermedad de la motoneurona	SI	2.400	Fase III población diferente	Neurología	2010	Indicación no aprobada	H	41
602	Rituximab	Dermatomiositis	SI	4.798	Serie de casos	Medicina Interna	2014	Indicación no aprobada	M	58
603	Rituximab	Dermatomiositis	SI	5.188	Serie de casos	Medicina Interna	2010	Indicación no aprobada	H	56
604	Rituximab	Encefalitis autoinmune	SI	6.120	Serie de casos	UCI	2010	Indicación no aprobada	H	33
605	Rituximab	Encefalitis autoinmune	SI	6.120	Serie de casos	UCI	2011	Indicación no aprobada	M	49
606	Rituximab	Enfermedad mixta del tejido conectivo	SI	6.234	Serie de casos	Reumatología	2012	Indicación no aprobada	M	26
607	Rituximab	Hemofilia adquirida	SI	6.142	Serie de casos	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	63
608	Rituximab	Lupus Eritematoso Sistémico	SI	4.796	Serie de casos	Reumatología	2009	Indicación no aprobada	M	26
609	Rituximab	Lupus Eritematoso Sistémico	SI	4.404	Fase III	Reumatología	2014	Indicación no aprobada	M	47
610	Rituximab	Lupus Eritematoso Sistémico	NO	4.796	Serie de casos	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	41
611	Rituximab	Lupus Eritematoso Sistémico	SI	4.796	Serie de casos	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	36
612	Rituximab	Lupus Eritematoso Sistémico	SI	4.796	Serie de casos	Medicina Interna	2011	Indicación no aprobada	M	29
613	Rituximab	Lupus Eritematoso Sistémico	SI	2.398	Fase III	Reumatología	2012	Indicación no aprobada	M	27
614	Rituximab	Lupus Eritematoso Sistémico	SI	4.796	Serie de casos	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	33
615	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	5.188	Serie de casos	Neurología	2009	Indicación no aprobada	H	21
616	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	5.188	Serie de casos	Neurología	2010	Indicación no aprobada	M	48
617	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	5.188	Serie de casos	Neurología	2010	Indicación no aprobada	M	57
618	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	5.188	Serie de casos	Neurología	2010	Indicación no aprobada	M	22
619	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	5.188	Serie de casos	Neurología	2010	Indicación no aprobada	M	40

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
620	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	10.914	Serie de casos	Neurología	2011	Indicación no aprobada	M	19
621	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	5.188	Serie de casos	Neurología	2012	Indicación no aprobada	M	54
622	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	10.914	Serie de casos	Neurología	2012	Indicación no aprobada	M	21
623	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	10.914	Serie de casos	Neurología	2012	Indicación no aprobada	M	39
624	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	10.914	Serie de casos	Neurología	2013	Indicación no aprobada	H	47
625	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	8.515	Serie de casos	Neurología	2013	Indicación no aprobada	H	42
626	Rituximab	Neuromielitis óptica	SI	10.914	Serie de casos	Neurología	2014	Indicación no aprobada	M	38
627	Rituximab	Púrpura trombocitopénica idiopática	SI	4.796	Fase II	Hematología	2010	Indicación no aprobada	M	39
628	Rituximab	Púrpura trombocitopénica idiopática	SI	2.495	Fase II	Oncología infantil	2013	Indicación no aprobada	H	3
629	Rituximab	Púrpura trombocitopénica idiopática	SI	5.188	Fase II	Oncología infantil	2009	Indicación no aprobada	M	11
630	Rituximab	Púrpura trombocitopénica idiopática	SI	7.200	Fase II	Hematología	2012	Indicación no aprobada	M	48
631	Rituximab	Rechazo Agudo Humoral	SI	1.297	Serie de casos	Neurología	2009	Indicación no aprobada	M	71
632	Rituximab	Rechazo agudo humoral	SI	1.297	Serie de casos	Neurología	2010	Indicación no aprobada	M	42
633	Rituximab	Rechazo Agudo humoral	SI	1.200	Serie de casos	Nefrología	2011	Indicación no aprobada	M	64
634	Rituximab	Rechazo Agudo humoral	SI	1.200	Serie de casos	Nefrología	2011	Indicación no aprobada	M	42
635	Rituximab	Rechazo Agudo humoral	SI	1.200	Serie de casos	Nefrología	2011	Indicación no aprobada	M	34
636	Rituximab	Rechazo Agudo Humoral	SI	7.200	Serie de casos	Cardiología	2012	Indicación no aprobada	M	22
637	Rituximab	Rechazo Agudo Humoral	SI	7.200	Serie de casos	Cardiología	2012	Indicación no aprobada	H	55
638	Rituximab	Rechazo Agudo Humoral	SI	1.200	Serie de casos	Nefrología	2012	Indicación no aprobada	M	63

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
639	Rituximab	Rechazo Agudo Humoral	SI	1.200	Serie de casos	Nefrología	2012	Indicación no aprobada	H	29
640	Rituximab	Rechazo Agudo humoral	SI	1.200	Serie de casos	Nefrología	2013	Indicación no aprobada	M	43
641	Rituximab	Rechazo Agudo humoral	SI	1.200	Serie de casos	Nefrología	2013	Indicación no aprobada	M	57
642	Rituximab	Rechazo Agudo humoral	SI	1.102	Serie de casos	Nefrología	2014	Indicación no aprobada	H	27
643	Rituximab	Rechazo Agudo humoral	SI	1.200	Serie de casos	Nefrología	2013	Indicación no aprobada	H	58
644	Rituximab	Wegener	SI	6.120	Fase III	Nefrología	2012	Indicación no aprobada	H	54
645	Rituximab	Wegener	SI	4.796	Serie de casos	Reumatología	2012	Indicación no aprobada	M	43
646	Rituximab	Wegener	SI	4.796	Serie de casos	Nefrología	2013	Indicación no aprobada	H	29
647	Rituximab	Gammapatía monoclonal	SI	6.812	Controlado de n pequeña	Hematología	2014	Indicación no aprobada	M	66
648	Rituximab	Trastorno relacionado con la paraproteína IgM	SI	7.985	Controlado de n pequeña	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	43
649	Rituximab	Macroglobulinemia de Waldestron	SI	6.334	Fase II	Neurología	2012	Indicación no aprobada	M	64
650	Rituximab	Polimiositis	SI	4.798	Serie de casos	Medicina Interna	2014	Indicación no aprobada	M	83
651	Rituximab	Profilaxis EICH	SI	2.644	Caso aislado	HONI	2014	Indicación no aprobada	M	2
652	Rituximab	Encefalitis	SI	6.297	Serie de casos	Neurología	2014	Indicación no aprobada	M	13
653	Rituximab	Síndrome nefrótico	SI	6.226	Serie de casos	Neurología	2010	Indicación no aprobada	H	18
654	Rituximab	Síndrome nefrótico	SI	6.226	Serie de casos	Nefrología	2012	Indicación no aprobada	H	20
655	Rituximab	Síndrome paraneoplásico cerebeloso	SI	8.812	Serie de casos	Reumatología	2010	Indicación no aprobada	M	65
656	Rituximab	Pénfigo foliáceo	SI	8.812	Serie de casos	Dermatología	2011	Indicación no aprobada	M	56
657	Rituximab	Sarcoidosis	SI	2.495	Serie de casos	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	M	63

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
658	Rituximab	Pancitopenia autoinmune	SI	1.920	No controlado de n pequeña	Oncología infantil	2013	Indicación no aprobada	H	2
659	Rituximab	Virus de Epstein Barr	SI	6.116	Fase II	Hematología	2014	Indicación no aprobada	H	38
660	Rituximab + bortezomib	Macroglobulinemia de Waldenström	SI	33.958	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	61
661	Rituximab + ciclofosfamida + dexametasona	Macroglobulinemia de Waldenström	SI	8.090	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	67
662	Rituximab + Ifosfamida +carboplatino +etoposido	Linfoma de Burkitt	SI	4.496	No controlado de n pequeña	Oncología infantil	2012	Edad	M	8
663	Romiplostim	Aumento de recuento plaquetario en TMO	NO	2.410	Serie de casos	Hematología	2010	Indicación no aprobada	M	38
664	Romiplostim	Púrpura trombocitopénica idiopática	SI	2.410	Serie de casos	Hematología	2010	Indicación no aprobada	H	21
665	Romiplostim	Púrpura trombocitopénica idiopática	SI	7.512	Fase II población diferente	Oncología infantil	2010	Edad	M	3
666	Romiplostim	Púrpura trombocitopénica idiopática	SI	7.512	Fase II población diferente	Oncología infantil	2010	Edad	M	12
667	Romiplostim	Púrpura trombocitopénica idiopática	NO	14.436	Fase III otra línea	Hematología	2011	Línea	M	36
668	Romiplostim	Púrpura trombocitopénica idiopática	SI	2.406	Fase III otra línea	Hematología	2013	Línea	H	67
669	Romiplostim	Púrpura trombocitopénica idiopática	SI	601	Fase III otra línea	Hematología	2012	Línea	H	54
670	Romiplostim	Trombopenia refractaria	NO	601	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	54
671	Romiplostim	Trombopenia refractaria	NO	31.280	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	52
672	Romiplostim	Trombopenia refractaria	SI	31.280	Fase III	Hematología	2012	Indicación no aprobada	H	53
673	Romiplostim	Trombopenia refractaria	NO	2.410	Serie de casos	UCI	2010	Indicación no aprobada	M	65
674	Romiplostim	Trombopenia refractaria	NO	2.406	Nada	Hematología	2014	Indicación no aprobada	M	41
675	Romiplostim	Trombopenia refractaria	SI	31.280	Fase III	Hematología	2013	Indicación no aprobada	H	55
676	Sapropterina	Fenilcetonuria	SI	7.740	Serie de casos	Gastroenterología pediátrica	2013	Edad	M	2

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
677	Sirolimus	Síndrome linfoproliferativo autoinmune	SI	721	Serie de casos	Oncología infantil	2011	Indicación no aprobada	M	0,7
678	Sorafenib	Leucemia linfocítica aguda	SI	11.092	Fase II	Oncología infantil	2012	Indicación no aprobada	M	7
679	Sorafenib	Carcinoma papilar de tiroides	SI	22.185	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	77
680	Sorafenib	Carcinoma papilar de tiroides	SI	40.114	Fase III	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	73
681	Sorafenib	Carcinoma papilar de tiroides	SI	44.369	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	48
682	Sorafenib	Carcinoma papilar de tiroides	SI	40.114	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	69
683	Sorafenib	Carcinoma papilar de tiroides	SI	40.114	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	55
684	Sorafenib	Carcinoma papilar de tiroides	SI	44.369	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	63
685	Sorafenib	Carcinoma papilar de tiroides	SI	40.114	Fase III	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	78
686	Sorafenib	Tumor del estroma gastrointestinal	NO	14.587	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	M	70
687	Sorafenib + Everolimus	Carcinoma epitelial de ovario	SI	84.000	No controlado de n pequeña	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	28
688	Sunitinib	Cáncer de mama metastásico	SI	43.021	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	M	68
689	Sunitinib	Cáncer de mama metastásico	SI	9.900	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	58
690	Sunitinib	Cáncer de mama metastásico	NO	9.900	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	62
691	Sunitinib	Cáncer de mama metastásico	NO	43.021	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	37
692	Sunitinib	Cáncer de mama metastásico	SI	9.900	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	59
693	Sunitinib	Cáncer de mama metastásico	SI	9.900	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	70
694	Sunitinib	Cáncer de próstata metastásico	NO	9.430	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	69
695	Sunitinib	Cáncer de recto	NO	31.824	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	M	70

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
696	Sunitinib	Cáncer de recto	SI	31.824	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	31
697	Sunitinib	Cáncer de recto	NO	9.072	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	63
698	Sunitinib	Carcinoma de esófago	SI	31.824	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	53
699	Sunitinib	Carcinoma epitelial de ovario	SI	11.439	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	M	51
700	Sunitinib	Carcinoma epitelial de ovario	SI	11.439	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	M	64
701	Sunitinib	Carcinoma epitelial de ovario	SI	11.439	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	50
702	Sunitinib	Carcinoma epitelial de ovario	SI	11.439	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	70
703	Sunitinib	Carcinoma epitelial de ovario	SI	11.439	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	74
704	Sunitinib	Carcinoma epitelial de ovario	NO	18.145	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	M	62
705	Sunitinib	Carcinoma epitelial de ovario	SI	11.439	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	M	55
706	Sunitinib	Carcinoma de tiroides	NO	39.422	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	77
707	Sunitinib	Carcinoma de tiroides	NO	39.422	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	M	64
708	Sunitinib	Carcinoma de tiroides	SI	40.114	Fase II	Oncología	2013	Indicación no aprobada	H	70
709	Sunitinib	Carcinoma de tiroides	SI	39.422	Fase II	Endocrinología	2012	Indicación no aprobada	M	75
710	Sunitinib	Hepatocarcinoma	SI	2.466	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	62
711	Sunitinib	Hepatocarcinoma	NO	7.336	Fase II	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	48
712	Sunitinib	Hepatocarcinoma	NO	2.466	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	H	67
713	Sunitinib	Leiomiomasarcoma uterino	NO	3.276	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	43
714	Sunitinib	Mesotelioma	NO	12.840	Fase II	Oncología	2011	Indicación no aprobada	H	76

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
715	Sunitinib	Sarcoma	NO	4.888	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	40
716	Sunitinib	Sarcoma	SI	31.824	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	20
717	Sunitinib	Tumor fibroso solitario de la pleura	SI	22.010	Serie de casos	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	43
718	Sunitinib	Tumor neuroendocrino pancreático	SI	42.617	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	H	51
719	Sunitinib	Tumor neuroendocrino pancreático	SI	42.617	Fase II	Oncología	2010	Indicación no aprobada	M	56
720	Sunitinib	Tumor neuroendocrino pancreático	SI	42.617	Fase II	Oncología	2009	Indicación no aprobada	H	69
721	Tacrolimus	Enfermedad de injerto contra huésped	SI	288	Fase III población diferente	Oncología infantil	2013	Indicación no aprobada	M	9
722	Talidomida	Mielodisplasia	SI	17.607	No controlado de n pequeña	Hematología	2010	Indicación no aprobada	H	69
723	Talidomida	Amiloidosis primaria	SI	8.804	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	H	73
724	Talidomida	Amiloidosis primaria	SI	8.804	Fase II	Hematología	2011	Indicación no aprobada	M	74
725	Temozolamida	Adenocarcinoma hipofisario	SI	2.095	Serie de casos	Oncología	2014	Indicación no aprobada	M	44
726	Temsirolimus	Carcinoma de células renales	NO	20.930	Fase II	Oncología	2010	Línea	H	75
727	Temsirolimus	Carcinoma de células renales	SI	20.930	Fase II	Oncología	2010	Línea	H	63
728	Temsirolimus	Carcinoma de células renales	SI	20.930	Fase II	Oncología	2011	Línea	M	68
729	Temsirolimus	Carcinoma de células renales	SI	20.930	Fase II	Oncología	2011	Línea	H	66
730	Temsirolimus	Carcinoma de células renales	SI	20.930	Fase II	Oncología	2011	Línea	H	55
731	Terlipresin	Hipoxemia	SI	29	Serie de casos	UCI Neonatal	2012	Indicación no aprobada	H	0,1
732	Terlipresin	Hemorragia	SI	18	Serie de casos	Cirugía Cardiovascular	2012	Indicación no aprobada	H	70
733	THC	Adrenoleucodistrofia	NO	4.555	Caso aislado	Neurología	2012	Indicación no aprobada	H	69
734	Tocilizumab	Artritis psoriásica	NO	9.668	Serie de casos	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	53

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
735	Tocilizumab	Enfermedad de Still	SI	4.700	Caso aislado	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	35
736	Tocilizumab	Enfermedad de Still	SI	12.755	Serie de casos	Reumatología	2012	Indicación no aprobada	H	61
737	Tocilizumab	TRAPS	SI	6.378	Serie de casos	Reumatología infantil	2012	Indicación no aprobada	H	11
738	Tocilizumab	Uveítis	SI	5.805	Serie de casos	Reumatología	2012	Indicación no aprobada	H	47
739	Tocilizumab	Uveítis	SI	13.534	Serie de casos	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	M	39
740	Tocilizumab	Uveítis	SI	11.161	Serie de casos	Oftalmología	2012	Indicación no aprobada	M	48
741	Tocilizumab	Neuromielitis óptica	SI	11.223	Serie de casos	Neurología	2014	Indicación no aprobada	M	50
742	Tocilizumab	Neuromielitis óptica	SI	11.807	Serie de casos	Neurología	2014	Indicación no aprobada	M	56
743	Topotecan	Neuroblastoma	SI	603	No controlado de n pequeña	Oncología infantil	2011	Indicación no aprobada	H	7
744	Toxina botulínica	Gastroparesia idiopática	SI	159	Serie de casos	Digestivo	2010	Indicación no aprobada	H	66
745	Toxina botulínica	Gastroparesia idiopática	SI	119	Serie de casos	Digestivo	2014	Indicación no aprobada	M	26
746	Toxina botulínica	Síndrome de vejiga hiperactiva	SI	347	Controlado de n pequeña	Urología	2010	Indicación no aprobada	M	50
747	Toxina botulínica	Síndrome de vejiga hiperactiva	SI	347	Controlado de n pequeña	Urología	2010	Indicación no aprobada	M	58
748	Toxina botulínica	Síndrome de vejiga hiperactiva	SI	347	Controlado de n pequeña	Urología	2010	Indicación no aprobada	M	67
749	Toxina botulínica	Síndrome de vejiga hiperactiva	SI	347	Controlado de n pequeña	Urología	2010	Indicación no aprobada	M	42
750	Toxina botulínica	Síndrome de vejiga hiperactiva	SI	347	Controlado de n pequeña	Urología	2011	Indicación no aprobada	M	66
751	Toxina botulínica	Síndrome de vejiga hiperactiva	SI	347	Controlado de n pequeña	Urología	2010	Indicación no aprobada	M	68
752	Toxina botulínica	Síndrome de vejiga hiperactiva	SI	347	Controlado de n pequeña	Urología	2011	Indicación no aprobada	M	53
753	Toxina botulínica	Síndrome de vejiga hiperactiva	SI	347	Controlado de n pequeña	Urología	2011	Indicación no aprobada	M	56

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
754	Toxina botulínica	Síndrome de vejiga hiperactiva	SI	347	Controlado de n pequeña	Urología	2011	Indicación no aprobada	M	55
755	Toxina botulínica	Acalasia	SI	159	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2012	Indicación no aprobada	M	38
756	Toxina botulínica	Acalasia	SI	159	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2012	Indicación no aprobada	H	68
757	Toxina botulínica	Disfonía	SI	159	Serie de casos	Otorrinolaringología	2010	Indicación no aprobada	M	40
758	Toxina botulínica	Disfonía	SI	159	Serie de casos	Otorrinolaringología	2011	Indicación no aprobada	M	40
759	Toxina botulínica	Disfonía	SI	141	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2011	Indicación no aprobada	H	39
760	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	413	Serie de casos	Unidad del dolor	2013	Indicación no aprobada	M	39
761	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	137	Serie de casos	Unidad del dolor	2013	Indicación no aprobada	M	52
762	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	413	Serie de casos	Unidad del dolor	2013	Indicación no aprobada	M	68
763	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	196	Serie de casos	Unidad del dolor	2009	Indicación no aprobada	M	36
764	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	196	Serie de casos	Unidad del dolor	2010	Indicación no aprobada	H	71
765	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	274	Serie de casos	Unidad del dolor	2013	Indicación no aprobada	M	42
766	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	137	Serie de casos	Unidad del dolor	2013	Indicación no aprobada	H	39
767	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	137	Serie de casos	Unidad del dolor	2013	Indicación no aprobada	M	55
768	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	413	Serie de casos	Unidad del dolor	2013	Indicación no aprobada	M	31
769	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	413	Serie de casos	Unidad del dolor	2013	Indicación no aprobada	M	39
770	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	137	Serie de casos	Unidad del dolor	2012	Indicación no aprobada	M	41
771	Toxina botulínica	Neuralgia	SI	137	Serie de casos	Unidad del dolor	2012	Indicación no aprobada	M	85
772	Toxina botulínica	Fisura anal crónica	SI	159	Controlado de n pequeña	Cirugía General	2010	Indicación no aprobada	H	76

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
773	Toxina botulínica	Fisura anal crónica	SI	159	Controlado de n pequeña	Cirugía General	2010	Indicación no aprobada	H	50
774	Toxina botulínica	Fisura anal crónica	SI	159	Controlado de n pequeña	Cirugía General	2011	Indicación no aprobada	M	40
775	Toxina botulínica	Fisura anal crónica	SI	159	Controlado de n pequeña	Cirugía General	2011	Indicación no aprobada	H	82
776	Toxina botulínica	Fisura anal crónica	SI	159	Controlado de n pequeña	Cirugía General	2011	Indicación no aprobada	H	56
777	Toxina botulínica	Fisura anal crónica	SI	159	Controlado de n pequeña	Cirugía General	2012	Indicación no aprobada	M	47
778	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	137	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2013	Indicación no aprobada	H	57
779	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	137	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2013	Indicación no aprobada	H	53
780	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	137	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2013	Indicación no aprobada	H	63
781	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	137	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2013	Indicación no aprobada	H	67
782	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	159	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2010	Indicación no aprobada	H	82
783	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	159	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2011	Indicación no aprobada	H	78
784	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	159	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2013	Indicación no aprobada	M	59
785	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	298	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2011	Indicación no aprobada	H	50
786	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	159	Controlado de n pequeña	Otorrinolaringología	2012	Indicación no aprobada	H	51
787	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	119	Controlado de n pequeña	UCI pediátrica	2014	Indicación no aprobada	M	9
788	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	159	Controlado de n pequeña	Oncología	2012	Indicación no aprobada	H	66
789	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	137	Controlado de n pequeña	ORL	2014	Indicación no aprobada	H	69
790	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	137	Controlado de n pequeña	ORL	2014	Indicación no aprobada	H	65
791	Toxina botulínica	Sialorrea	SI	159	Controlado de n pequeña	Maxilofacial	2010	Indicación no aprobada	M	73

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
792	Toxina botulínica	Hiperhidrosis palmar	SI	347	Serie de casos	Neurología	2012	Indicación no aprobada	M	18
793	Toxina botulínica	Síndrome de Frey	SI	560	Serie de casos	Otorrinolaringología	2010	Indicación no aprobada	M	54
794	Toxina botulínica	Síndrome de Frey	SI	560	Serie de casos	Maxilofacial	2011	Indicación no aprobada	M	49
795	Toxina botulínica	Parálisis del VI par ojo izquierdo	SI	124	Serie de casos	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	M	32
796	Toxina botulínica	Endotropía	SI	159	Serie de casos	Oftalmología	2011	Indicación no aprobada	H	65
797	Toxina botulínica	Neuropatía vagal	SI	1.071	Serie de casos	Otorrinolaringología	2011	Indicación no aprobada	M	36
798	Trabectedín + doxorubicina en liposomas	Carcinoma epitelial de ovario	NO	18.928	Fase III	Oncología	2011	Combinación no aprobada	M	45
799	Triptorelina	Trastorno identidad de género	NO	12.000	Serie de casos	Endocrinología	2011	Indicación no aprobada	M	28
800	Valganciclovir	Profilaxis CMV	SI	2.676	Serie de casos	Oncología infantil	2013	Edad	H	12
801	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	4.684	Serie de casos	Oftalmología	2009	Indicación no aprobada	M	53
802	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	NO	4.684	Serie de casos	Oftalmología	2011	Indicación no aprobada	M	62
803	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	NO	4.684	Serie de casos	Oftalmología	2011	Indicación no aprobada	H	46
804	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	NO	4.684	Serie de casos	Oftalmología	2011	Indicación no aprobada	M	46
805	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	4.684	Serie de casos	Oftalmología	2012	Indicación no aprobada	H	59
806	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	4.684	Serie de casos	Oftalmología	2012	Indicación no aprobada	H	55
807	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	4.684	Serie de casos	Oftalmología	2012	Indicación no aprobada	H	39
808	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	4.684	Serie de casos	Oftalmología	2012	Indicación no aprobada	H	35
809	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	4.684	Serie de casos	Oftalmología	2012	Indicación no aprobada	H	45
810	Verteporfín	Hemangioma de coroides	SI	3.120	Serie de casos	Oftalmología	2010	Indicación no aprobada	H	56

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
811	Verteporfín	Hemangioma de coroides	SI	3.513	No controlado de n pequeña	Oftalmología	2011	Indicación no aprobada	M	71
812	Verteporfín	Hemangioma de coroides	SI	3.513	Serie de casos	Oftalmología	2012	Indicación no aprobada	H	38
813	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	2.998	Comparativa	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	H	53
814	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	2.998	Comparativa	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	M	50
815	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	2.998	Comparativa	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	M	49
816	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	2.998	Comparativa	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	H	41
817	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	2.998	Comparativa	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	M	43
818	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	2.998	Comparativa	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	H	51
819	Verteporfín	Coroidopatía serosa central	SI	2.998	Comparativa	Oftalmología	2014	Indicación no aprobada	H	37
820	Verteporfín	Hemangioma de coroides	SI	2.998	Serie de casos	Oftalmología	2013	Indicación no aprobada	H	45
821	Verteporfín	Hemangioma de coroides	SI	2.998	Serie de casos	Oftalmología	2013	Indicación no aprobada	M	26
822	Verteporfín	Hemangioma de coroides	SI	2.998	Serie de casos	Oftalmología	2013	Indicación no aprobada	H	63
823	Verteporfín	Hemangioma de coroides	SI	2.998	Serie de casos	Oftalmología	2013	Indicación no aprobada	M	45
824	Verteporfín	Hemangioma de coroides	SI	2.998	Serie de casos	Oftalmología	2013	Indicación no aprobada	H	40
825	Vinorelbina	Cáncer de próstata	SI	1.565	Fase II	Oncología	2014	Indicación no aprobada	H	82
826	Voriconazol	Profilaxis infección fúngica invasiva	SI	927	Fase III población diferente	Oncología infantil	2012	Edad	H	6
827	Voriconazol	Profilaxis infección fúngica invasiva	SI	542	Fase III población diferente	Oncología infantil	2013	Edad	M	1
828	Voriconazol	Profilaxis infección fúngica invasiva	SI	542	Fase III población diferente	Oncología infantil	2013	Edad	H	2
829	Voriconazol	Profilaxis infección fúngica invasiva	SI	542	Fase III población diferente	Oncología infantil	2013	Edad	H	1

Anexos

Paciente	Fármaco/s	Indicación no aprobada para la que se solicita el tratamiento	Autorizado (SI/NO)	Coste del tratamiento (€)	Evidencia disponible	Unidad Clínica	Año	Razón FFT	Sexo (H/M)	Edad (años)
830	Zoledrónico, ácido	Síndrome SAPHO	NO	684	Caso aislado	Reumatología	2013	Indicación no aprobada	M	44
831	Zoledrónico, ácido	Síndrome SAPHO	NO	684	Caso aislado	Reumatología	2012	Indicación no aprobada	M	34
832	Zoledrónico, ácido	Displasia fibrosa ósea	SI	341	Serie de casos	Reumatología	2011	Indicación no aprobada	M	41
833	Zoledrónico, ácido	Osteoporosis	SI	684	Serie de casos	Reumatología infantil	2013	Edad	H	10
834	Zonisamida	Epilepsia	SI	285	Serie de casos	Neurología pediátrica	2011	Edad	H	1

ANEXO 2: ARTÍCULOS PUBLICADOS.

Rev Esp Anestesiol Reanim. 2012;59(9):489-496



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/roedar



ORIGINAL BREVE

Estudio descriptivo retrospectivo sobre la utilización de levosimendán en niños sometidos a corrección quirúrgica de cardiopatía congénita[☆]

M.A. Fernández de Palencia-Espinosa^{a,†}, M.D. Cárceles-Barón^b,
M.J. Blázquez-Álvarez^a, V. Arocas-Casañ^a y A. de la Rubia-Nieto^a

Farm Hosp. 2013;37(6):494-498



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



ORIGINALES

Acquired haemophilia A in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferon plus ribavirin: role of rituximab

M. Á. Fernández de Palencia Espinosa*, V. Arocas Casañ, B. Garrido Corro y A. de la Rubia Nieto

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

ANEXO 3: COMUNICACIONES A CONGRESOS.

Comunicación presentada en el 55º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. 2010.



UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES FUERA DE LAS AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA EN DOS HOSPITALES DE TERCER NIVEL



Arocas Casañ V¹; Puigventós Latorre² F; De la Rubia Nieto MA¹; Martorell Puigserver C²; Blázquez Álvarez MJ¹; Galán Ramos N².

1. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. 2. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

Objetivo

1. Describir los resultados obtenidos tras la implantación de un procedimiento para la utilización de medicamentos en indicaciones fuera de las autorizadas en ficha técnica (FFT) en dos hospitales de tercer nivel: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y Hospital Universitario Son Dureta.

2. Conocer el impacto sobre la actividad del Servicio de Farmacia (SF).

Material y Métodos

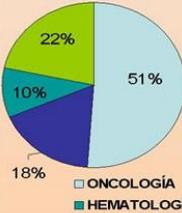
Se siguió el Procedimiento Normalizado de Trabajo elaborado por GENESIS. Empleando los sistemas de información disponibles en los Centros de Información del Medicamento propios de cada SF se recogieron: número de tramitaciones por uso compasivo durante 2008, número de informes complementarios de evaluación de medicamentos FFT hasta marzo de 2010 y, de cada informe, fármaco, indicación y servicio solicitante, evidencia disponible, propuesta a dirección, autor y coste del tratamiento completo previsto o coste anual en el caso de duración mayor a un año.

Resultados

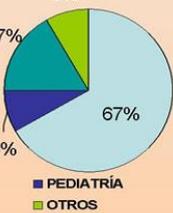
	Arrixaca	Son Dureta
Informes FFT desde RD	51	36
Tratamientos diferentes	22	18
Fármacos más solicitados	Sunitinib (9) Cetuximab (4) Rituximab (4) T.botulinica (4)	Bevacizumab/irinotecan (8) Erlotinib (3) Lenalidomida (3) Sorafenib (3) Ibritumomab (3)
Gasto medio por paciente	19.056 €	17.284 €
Ensayos fase II/III disponibles	49%	83%
% Autorizados	76%	92%

Peticiones por Servicio

Arrixaca



Son Dureta



Conclusiones

- La redacción de informes para la evaluación de tratamientos en indicaciones FFT ha sido asumida por los CIM o por los farmacéuticos de las áreas específicas implicadas.
- La mayor parte de los informes han correspondido a peticiones de Oncohematología.
- Se ha detectado variabilidad entre hospitales respecto a medicamentos e indicaciones solicitadas.
- Ha habido relación directa entre la calidad de la evidencia publicada y la recomendación final de aprobación del tratamiento.
- La colaboración entre hospitales en la elaboración de protocolos FFT repercutiría en una mayor eficiencia de los SF.

Comunicación presentada en el 55º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. 2010.

ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE SUNITINIB EN INDICACIONES NO INCLUIDAS EN FICHA TÉCNICA

Muros M, Arocas V, Bonillo C, García O, Fernández MA, De la Rubia A.
Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia

OBJETIVO

Analizar la efectividad y seguridad de sunitinib en indicaciones no autorizadas tras su utilización por uso compasivo o fuera de ficha técnica en nuestro hospital.

MÉTODO

- Inclusión de todos los pacientes que iniciaron tratamiento con sunitinib en indicaciones no autorizadas durante 2009.
- Revisión de historias clínicas, bases de datos del Centro de Información del Medicamento y de pacientes externos.
- Eficacia:
 - Supervivencia libre de progresión mediana (SLP): tiempo desde la primera recogida de tratamiento hasta progresión tumoral o fallo en la recogida correspondiente.
 - Supervivencia global (SG): tiempo desde la primera recogida de tratamiento hasta fallecimiento.
- Seguridad: registro de las reacciones adversas debidas al medicamento (RAM).

RESULTADOS

- Un total de 31 pacientes iniciaron tratamiento con sunitinib, 16 fueron en indicaciones fuera de ficha técnica. Figura 1.
- Los pacientes habían recibido una mediana de 4 tratamientos previos. Quince pacientes con la pauta de 4 semanas más 2 de descanso y un paciente de forma continuada.
- La SLP en los pacientes con adenocarcinoma de colon fue superior a la registrada en los ensayos clínicos (EC) publicados. Figura 2. La SG se refleja en la figura 3.
- Recibieron una mediana de 3 ciclos. El seguimiento fue de 21,2 semanas.
- Diez pacientes sufrieron RAM, siete precisaron reducción de dosis y/o cambio de pauta. Las más frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, mucositis leve e hiporexia.

CONCLUSIONES

- El uso de sunitinib en condiciones de fuera de ficha técnica es frecuente.
- La efectividad registrada es similar a la eficacia publicada en los EC realizados en estas indicaciones, excepto en el adenocarcinoma de colon, donde se ha obtenido una SLP mayor.
- El tratamiento con sunitinib en general ha sido mal tolerado, precisando en algunos casos de reducción de dosis y/o cambio de pauta debido a la aparición de RAM.



Figura 1. Tipos de tumores

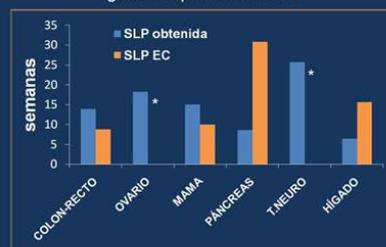


Figura 2. Comparación de la SLP por tumores



Figura 3. Comparación de la SG por tumores

* Datos no obtenidos en EC

Arrixaca
Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca"

Comunicación presentada en el 57º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao. 2012.

ANÁLISIS DE UTILIZACIÓN DE BEVACIZUMAB EN CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE

García Molina O; Arocas Casañ V; Olmos Jiménez R; Galindo Rueda M;
 Velasco Costa J; De la Rubia Nieto MA
 Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.



Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad de bevacizumab como indicación fuera de ficha técnica (FFT) en cáncer de ovario recurrente y compararlo con los resultados publicados.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo de las pacientes que durante los años 2010 y 2011 recibieron tratamiento con bevacizumab para el tratamiento de cáncer de ovario como FFT, bien en monoterapia o asociado a oxaliplatino, ciclofosfamida o melfalan.
 Los datos fueron obtenidos de la base de datos del Centro de Información de Medicamentos, del programa de oncología Farhos® y de la Historia Clínica.
 Las variables recogidas fueron: edad, líneas previas, ECOG, reacciones adversas, resistencia a platino y ciclos y dosis de bevacizumab recibidos, Supervivencia Libre de Progresión (SLP), Supervivencia Global (SG) y SG a los 6 meses.

Resultados

Durante el periodo de estudio 9 mujeres recibieron tratamiento con bevacizumab, con una mediana de edad de 59 ±7 años. El 64% de las pacientes eran resistente a platino. La mediana de SLP analizada en los 3 esquemas en conjunto fue de 5 meses y la SG a los 6 meses fue del 66%. En el esquema bevacizumab-melfalan la mediana de SLP fue 3,9 meses y la SG 5,2 meses; en el esquema de bevacizumab-oxaliplatino la SLP de la única paciente incluida fue 3,6 meses y SG 8,7 meses y en el esquema bevacizumab-ciclofosfamida la mediana de SLP fue 5 meses y la SG todavía no se ha alcanzado con una mediana de seguimiento de 6,3 meses. Los principales eventos adversos fueron mucositis, dolor abdominal, disgeusia y hemorragia digestiva. La reacción adversa más grave fue la perforación gastrointestinal desencadenada probablemente por bevacizumab con desenlace final de la muerte de la paciente.

PACIENTE	LINEAS PREVIAS	ECOG	ESQUEMA	INFUSIONES DE BEVACIZUMAD	POSOLOGÍA DE BEVACIZUMAB	SLP (meses)
1	6	2	+melfalan	4	5mg/kg/14 días	1,5
2	6	1	+melfalan	10	10mg/kg/21 días	6,4
3	4	2	+ciclofosfamida	1	7,5mg/kg/14 días	0,3
4	4	1	+ciclofosfamida	12	10mg/kg/14 días	4,6
5	4	1	+ciclofosfamida	12	10mg/kg/14 días	5
6	5	1	+ciclofosfamida	12	10mg/kg/14 días	5
7	5	1	+ciclofosfamida	14	10mg/kg/14 días	7,2
8	7	1	+ciclofosfamida	12	10mg/kg/14 días	5,1
9	3	1	+ oxaliplatino	5	7,5mg/kg/ 14 días	3,6

Conclusiones

La SLP obtenida en el esquema bevacizumab-ciclofosfamida fue inferior a la reportada en los estudios publicados, sin embargo muestra mayor SLP a los esquemas con melfalan u oxaliplatino, donde no existe evidencia clínica publicada. Teniendo en cuenta el perfil de toxicidad de bevacizumab sería necesario establecer un balance riesgo-beneficio antes de iniciar tratamiento con dicho fármaco.



Comunicación presentada en el 8º Congreso Nacional Anestesiología Pediátrica. Murcia. 2012.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA UTILIZACIÓN DE LEVOSIMENDÁN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DURANTE EL PERI- Y POSTOPERATORIO DE CARDIOPATÍA CONGÉNITA.

Fernández de Palencia Espinosa, MA, Carceles Barón, MD, Blázquez Álvarez, MJ, Arocas Casañ, V, García Molina, O, De la Rubia Nieto, A.



Objetivos:

- Describir:
- Mortalidad
 - Dosis utilizadas
 - Variación en la perfusión tisular/estado hemodinámico

Material y métodos:

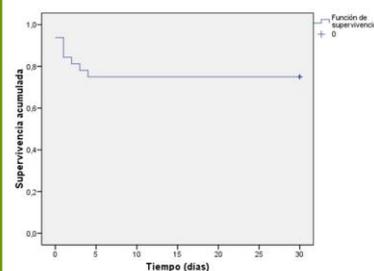
- Búsqueda de pacientes a partir del registro de dispensación del Servicio de Farmacia.
- Recogida de datos a partir de historia clínica: demografía, diagnósticos, fechas de cirugía y de administración de levosimendán, drogas vasoactivas concomitantes y parámetros hemodinámicos y bioquímicos.
- Análisis de datos junto al Servicio de Anestesia.

Resultados:

Nº pacientes	38
Nº administraciones	42
Rango de edad	4 días – 5,75 años
Sexo	20 niños (52,63%)
	18 niñas (47,37%)
Peso	5,43 ± 3,07 Kg
Dosis	0,1-0,6 mcg/kg/min
	34,21% (n=13) Igual
Variaciones en la dosis	44,74% (n=17) Ajuste
	26,32% (n=10) Sin datos

Parámetros postinfusión	
Mejoría	Lactato, CI Cr, Sat O ₂ y FEVI
Disminuye	Hemoglobina y K ⁺
No mejoría	Puntaje de inotropos

Función de supervivencia



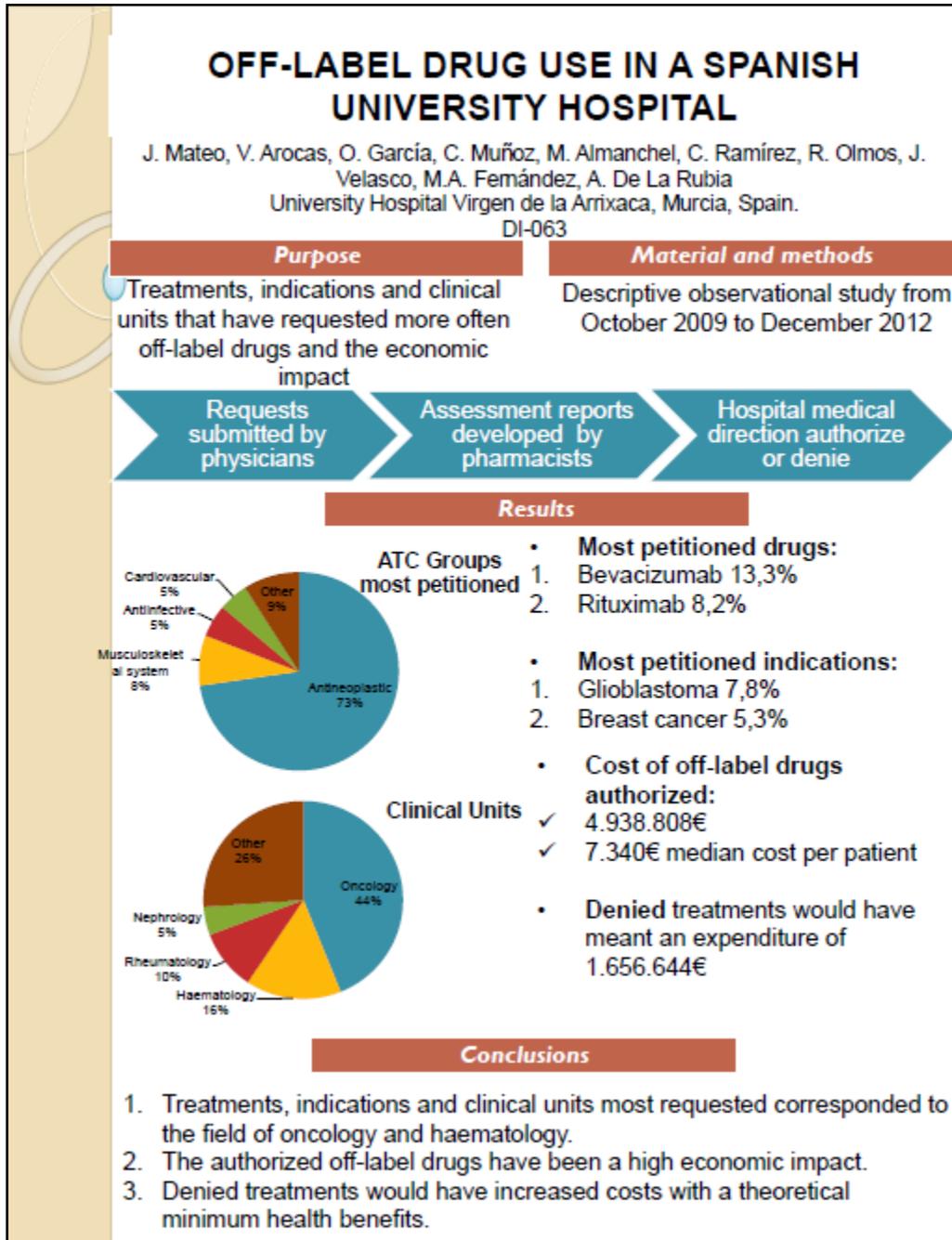
- Se encontró un total de 42 niños, desde mayo del 2005 hasta enero del 2010. Se excluyeron 3 niños por no presentar cardiopatía congénita y otro por no ser intervenido. Hubo 42 administraciones, ya que cuatro niños recibieron dos veces el medicamento.
- Las dosis utilizadas estuvieron comprendidas entre 0,1-0,6 mcg/kg/min. Sólo un paciente (n=2) recibió dosis de carga. En el 34,21% (n=13) de las administraciones, se mantuvo la misma dosis durante toda la infusión; en el 44,74% (n=17), se inició a una dosis menor y se fue aumentando o disminuyendo según las necesidades de soporte vasoactivo y junto con otras drogas inotrópicas. No hay datos del 26,32% (n=10).
- La supervivencia acumulada, calculada por el método de Kaplan-Meier, fue del 76,5%. Para el cálculo de la función de supervivencia se incluyeron 32 administraciones, conociendo las fechas y horas de inicio y fin. Seis pacientes fallecieron durante la infusión de levosimendán y otro a las 45 horas tras haberla finalizado. Veintiún pacientes sobrevivieron más de 30 días.

Conclusiones:

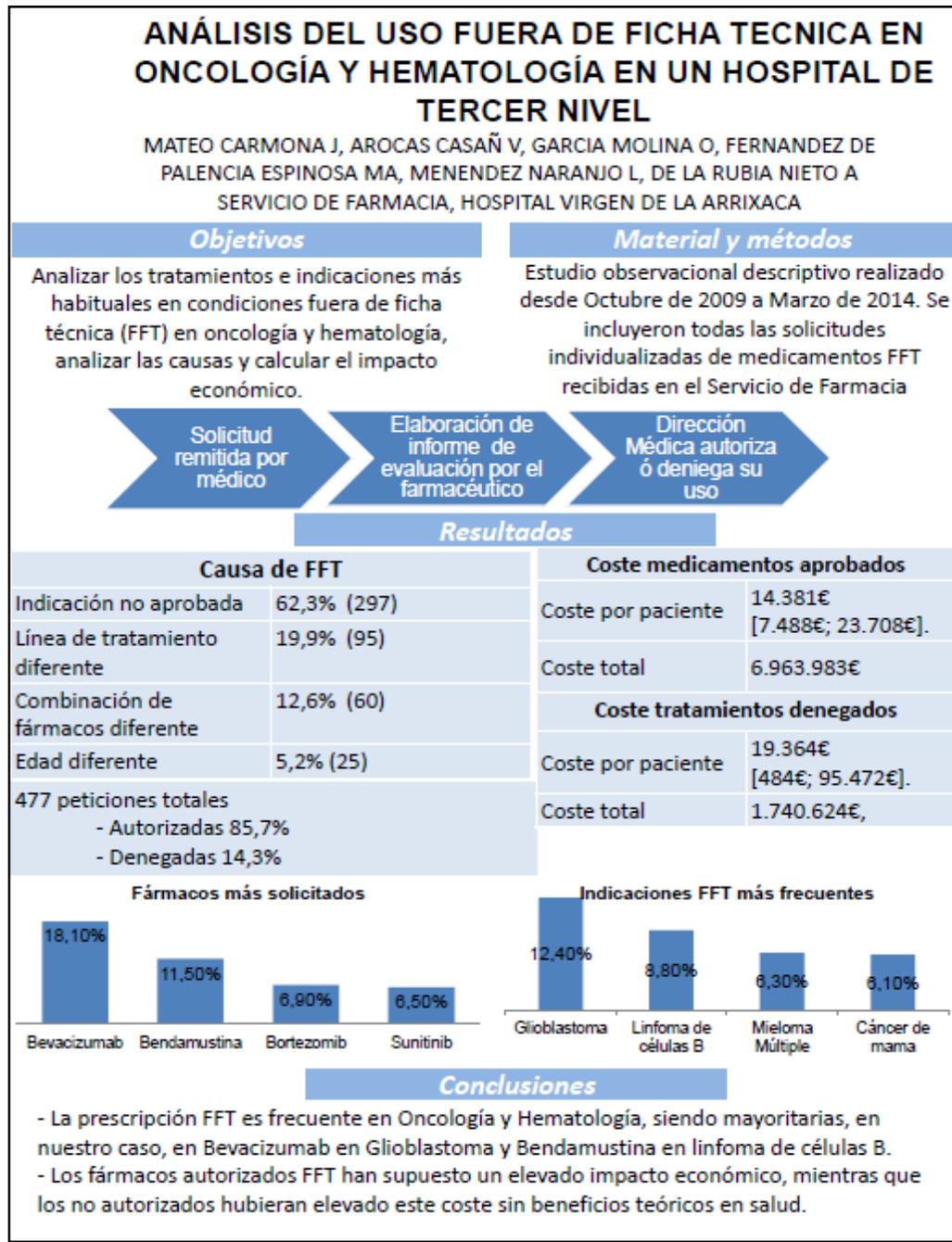
- Buena supervivencia acumulada. La mortalidad se relacionó con el mal estado hemodinámico, que llevó a la utilización de levosimendán ante la falta de respuesta a otros agentes inotropos.
- El promedio de los parámetros analizados mejoró en la postadministración, ya que aumentó la perfusión tisular.
- Son necesarios ensayos clínicos con levosimendán en pacientes pediátricos.

Arrixaca
Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca"

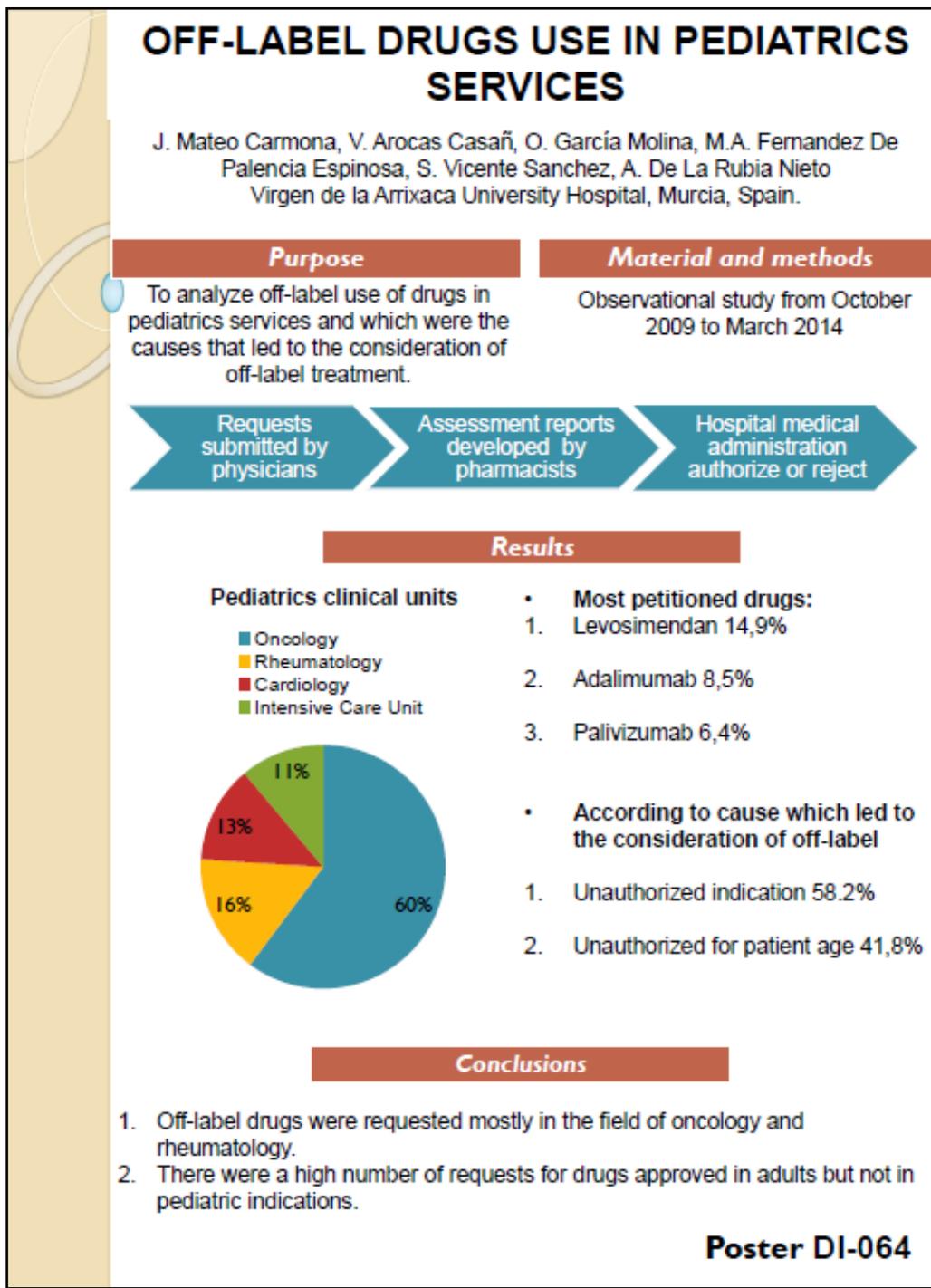
Comunicación presentada en el 19th Anual Congress of The European Association of Hospital Pharmacist. Barcelona. 2014.



Comunicación presentada en el 59º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid. 2014.



Comunicación presentada en el 20th Anual Congress of The European Association of Hospital Pharmacist. Hamburgo. 2015.



Comunicación presentada en el 20th Anual Congress of The European Association of Hospital Pharmacist. Hamburgo. 2015.

CP-048


ANALYSIS OF THE AMBULATORY USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN A TERTIARY HOSPITAL: AUTHORIZED AND OFF-LABEL INDICATIONS

Fernández de Palencia Espinosa MA, Arocas Casañ V, Menéndez Naranjo L, Sánchez Garre MJ, Galindo Rueda MM, Vicente Sánchez S, De la Rubia Nieto A.
 University Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. Spain.

Objetives
 To analyze the ambulatory use of BTTA in our hospital for one year.

Results

Indication / Department	Focal spasticity	Blepharospasm	Hemifacial spasm and associated focal dystonias	Cervical dystonia	Chronic migraine	Urinary incontinence	Axillary hyperhidrosis	Off-label indications
Pain Unit	5		1					5
Maxillofacial Surgery			27					
Ophthalmology		2						33
General surgery								8
Plastic Surgery			12					
Dermatology							41	
Neurophysiology								4
Neurology	64	32	23	48	7		10	
Otolaryngology								12
Urology						57		
Rehabilitation	247		1	1				1
Total	316	34	64	49	7	57	51	63

Study design
 A retrospective descriptive analysis of all patients treated with BTTA from May 2013 to April 2014 was carried out. Registers of the hospital's electronic prescribing software (Silicon® software) were reviewed and the following data were collected: number of patients and dispensations, indications and clinical department.

A total of 431 patients were treated with BTTA, counting 611 dispensations. Two patients received 4 doses, 18 patients 3 doses, 138 patients 2 doses and 273 patients one dose.

The distribution of administrations by clinical department and indication is shown in the table.

Conclusions
 In our hospital, BTTA is mainly used in authorized conditions. Neurology and Rehabilitation are the greatest petitioners of BTTA. General Surgery, Ophthalmology and Otolaryngology appeal to off-label conditions in most of their patients.

Disclosure
 Authors of this presentation have nothing to disclose.

Off-label indications

- Different pains in back, neck and extremities
- Strabismus or esotropia
- Anal fissure
- Idiopathic peripheral neuropathy (1) and paralysis of vocal cords (3)
- Sialorrhea (10) and oropharynx malignant neoplasm (2)
- Complication of amputation stump (1)



Comunicación presentada en el III Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Toledo. 2015.



ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON GLIOMA DE ALTO GRADO EN RECAÍDA



Mateo Carmona J; Arocas Casañ V; García Molina OM; de la Cruz Murie P; Galindo Rueda M; De la Rubia Nieto A

OBJETIVOS

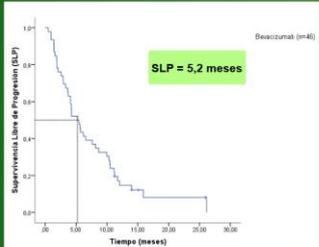
1. Analizar la efectividad de bevacizumab en pacientes con gliomas de alto grado en recaída.
2. Evaluar si los resultados son comparables a los ensayos clínicos publicados.

MATERIAL Y MÉTODOS

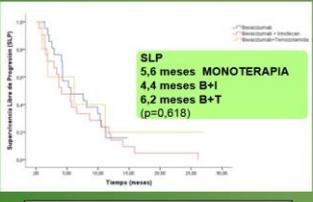
- ❑ Estudio observacional retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel.
- ❑ Se incluyeron todos los pacientes con glioma grado III (astrocitoma anaplásico) y grado IV (glioblastoma multiforme) en recaída tras haber recibido radioterapia y temozolomida, y que recibieron bevacizumab desde Octubre de 2009 a Septiembre de 2014.
- ❑ Los datos fueron obtenidos a partir de las historias clínicas y del registro de medicamentos fuera de ficha técnica del Servicio de Farmacia.
- ❑ Para medir la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y la Supervivencia Global (SG) se utilizó el método Kaplan-Meier y se para comparar las curvas de supervivencia se utilizó el test log-rank mediante el paquete estadístico SPSS v.22.

RESULTADOS

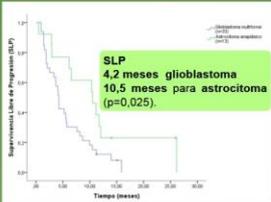
- ❑ Se incluyeron 46 pacientes (3 niños), con una mediana de edad de 49 años (86,9% varones). Trece pacientes con astrocitoma anaplásico y 33 con glioblastoma multiforme.
- ❑ Se administraron una mediana de 12 ciclos de bevacizumab.



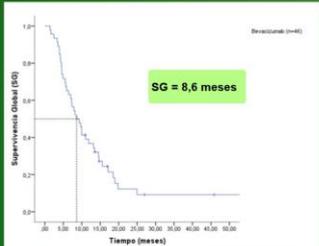
SLP = 5,2 meses



SLP
5,6 meses MONOTERAPIA
4,4 meses B+I
6,2 meses B+T
(p=0,618)



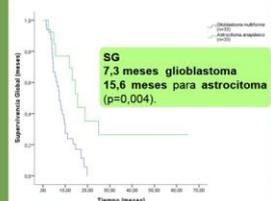
SLP
4,2 meses glioblastoma
10,5 meses para astrocitoma
(p=0,025)



SG = 8,6 meses

La SLP mediana publicada anteriormente en varios estudios fase II fue de 4,2 meses cuando se administró en monoterapia y 5,6; 3,7 y 5,4 meses administrado junto a irinotecán.

En los estudios fase II anteriormente publicados, se registró una SG mediana de 9,2 meses en monoterapia y 8,7 y 7,2 cuando se administró junto a irinotecán.



SG
7,3 meses glioblastoma
15,6 meses para astrocitoma
(p=0,004)

CONCLUSIONES

1. La utilización de bevacizumab, según el tipo de tumor, muestra una SLP y una SG significativamente superior en astrocitoma que en glioblastoma. Añadir irinotecan o temozolomida no parece mejorar los resultados en SLP y SG.
2. Los datos de SLP y SG encontrados son similares con los resultados de los ensayos clínicos fase II publicados.

Comunicación presentada en el 60º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia. 2015.

PRESCRIPCIÓN HOSPITALARIA DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES FUERA DE FICHA TÉCNICA

Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

OBJETIVOS

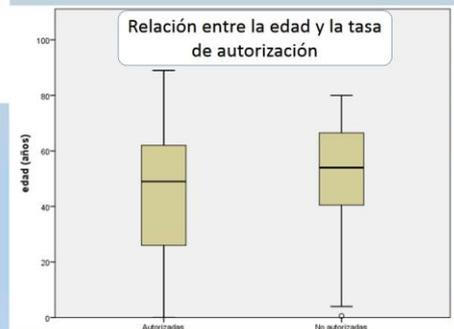
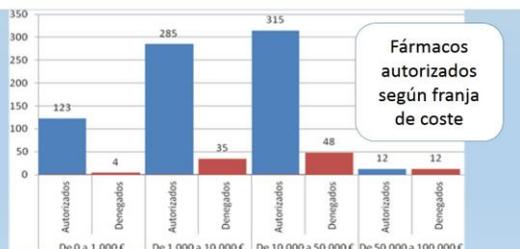
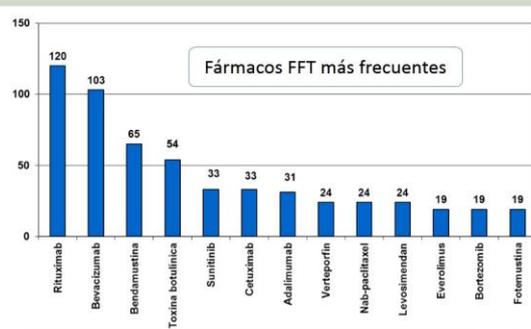
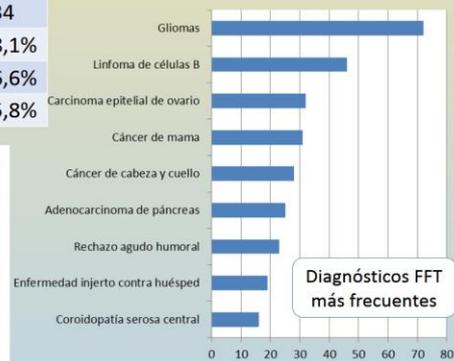
1. Desarrollar un proceso de gestión de medicamentos en condiciones Fuera de Ficha Técnica.
2. Analizar los tratamientos, indicaciones y unidades clínicas que los solicitan, qué variables influyen en la decisión de autorización y su impacto económico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un procedimiento según el cual los clínicos cumplimentarían las solicitudes, el Servicio de Farmacia redactaría los informes valorando su eficacia, seguridad, conveniencia y coste y la Dirección Médica tomaría la decisión de aceptar o no su uso. Se analizaron las solicitudes de los últimos cinco años.

RESULTADOS

Solicitudes recibidas	834
Tasa de autorizados global	88,1%
Tasa de autorización en adultos	86,6%
Tasa de autorización en pediatría	95,8%



CONCLUSIONES

La responsabilidad de evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica ha recaído en los Servicios de Farmacia. La calidad de la evidencia no ha demostrado ser una variable decisiva para la aprobación de los tratamientos. En cambio, la edad y el coste sí que han demostrado influir significativamente.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 178 (27 de julio de 2006).
2. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 177 (25 de julio de 2015).
3. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, nº 33 (7 de febrero de 2004).
4. Monedero MA. Uso compasivo. En: Suñé JM, Bel E. Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital. 1ª Ed. Barcelona: Ferrer Grupo; 2001. p. 109-16.
5. Montero D, Vargas E, de la Cruz C y de Andrés-Trelles. Nuevo real decreto de acceso a medicamentos en situaciones especiales. Med Cin.2009;133 (11):427-32.
6. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, nº 174, (20 de julio de 2009).
7. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, n.º 274, (15 de noviembre de 2002).
8. Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Diario Oficial de la Unión Europea L136 (30 de abril de 2004).

9. Núñez-Lozano MC. El régimen jurídico del uso compasivo y del uso alternativo de medicamentos. *Revista de Administración Pública*. 2011;184: 273-305.
10. Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. *Boletín Oficial del Estado*, nº 98, (24 de abril de 2012).
11. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Position of the hospital pharmacist regarding the use of medication in non-authorized conditions. *Farm Hosp*. 2009;33(5):237-9.
12. Instrucción de 18 de febrero de 2010 del departamento de salud y consumo del gobierno de Aragón en desarrollo de lo dispuesto en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/INSTRUCCION_18_2_2010_ARAGON_MED.pdf
13. Instrucción nº 1560 de 18 de agosto de 2009 para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. Servicio de Inspección de Prestaciones Farmacéuticas de la Consejería de Sanidad y Consumo de la región de Murcia.
14. Orden de 26 de julio 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia. *Boletín Oficial de la Región de Murcia*, nº 182 (7 de agosto de 2012).
15. Grupo GENESIS. Propuesta GENESIS de PNT para la utilización en el hospital de medicamentos fuera de indicación, fuera de ficha técnica u “off label”. [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2009 [citado 8/7/2015]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf

-
16. Grupo 2020. Líneas estratégicas y objetivos. [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [Citado 15/7/2015]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/2020/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=2
17. The American Cancer Society: Off-label drug use. Disponible en: <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/TreatmentTypes/Chemotherapy/off-label-drug-use> (Last Medical Review: March 14, 2011).
18. Tillman K, Burton B, Jacques LB, Phurrough SE. Compendia and anticancer therapy under Medicare. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):348-50.
19. Updated priority list for studies into off-patent pediatric medicinal products. European Medicines Agency: EMA/480197/2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/library/Other/2009/10/WC500004017.pdf
20. Drummond M, Mason A (2009) Rationing new medicines in the UK. *Br Med J* 338:a3182
21. Assises de médicament Groupe 3 “Encadrer les prescriptions hors AMM” (2011). Dispositifs dérogatoires de prescription “hors AMM”. Disponible en: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dispositifs_derogatoires_de_prescription_hors_AMM_.pdf
22. Lerose R, Musto P, Aieta M, Papa C and Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:505–12.
23. Mellor JD, Van Koeverden P, Yip SW, Thakerar A, Kirsas SW, Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J.* 2012;42(11):1224-9.

24. Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother.*2014;5:88-92.
25. Ortega A, Puigventós F, Santos-Ramos B, Calderón B y Vilanova M. Caracterización y variabilidad de los informes de evaluación de medicamentos en la página web del grupo GENESIS de la SEFH. *Farm Hosp.* 2011;35(3):140-7.
26. Vargas-Rivas J, Sabater-Hernández D, Calleja-Hernández MA, Faus MJ, Martínez-Martínez F. Role of the hospital pharmacy and therapeutics comitee in detecting and regulating off-label drug use. *Int J Clin Pharm.* 2011;33:719-21.
27. Danes I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Matínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1385-93.
28. Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torello-Iserte J, et al. Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. *Rev Calid Asist.* 2013;28(1):12-8.
29. García-Sabina A, Rabunal Rey R, Martínez-Pacheco R. Review of use of drugs for conditions not included in product characteristics. *Farm Hosp.* 2011;35(5):264-77.
30. Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use —Rethinking the Role of the FDA. *N Engl J Med.*2008;358(14):1427-9.
31. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021-6.
32. International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification. Washington, DC: Public Health Service, US Dept of Health and Human Services; 1988.
33. Healthcare Series MICROMEDEX. MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Village, Colo: MICROMEDEX; 2002.
34. Ansani N, Branch R, Fedutes-Henderson B, Smitherman T, Weber RJ, Skledar S, Zgheib N, Sirio C. United States medical practice

summary: innovative off-label medication use. *Am J Med Qual.* 2006;21(4):246-54.

35. Ansani N, Sirio C, Smitherman T, Fedutes-Henderson B, Skledar S, Weber RJ, et al. Designing a strategy to promote safe, innovative off-label use of medications. *Am J Med Qual.* 2006;21(4):255-61.

36. Skledar SJ, Corman SL, and Smitherman T. Addressing innovative off-label medication use at an academic medical center. *Am J Health-Syst Pharm.* 2015; 72:469-77.

37. Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):344-7.

38. Latham SR. Speaking off label. *Hastings Cent Rep.* 2010;40(6):9-10.

39. Largent EA, Miller FG, Pearson SD. Going Off-label Without Venturing Off-Course. Evidence and Ethical Off-label Prescribing. *Arch Intern Med.* 2009;169(19):1745-7.

40. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982-90.

41. Macaulay TE, Cook AM, Fink JL, Rapp RP and Vincent WR. Pharmacists' role in facilitating evidence-based prescribing for unlabeled use of medications. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:1735-9.

42. Fugh-Berman A, Melnick D. Off-label promotion, on-target sales. *PLoS medicine.* 2008;5(10):1432-5.

43. Fairman KA, Curtiss FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: Ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010. *JMCP.* 2010;16:629-639.

44. Falabregues A, Daul M, Pourroy B, Gauthier-Villano L, Pisano P, Rathelot P, et al. Pertinence of Off-label Prescriptions of Innovating and Expensive Drugs in a University Hospital. *Therapie.* 2015; Jul 3. [Epub ahead of print].

45. Cras A, Conscience MA, Rajzbaum G, Lillo-Le Louët A, Lopez N, Tersen I, Bezie Y. Off-label prescribing in a French hospital. *Pharm World Sci.* 2007;29(2):97-100.

46. Le Jeune C, Billon N, Dandon A and participants of round table N° 3 of Giens XXVIII. Off-label Prescriptions: how to Identify Them, Frame Them, Announce Them and Monitor Them in Practice? *Thérapie*. 2013;68 (4): 233–9.
47. Gijsen R, Jochemsen H, van Dijk L, Caspers P. Frequency of ill-founded off-label prescribing in Dutch general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(1):84-91.
48. Day R. Off-label prescribing. *Aust Prescr* 2013;36:182–3.
49. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL and Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *MJA*. 2006; 185: 544–8.
50. Neubert A, Wonga ICK, Bonifazi A, Catapanob M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacological Research*.2008; 58:316–322.
51. Danes Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sugranes G, Juarez Giménez JC, Arnau de Bolos JM. Drug utilization and recommended conditions for use in children. *An Esp Pediatr*. 2002;57(5):414-9.
52. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *An Pediatr*.2013;81(1):16-21.
53. Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label o fuera de ficha técnica. *Atención Primaria*. 2014;47(6):344-50.
54. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(3):315-20.

-
55. Ruiz-Antorán B, Pineiro R, Avendano C, Roman E, Cilleruelo ML, Gutierrez-Junquera C, et al. Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):173-7.
56. Kumar, Praveen et al. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Current Patterns and Off-Label Use of Parenteral Medications. *The Journal of Pediatrics* 2008; 152 (3): 412-5.
57. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161 (3): 282-90.
58. Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttrop MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr.* 2009;9(2):81-8.
59. Hsu B, Brazelton T. Off-label medication use in an academic hospital pediatric critical care unit. *WMJ.* 2009;108(7):343-8.
60. Luedtke KE and Buck ML. Evaluation of Off-label Prescribing at a Children's Rehabilitation Center. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19(4):296–301.
61. Phan H., Leder M., Fishley M., Moeller M., Nahata M. Off-label and unlicensed medication use and associated adverse drug events in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2010; 26 (6): 424-30.
62. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson M, Lloyd BW, et al. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17 (4): 571-5.
63. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(3):545-53.

64. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316: 343-5.
65. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*. 1999; 88 (9): 965-8.
66. Craig JS, Henderson CR, Magee FA. The extent of unlicensed and off-label drug use in the paediatric ward of a district general hospital in Northern Ireland. *Ir Med J*. 2001;94(8):237-40.
67. Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Läer S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci*. 2008;30(5):497-502.
68. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27(13):1059-67.
69. Schmiedl S, Fischer R, Ibañez L, Fortuny J, Klungel OH, Reynolds R, et al. Utilisation and Off-Label Prescriptions of Respiratory Drugs in Children. *PLoS*. 2014;9(9):1-8.
70. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, Hartmann JF, Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015 Sep 22. [Epub ahead of print]
71. Nguyen KA, Claris O, Kassai B. Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. *Acta Paediatr*. 2011;100(4):615-7.
72. Ribeiro M, Jorge A, Macedo AF. Off-label drug prescribing in a Portuguese paediatric emergency unit. *Int J Clin Pharm*. 2013;35 (1): 30-6.
73. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001;108 (5):1089-93.
74. 't Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, Eland IA, Stricker BH, van den Anker JN. Unlicensed and off-label drug use in

a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58 (4): 293-7.

75. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics.* 2003; 111 (2): 291-5.

76. Dessì, Angelica; Salemi, Claudia; Fanos, Vassilios; Cuzzolin, Laura. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci.* 2010; 32: 120-4.

77. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci.* 2007;29 (4): 361-7.

78. Ufer M, Rane A, Karlsson A, Kimland E, Bergman U. Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 58 (11): 779-83.

79. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; 13 (3): 147-52.

80. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Apr;39(2):144-53.

81. Lindell-Osuagwu L1, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34 (3): 277-87.

82. Lass, Jana; Käär, Ruth; Jõgi, Kaarin; Varendi, Heili; Metsvaht, Tuuli; et al. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *European Journal of Clinical Pharmacology* 67: 1263-71.

83. Palčevski, Skočibušić N and Vlahović-Palčevski V. Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: a cross-sectional survey. *Eur J Clin Pharmacol.*2012;68:1073–77.

84. Ellul IC, Grech V, Attard-Montalto S. Paediatric off-label and unlicensed prescribing in primary care in Malta: Prospective observational drug utilisation study. *Int J Risk Saf Med.* 2015; 27 (3): 123-134.
85. Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(1):136-41.
86. Pereira Gomes V, da Silva KM, Oliveira Chagas S and dos Santos Magalhães IR. Off-label and unlicensed utilization of drugs in a Brazilian pediatric hospital. *Farm Hosp.* 2015;39(3):176-80.
87. Borges APS, de Almeida MS, Leira LR. Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA. *Int J Clin Pharm* (2013) 35:425–431.
88. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HLL. Off-label unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 1111-8.
89. Doherty DR, Pascuet E, Ni A, Stewart P, Splinter W, Vaillancourt R. Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anaesth.* 2010; 57 (12): 1078-88.
90. Czarniak P, Bint L, Favié L, Parsons R, Hughes J, Sunderland B. Clinical setting influences off-label and unlicensed prescribing in a paediatric teaching hospital. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0120630.
91. McD Taylor D, Joffe P, Taylor SE, Jones A, Cheek JA, Craig SS, et al. Off-label and unlicensed medicine administration to paediatric emergency department patients. *Emerg Med Australas.* 2015. [Epub ahead of print].
92. Ballard CD, Peterson GM, Thompson AJ, Beggs SA. Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(1):38-42.

-
93. Gavrillov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2000;2(8):595-7.
94. Lifshitz M, Gavrillov V, Gorodischer R. Off-label and unlicensed use of antidotes in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 56 (11): 839-41.
95. Khmour MR, Hallak HO, Alayasa KS, AlShahed QN, Hawwa AF, McElroy JC. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(4):650-5.
96. Abdulah R, Khairinisa MA, Pratiwi AA, Barliana MI, Pradipta IS, Halimah E, et al. Off-label paediatric drug use in an Indonesian community setting. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(4):409-12.
97. Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Sadawarte PA. Off-label drug use in children. *Indian J Pediatr.* 2008;75(11):1133-6.
98. Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm.* 2013;35 (6):1025-9.
99. Porta A, Espósito S, Menson E, Spyridis N, Tsolia M, Sharland M, et al. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(9):919-27.
- 100 Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(1):1-13.
101. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164 (9):552-8.
102. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 21-8.
103. Bavdekar SB, Gogtay NJ. Unlicensed and Off-label Drug Use in Children. *Journal of postgraduate Medicine.* 2005;51:249-52.

104. Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(8):749-55.
105. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin. Drug Saf.* 2006; 5(5):703-18.
106. González-Haba E, Agustín-Ferrández MJ, Mangues-Bafalluy I, Alfredo-López N, Fraga-Fuentes MD y cols. Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional. *Farm Hosp.* 2015;39(5):275-287
107. Monroy M, Galán N, Martorell C, Ginés J, Periañez L. Evaluación de la prescripción de fármacos fuera de ficha técnica en el Servicio de Oncología. 55º Congreso Nacional de la SEFH. 2010.
108. Wang W, Zhu M, Guo D, Chen C, Wang D, Pei F, Ma L. Off-Label and Off-NCCN Guidelines Uses of Antineoplastic Drugs in China. *Iranian J Publ Health.*2013;42(5):472-9.
109. Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, Zuckerman DS, Ineck JR. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract.* 2015;11(2):e139-43.
110. Conti RM, Bernstein AC, Villaflor VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1134-9.
111. Hamel S, McNair DS, Birkett NJ, Mattison DL, Krantis A and Krewsk D. Off-label use of cancer therapies in women diagnosed with breast cancer in the United States. *SpringerPlus.*2015;4:209:1-9.
112. Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borgonovo K, Martelli O, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori.* 2009; 95 (6): 647-51.

-
113. Abernethy AP, Raman G, Balk EM, Hammond JM, Orlando LA, Wheeler JL, et al. Systematic review: reliability of compendia methods for off-label oncology indications. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):336-43.
114. Leveque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol.* 2008;9(11):1102-7.
115. Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. *Support Care Cancer.* 2004;12:302-305.
116. Peppercorn J, Burstein H, Miller FG, Winer E, Joffe S. Self-reported practices and attitudes of US oncologists regarding off-protocol therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(36):5994-6000.
117. Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department: A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015; 6(2):45-9.
118. Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062- 1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011. Disponible en: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
119. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM and Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995–2008. *Pharmacoepidemiology and Drug safety.* 2011;20:177-84.
120. Chen H, Reeves JH, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH and Martin BC. Off-Label Use of Antidepressant, Anticonvulsant, and Antipsychotic Medications Among Georgia Medicaid Enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry* 2006;67(6):972-82.
121. Volkens AC, Heerdink ER, van Dijk L. Antidepressant use and off-label prescribing in children and adolescents in Dutch general practice (2001-2005). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(9):1054-62.

122. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O. Psychotropic medication use in the child and adolescent psychiatry wards of a French hospital. *Pharm World Sci.* 2008;30(5):600-4.
123. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O. Off-label use of psychotropic medications in pediatric wards: a prospective study. *Arch Pediatr.* 2009; 16 (9): 1252-60.
124. Lat I, Micek S, Janzen J, Cohen H, Olsen K, Haas C. Off-label medication use in adult critical care patients. *J Crit Care.* 2011;26(1):89–94.
125. Curcio D. Off-label use of antibiotics in intensive care unit: the multidrug-resistant pathogens challenge. *J Crit Care.* 2011 Feb;26(1):95-6.
126. Toscani F, Di Giulio P, Campi R, Pellerin I, De Luca A, Casale G. Off-label prescriptions in Italian hospices: a national survey. *J Pain Symptom Manage.* 2009 ;38(3):365-71.
127. Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Falagas ME. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(12):1383-92.
128. Rayburn WF and Farmer KC. Off-label prescribing during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 1997;24(3):471–8.
129. Rayburn W, Turnbull G: Off-label drug prescribing on a state university obstetric service. *J Reprod Med.* 1995; 40:186-93.
130. Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract.* 2010;18(4):226-9.
131. Colvin L, Gill AW, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Off-label use of ondansetron in pregnancy in Western Australia. *Biomed Res Int.* 2013; Article ID 909860, 8 pages.
132. Lozano Ortiz R. Drug use in off-label dosage regimes. *Farm Hosp.* 2015;39(2):122-6.

-
133. Kairuz TE, Gargiulo D, Bunt C and Garg S. Quality, Safety and Efficacy in the 'Off-Label' Use of Medicines. *Current Drug Safety*. 2007;2:89-95.
134. Morris PG. Bevacizumab is an active agent for recurrent high-grade glioma, but do we need randomized controlled trials? *Anti-Cancer Drugs* 2012.
135. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352:987–96.
136. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2007; 13 (4): 1253-9.
137. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733-40.
138. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (5): 740-5.
139. Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, Holmberg M, Sørensen M, Kosteljanetz M, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol*. 2010;12(5):508-16.
140. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MCJ, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 943–53.
141. Gil MJ, de las Peñas R, Reynesc G, Balañá C, Perez-Segura P, García-Velasco A, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma shows high overall survival in a multicenter

retrospective pooled series of the Spanish Neuro-Oncology Research Group (GEINO). *Anticancer Drugs* 2012;23(6):659-65

142. Zhang G, Huang S, Wang Z. A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci.* 2012 ;19 (12): 1636-40.

143. Cecchi M, Vaiani M, Ceroti M, Banfi R. A retrospective observational analysis to evaluate the off-label use of bevacizumab alone or with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(3):483-7.

144. Demirci U, Tufan G, Aktas B, Balakan O, Alacacioglu A, Dane F, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent or progressive malignant glioma: a multicenter study of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013; 139 (5): 829-35.

145. Xu T, Chen J, Lu Y, Wolff JE. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. *BMC Cancer.* 2010;10: 252-62.

146. Agha CA, Ibrahim S, Hassan A, Elias DA and Fathallah-Shaykh HM. Bevacizumab is active as a single agent against recurrent malignant gliomas. *Anticancer Res.* 2010;30:609-11

147. Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen M, Olsen P, Hasselbalch B, Nelausen K, et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. *Acta Oncol.* 2009; 48 (1): 52-8.

148. Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE 2nd, Marcello J, Quinn JA, Rich JN, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14(21):7068-73.

149. Ali SA, McHayleh WM, Ahmad A, Sehgal R, Braffet M, Rahman M, et al. Bevacizumab and irinotecan therapy in glioblastoma multiforme: a series of 13 cases. *J Neurosurg.* 2008; 109 (2): 268-72.

150. Child JS. Cardiopatías congénitas del dulto. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al.,

-
- editores. Harrison. Principios de Medicina Interna, Capítulo 229. Consultado en formato electrónico. 17ª ed. Ed McGraw-Hill; 2009 [consultado 31 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/>
151. Guía JM, Téllez C, Castro FJ, Garnica B, Bosch V, Gracián M. Aspectos epidemiológicos de las cardiopatías congénitas: estudio sobre 1.216 niños de Murcia. *Acta Pediatr Esp.* 2002;60:250-8.
152. Agencia española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Simdax®. Junio 2009 [consultado 31 de septiembre de 2015]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=64154&fichaCompleta=S>
153. Delgado JF. Levosimendán en la insuficiencia cardiaca aguda: pasado, presente y futuro. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59: 309-12.
154. Kersten JR, Montgomery WM, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg.* 2000; 90: 5-11.
155. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen L, Kleber F. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 2177-82.
156. Pataricza J, Krassói I, Höhn J, Kun A, Papp JG. Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17: 115-21.
157. Maytin M, Colucci W. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 26-31.
158. Silvetti S, Silvani P, Azzolini ML, Dossi R, Landoni G, Zangrillo A. A systematic review on levosimendan in paediatric patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015; 13 (1): 128-33.

159. Fernández de Palencia-Espinosa MA, Cárceles-Barón MD, Blázquez-Álvarez MJ, Arocas-Casañ V, de la Rubia-Nieto A. Retrospective descriptive study about the use of levosimendan in children undergoing surgical correction for congenital heart disease. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59 (9):489-96.
160. GRADE working group. GRADE. [Página Web]. [Consultada 10/04/2015]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
161. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490-4.
162. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.*2001;323:334–6.
163. Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res.* 2005;5(1):25.
164. Terracciano L, Brozek J, Compalati E, Schünemann H. GRADE system: new paradigm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10 (4): 377-83.
165. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res.* 2004;4(1):38.
166. The American Cancer Society. Off-label drug use. [Página Web]. Estados Unidos. [Consultado 15/05/2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/TreatmentTypes/Chemotherapy/off-label-drug-use>