



ORIGINALES

Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional

Eva González-Haba Peña¹, María José Agustín Ferrández², Irene Mangues Bafalluy³, Nicolás Alfredo López¹, María Dolores Fraga Fuentes⁴, Roberto Marín Gil⁵, María José Martínez Bautista⁶, Ana Clopés Estela⁷. GRUPO GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH) y GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos).

¹Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ²Servicio de Farmacia Hospital Miguel Servet, Zaragoza. ³Servicio de Farmacia Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. ⁴Servicio de Farmacia Complejo Hospitalario Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real. ⁵Servicio de Farmacia Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ⁶Servicio de Farmacia Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁷Servicio de Farmacia Institut Català d'Oncologia, Barcelona. España.

Resumen

Objetivo: identificar mediante una encuesta los tratamientos fuera de la ficha técnica (FFT) que más frecuentemente se utilizan en el área de oncohematología. Conocer los procedimientos y criterios que se han establecido para autorizar estos tratamientos.

Método: 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.

Resultados: 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.

Conclusiones: existe una gran variabilidad en el procedimiento de utilización de los FFT y en los criterios que se utilizan para su aprobación.

Off-label use of oncology drugs: national survey results

Abstract

Purpose: identify by means of a survey the off-label treatments more often used in the oncohaematology area, as well as to know the established procedures and criteria used to authorise those treatments.

Methods: a four-section survey was designed: 1) demographic data and hospital activity, 2) Off-label treatments protocol, 3) Approval criteria and 4) Off-label oncology treatments conducted during the last year.

Results: in 42.1% of the hospitals it's needed an authorisation before dispensing in more than 80% of the treatments. The most influential factor in the approval-dispensation system is the available evidence. The consent of the hospital management with previous Pharmacy department's report was the most common authorisation procedure. 55.3% of the hospitals settled specific patient criteria to help the decision-making altogether with the available safety and efficacy data of the drug for the requested indication.

In most centers a lower level of evidence is accepted if there are no therapeutic alternatives as well as in tumors of low prevalence. Most of the centers have not clearly established a criterion of effectiveness to consider a benefit as clinically relevant, nor the cost-effectiveness threshold for approving a FFT.

Conclusions: there is a great variability in the off-label treatments use and also in the criteria used for its approval.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eva.gonzalezhaba@salud.madrid.org (Eva González-Haba Peña).

PALABRAS CLAVE

Fuera de ficha técnica; Fármacos antineoplásicos; Indicaciones no aprobadas; Medicamentos en situaciones especiales

Farm Hosp. 2015;39(5):275-287

KEYWORDS

Off-label use; Antineoplastic drugs; Non-approved indications; Drugs in especial situations

Farm Hosp. 2015;39(5):275-287

Aportación a la literatura científica

Escasez de datos publicados en relación a los medicamentos oncohematológicos fuera de ficha técnica en la práctica clínica.

Introducción

A pesar de que las estimaciones son muy variadas, se sabe que el uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, o fuera de ficha técnica (FFT), es particularmente frecuente en el área de oncohematología¹⁻⁴. Las causas son multifactoriales: la amplia variedad existente de subtipos de tumores que en ocasiones comparten características moleculares y sensibilidad a agentes terapéuticos, el mal pronóstico y riesgo vital de la enfermedad recurrente o metastásica en la que la valoración de los riesgos versus los beneficios difieren de otras enfermedades, junto con el largo y costoso proceso de aprobación de nuevos fármacos y la rápida difusión de resultados preliminares⁵⁻⁷.

Los requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en nuestro país, aparecen recogidas en el artículo 13 del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Dicho Real Decreto RD desarrolla el artículo 24 de la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios donde se establecían las garantías de disponibilidad de los medicamentos en situaciones especiales.

Dentro del uso de medicamentos FFT nos podemos encontrar varias modalidades: el uso en una patología o indicación diferente a la autorizada, el uso en la indicación aprobada pero en un subgrupo distinto de pacientes, o el uso en condiciones diferentes a las incluidas en la ficha técnica (posología, duración, asociación con otros fármacos, vía de administración)⁸.

Según el RD 1015/2009 las condiciones para la prescripción de los medicamentos en la modalidad FFT tendrán carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas. Sin embargo, en el ámbito oncohematológico es frecuente el uso de medicamentos en la modalidad FFT. La enorme actividad investigadora en esta área y el elevado ritmo de evolución del conocimiento científico, en muchas ocasiones precede a los trámites necesarios para incorporar los cambios en la ficha técnica del medicamento. Por tanto, es habitual que los datos clínicos avalen un determinado uso terapéutico para un medicamento ya

autorizado, y no se encuentren recogidos en la ficha técnica del medicamento.

También existen condiciones de uso establecidas en la práctica clínica y respaldada por evidencia científica, pero no contempladas en la autorización del medicamento, a menudo por ausencia de interés comercial para la realización de los estudios necesarios para obtener la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Aunque el uso excepcional de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas cae dentro de la esfera de la práctica clínica habitual, es necesario respetar las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario o de la Comunidad Autónoma. Esto da lugar a una gran variabilidad tanto en el tipo de tratamientos que se utilizan, como en los criterios de utilización.

Desde la entrada en vigor del RD 1015/2009 las Comisiones de Farmacia de los Hospitales han asumido el liderazgo institucional, a través de la evaluación de estos fármacos, del establecimiento de protocolos asistenciales que definan su utilización y de la evaluación de sus resultados⁹. El grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) definió un procedimiento para la realización por parte de las Comisiones de esta función de soporte en la evaluación de los FFT y fue publicado en su página web¹⁰.

El objetivo de este trabajo es identificar mediante una encuesta los tratamientos que con mayor frecuencia se están utilizando en esta modalidad en el área de oncohematología de nuestros hospitales y de los que se están realizando informes desde el Servicio de Farmacia (SF). De forma secundaria se planteó cuantificar esta actividad y conocer los diferentes procedimientos y criterios que se han establecido para la autorización de los medicamentos FFT.

Material y métodos

Se diseñó una encuesta que tenía como objetivo describir la situación del uso de medicamentos FFT de medicamentos oncohematológicos en nuestro país (anexo 1). La encuesta fue diseñada por dos grupos de trabajo de SEFH: GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica) y GENESIS. En Junio de 2014 se distribuyó la encuesta a todos los hospitales que poseen miembros en alguno de estos dos grupos de trabajo.

La encuesta está dividida en 4 secciones:

1. Datos demográficos de los hospitales, datos de actividad en el área oncohematológica y número de informes al año que realiza el SF para tramitar FFT en patología oncohematológica en relación al total que se tramitan en todas las patologías.
2. Procedimiento de utilización de medicamentos FFT: proporción de FFT oncohematológicos en la que es necesaria autorización previa a la dispensación, distintos circuitos de autorización-dispensación, consideraciones sobre fármacos con condiciones de uso distintas a las que aparecen en ficha técnica, protocolización e informes de seguimiento de tratamientos autorizados.
3. Criterios de aprobación: características específicas del paciente, criterios de eficacia (evidencia clínica en función de la prevalencia, relevancia clínica), criterios de seguridad y umbral coste-eficacia para aprobación del FFT.
4. Tratamientos oncológicos FFT que se tramitaron en los distintos hospitales durante el año anterior.

Cada hospital podía responder una única encuesta. La encuesta consistía en 22 preguntas distribuidas en las 4 secciones especificadas anteriormente.

Método estadístico

La información recogida se introdujo en Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Los resultados fueron analizados utilizando estadísticos descriptivos. Las variables cualitativas se expresaron como distribución de frecuencias, y las variables cuantitativas se expresaron como mediana y rango.

Resultados

De los 159 hospitales invitados a participar, se recibieron 38 encuestas (23,9%). Las características demográficas y los datos de actividad se presentan en las Tablas 1 y 2.

En relación al procedimiento de utilización de medicamentos FFT, la mayor parte de los hospitales que contestaron la encuesta tienen un procedimiento escrito y aprobado institucionalmente de actuación y metodología de dicho uso, 31/38, (81,6%).

La proporción de hospitales en relación al porcentaje de autorización que se requiere previo a la dispensación aparecen en la figura 1.

Tabla 1. Características demográficas

Número de camas	≤ 250	5/38 (13,1%)
	>250 ≤500	12/38 (31,6%)
	> 500	21/38 (55,3%)
Dependencia funcional	Público	36/38 (94,7%)
	Privado	0/38 (0%)
	Otros	2/38 (5,3%)
Finalidad asistencial	Oncológico	1/38 (2,6%)
	General	34/38 (89,5%)
	Comarcal	3/38 (7,9%)
	Otros	0/38 (0%)

El circuito de autorización-dispensación de estos medicamentos (pregunta que podía tener varias respuestas) depende fundamentalmente de la evidencia disponible en 34/38 (89,5%) hospitales, ratio coste-eficacia en 26/38 (68,4%), impacto presupuestario en 23/38 (60,5%) y es independiente de estos factores en 2/38 (5,3%) hospitales.

Para aquellos FFT en los que es necesario autorización expresa de dicho tratamiento previo a la dispensación, los distintos procedimientos establecidos al que se ajustan habitualmente en los hospitales (pregunta que podía tener varias respuestas dependiendo del tipo de FFT) aparecen descritos en la figura 2.

Se preguntó a continuación por el procedimiento en el caso de que la indicación sea la autorizada, pero las condiciones de uso distintas a las que aparecen en ficha técnica (vía de administración, asociaciones, población o posología). Se sigue el mismo procedimiento que el descrito en la pregunta anterior en 4/38 (10,5%), solo en algunas ocasiones en 29/38 (76,3%) y nunca en 5/38 (13,2%). A los que contestaron que en algunas ocasiones siguen el mismo procedimiento, se les pidió que indicaran que condiciones de uso son las que tramitarían como FFT: vía de administración distinta en 17/29 (58,6%), asociación distinta en 21/29 (72,4%), población distinta en 15/29 (51,7%) y posología distinta en 10/29 (34,5%).

En 28/38 (73,7%) de los centros se exige protocolización del uso FFT cuando se va a utilizar en un número elevado de pacientes.

Tabla 2. Datos de actividad

	Mediana	Rango
Preparaciones citostáticos intravenosos/mes:	1.341,5	200-7400
Dispensaciones de ANEOS/mes	183,7	12-550
Ensayos clínicos de oncohematología activos/año	36	0-400
Informes anuales distintos que realiza el SF para tramitar FFT en todas las patologías	46,5	0-288
Informes anuales distintos que realiza el SF para tramitar FFT en patología oncohematologica	20	0-144

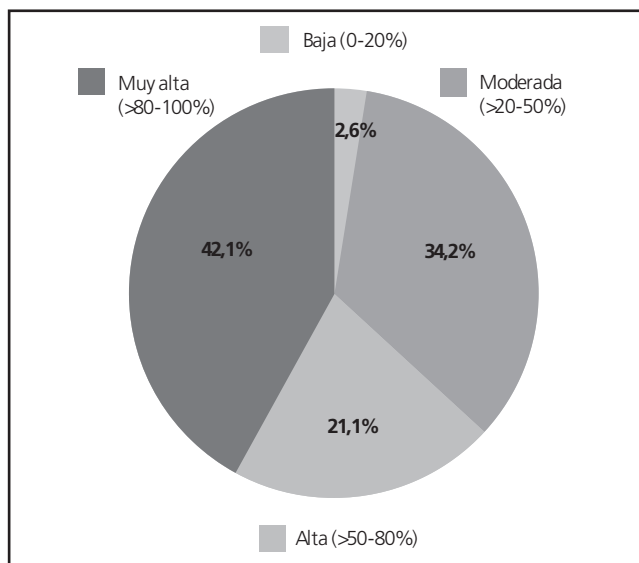


Figura 1. Proporción de hospitales en relación al porcentaje de autorización que se requiere previo a la dispensación.

En cuanto a los criterios utilizados para la aprobación de los FFT se preguntó sobre varios aspectos:

1. Criterios específicos del paciente: están establecidos en 21/38 (55,3%), no están establecidos en 16/38 (42,1%), y son desconocidos en 1/38 (2,6%). De los centros que señalaron que sí tienen criterios establecidos, estos fueron el performance estatus (ECOG) 18/20 (90%), expectativa de vida en 8/20 (40%), u otros 4/20 (20%). Se les pidió que indicaran el valor de dichos criterios, no obstante, la mayoría no los puede precisar exactamente. De los centros que señalaron que ECOG se requiere para la aprobación de FFT, son ECOG (0-1) en 5/20 (25%) y ECOG (0-2) en 5/20 (25%) los más frecuentes. De los que indicaron la expectativa de vida, lo más frecuente es mayor de 3 meses, 4/16 (25%). Dentro de otros criterios se señaló el número de líneas de tratamiento que había recibido anteriormente el paciente, otras alternativas terapéuticas disponibles, existencia de biomarcadores predictivos de respuesta y características de subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de respuesta.

2. Criterios de eficacia: en relación al tipo de estudio que se requiere para aprobar el FFT, es necesario un ensayo clínico fase III que demuestre que el tratamiento es superior a la opción estándar (en el caso de no alternativas terapéuticas se consideró opción estándar el mejor tratamiento de soporte) en 2/38 (5,3%), se podría aprobar con un estudio fase II no comparativo en caso de que no se disponga de alternativas terapéuticas en 26/38 (68,4%), no se conocen los criterios de aprobación en 8/38 (21,1%) y otras opciones en 2/38 (5,3%). Entre los otros factores se encuentran factores dependientes del fármaco y la patología.

En el caso de patología oncológica de baja prevalencia y sin alternativas terapéuticas (por ejemplo sarcomas, otros tumores raros), se permite disponer de evidencia de menor nivel (fase II, serie de casos) en 37/38 (97,4%) de los centros.

En cuanto a los criterios de eficacia para considerar un beneficio como clínicamente relevante, (valor umbral de *hazard ratio* (HR) de la variable supervivencia global (SG) o supervivencia libre de progresión (SLP), incremento de mediana de SG o SLP, únicamente los tienen establecidos en 6/38(15,8%), no los tienen establecidos 31/38 (81,6%) y son desconocidos en 1/38 (2,6%). De los que tienen establecidos estos valores, 2 hospitales establecen un incremento de SG mayor de 3 meses y SLP mayor de 5 meses, otros 2 un incremento de SG mayor de 2 meses, y un hospital especificó que se guía por los valores especificados en un artículo especial de la *American Society of ClinicalOncology* (ASCO)¹¹, cuyos valores umbral dependen del tipo de patología.

3. Criterios de seguridad: no es aceptable pequeños incrementos de SG o SLP a costa de mayor riesgo de toxicidad en 20/38 (52,6%), y es un aspecto secundario, se acepta mayor toxicidad si se incrementa SG, SLP en 18/38 (47,4%).

4. Umbral coste-eficacia: únicamente tienen establecido un umbral para los FFT en 5/38 (13,2%), en 31/38 (81,6%) no lo tienen establecido, y es desconocido en 2/38 (5,3%). De los cinco que lo tienen establecido cada uno utiliza un umbral diferente: 30.000, 40.000, 68.000, 60.0000-80.0000 euros por año de

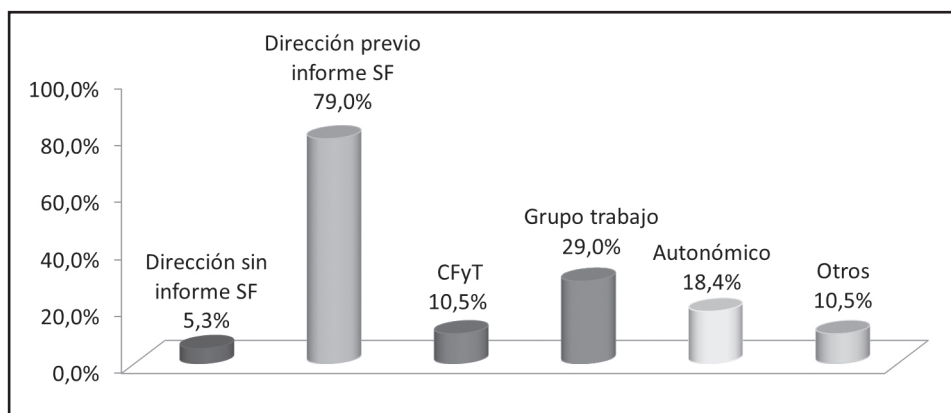


Figura 2. Procedimientos de autorización de los FFT

vida ganado ajustado a calidad (AVAC). Un hospital sigue los criterios *End of life* de NICE.

Los tratamientos oncohematológicos FFT que con mayor frecuencia se han utilizado durante el último año y que han requerido informe de evaluación elaborado por SF de los hospitales que han participado en la encuesta se detallan en la Tabla 3.

Discusión

Nuestra encuesta muestra variabilidad tanto en el procedimiento de utilización de los FFT oncohematológicos, como en los criterios que se utilizan para la aprobación de dichos fármacos y en los que finalmente utiliza cada centro en el área oncohematológica. Dicha variabilidad se ha puesto también de manifiesto recientemente en un estudio multicéntrico prospectivo en pacientes tratados con FFT¹².

La mayor parte de los hospitales tienen un porcentaje considerable de FFT oncohematológicos que no requieren autorización previa a la elaboración/dispensación del fármaco. Estos son en su mayoría, fármacos comercializados hace tiempo en los que los costes clínicos para obtener una nueva indicación no compensan

con los beneficios de una autorización de la misma y de los que se dispone de amplia experiencia de uso (por ejemplo carboplatino en cáncer de cérvix o fluorouracilo en cáncer de cabeza y cuello). En el posicionamiento de GEDEFO del año 2003, cuando todavía los FFT se consideraban usos compasivos según venía definido en el RD 561/1993, se recomendaba no tramitar tratamientos estándar utilizados en la práctica clínica habitual de fármacos cuyas fichas técnicas eran antiguas⁷.

El factor más importante que influye en el circuito de autorización-dispensación de estos fármacos es la evidencia disponible, aunque también son relevantes aspectos económicos, ya que el uso de medicamentos FFT de alto coste requiere que se exijan unos beneficios mínimos en cuanto a la obtención de resultados clínicos¹³, aunque no existen unos límites establecidos.

El circuito más ampliamente extendido es la autorización de la Dirección del Hospital previo informe de eficacia, seguridad, coste y conveniencia del SF, si bien cada vez es más frecuente que sea un grupo de trabajo dependiente de la CFyT donde están representados los Servicios implicados en la patología oncohematológica incluido el SF, donde se tomen las decisiones relacionadas con los FFT. También hay que destacar que en algunas Comunidades Autónomas

Tabla 3. FFT tramitados Junio 2013-Junio 2014

FÁRMACO	PATOLOGÍA
Adriamicina liposomal	LNH
Azacitidina	SMD bajo riesgo/LMA
Bendamustina	LH
Bevacizumab + Quimioterapia	Ca. cérvix/Ca. Ovario platino resistente/Gliomas
Bortezomib + lenalidomida	MM refractario
Bortezomib + lenalidomida + dexametasona	Inducción en MM
Cabazitaxel semanal	Ca. próstata
Capecitabina	Ca. páncreas/ Ca. cabeza y cuello
Cetuximab + paclitaxel	Ca. cabeza y cuello
Erlotinib + quimioterapia	Ca. pulmón no microcítico
Oxaliplatino / irinotecán	Ca. gástrico
Fotemustina	Glioblastoma
Gemcitabina + oxaliplatino	LNH
Imatinib	Melanoma, tumor desmoide
Lenalidomida	LNH, MM mantenimiento
Nab-Paclitaxel + gemcitabina	Ca. páncreas metastásico
Pazopanib	Ca. ovario/ GIST/ Ca. cérvix
Rituximab + bendamustina	LLC, LNH
Sorafenib	Ca. tiroides/GIST/sarcoma partes blandas
Sunitinib	Ca. mama/ Ca. tiroides
Temozolomida	Melanoma/astrocitoma anaplásico
Temozolomida + capecitabina	Tumor neuroendocrino

Ca: cáncer; MM: mieloma múltiple; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; SMD: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica.

hay comisiones centralizadas donde se evalúan estos usos. En la mayoría de los casos, hay una gran implicación de los farmacéuticos en el proceso de la evaluación y utilización de los medicamentos FFT, lo cual permite agilizar la toma de decisiones, al nivel que se determine.

La condición de uso diferente a las que aparecen en ficha técnica que con mayor frecuencia se tramita como FFT es la asociación con fármacos distintos, y la que menos, posología distinta. En el ámbito oncohematológico es muy frecuente que se empleen dosis diferentes para aumentar densidad de dosis o para adaptarse a los distintos esquemas y frecuencias (por ejemplo docetaxel y paclitaxel en dosis semanales o quincenales, cetuximab en dosis quincenal en cáncer colorrectal).

Medir resultados en salud es fundamental para mejorar la práctica asistencial y complementar los datos de la investigación clínica. En el caso de los FFT, medirlos adquiere mayor relevancia, ya que en ocasiones hay pocos datos clínicos que avalen su uso.

En cuanto a los criterios de aprobación, más de la mitad de los centros tienen establecidos 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. Hay una tendencia al cambio en la actitud terapéutica del paciente oncohematológico, los especialistas son más realistas con respecto al pronóstico o a las expectativas de respuesta a los tratamientos oncológicos, se intenta suspender la quimioterapia cuando las posibilidades de éxito son mínimas, para tratar únicamente los síntomas (cuidados paliativos), así como limitar el uso de la quimioterapia a aquellos pacientes con buen estado general, salvo que se trate de tumores con altas probabilidades de respuesta¹⁴. Por tanto es muy razonable que en la evaluación individual de los FFT se tengan en cuenta factores del paciente para establecer las probabilidades de que éste se beneficie de dicho tratamiento.

Cabe destacar la homogeneidad en los distintos centros en aceptar un menor nivel de evidencia en el caso de que no existan alternativas terapéuticas, así como en 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. Para ser más ágiles y transparentes es fundamental trabajar en consensuar unos criterios objetivos de respuesta (HR, mediana de SG/SLP) que nos permitan establecer el beneficio clínico en los distintos tumores, independientemente de que se trate de una indicación autorizada o de un FFT.

En cuanto a la seguridad, un número importante de centros asumen un nivel de riesgo asociado a los tratamientos FFT en situaciones en las que no se disponen de otras alternativas. Este es un aspecto sobre el que se debería de reflexionar, ya que en un contexto paliativo es difícil justificar un pequeño aumento de supervivencia a costa de incremento de toxicidad.

En un porcentaje importante de hospitales se han tramitado como FFT segundas indicaciones incluidas en ficha técnica pendientes de financiación en nuestro país (abiraterona pre-quimioterapia en cáncer de próstata metastásico, bevacizumab en primera línea de cáncer avanzado de ovario en combinación con carboplatino y paclitaxel). Dichos fármacos no se han incluido en la tabla por no considerarlos propiamente como FFT.

Otros fármacos, como por ejemplo nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina en adenocarcinoma de páncreas metastásico, estaban en proceso de incluirse en la ficha técnica.

También tienen importancia la utilización de fármacos en indicaciones que por su baja prevalencia carecen de interés comercial (bevacizumab o fotemustina en glioblastoma).

Desde la entrada en vigor del RD 1015/2009 se ha potenciado que sea el protocolo asistencial el que establezca la alternativa y el orden en la alternativa, es decir, que si hay una alternativa terapéutica FFT que es mejor en eficacia y/o seguridad, está claro que debe ser de elección⁹.

Un ejemplo lo tenemos con el posicionamiento de la combinación de temozolomida más capecitabina en el tumor neuroendocrino pancreático metastásico de grado bajo e intermedio¹⁵, que no tiene indicación en ficha técnica, y por su eficacia, se utiliza en algunos hospitales antes que otras alternativas que sí la tienen.

Compartir y difundir la información de los distintos usos FFT que se están utilizando en el área oncohematológica presenta un enorme interés ya que hay una gran variabilidad en el uso de medicamentos oncológicos en esta modalidad.

Una de las limitaciones de este trabajo es el bajo porcentaje de participación, que puede dar lugar a un sesgo en los resultados, ya que es posible que hayan respondido a la encuesta los hospitales que tienen mejor descrito el procedimiento de utilización de los medicamentos FFT. No obstante, creemos que es de interés ya que hay escasos datos publicados en la bibliografía sobre este tema.

En una línea de trabajo futuro, a partir de los resultados de esta encuesta, se podrían consensuar criterios de uso para los FFT que con mayor frecuencia estamos utilizando en nuestro país, así como medir los resultados en salud que se están obteniendo en los distintos hospitales.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés pertinente a la publicación de este artículo.

Agradecimientos

A todos los farmacéuticos que han participado en la encuesta en ambos grupos.



ANEXO 1. ENCUESTA SOBRE LOS MEDICAMENTOS FUERA DE FICHA TÉCNICA EN ONCOHEMATOLOGÍA

DATOS REMITENTE

Nombre persona contacto:	Hospital:
Teléfono:	e-mail:
Localidad:	Grupo al que perteneces: <input type="checkbox"/> GEDEFO <input type="checkbox"/> GENESIS

1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE ACTIVIDAD

a) Número de camas:

- ≤ 250
- >250-≤500
- >500

b) Dependencia funcional:

- Público
- Privado
- Otros

c) Finalidad asistencial

- Oncológico
- General
- Comarcal
- Otros:

d) Media de preparaciones citostáticos intravenosos/mes:

e) Media de dispensaciones ANEOS/mes:



f) Número de EC de oncohematología activos/anual:

g) Número de informes /año distintos que realiza el Servicio de Farmacia para tramitar FFT en todas las patologías:

Informes distintos todas las patologías realizados/ año

h) Número de informes/año distintos que realiza el Servicio de Farmacia para tramitar FFT en patología oncohematológica:

Informes distintos oncohematología realizados / año

2. PROCEDIMIENTO UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS FUERA FICHA TÉCNICA

a) ¿Existe en su centro un procedimiento escrito y aprobado institucionalmente de actuación y metodología en el uso de medicamentos FFT?

- Sí
 No

b) De todos los FFT oncohematológicos que se prescriben en su centro (distintas indicaciones), indique aproximadamente la proporción en la que es necesaria autorización previa a la dispensación (Dirección Médica, CFyT...)

- Baja (0-20%). El médico prescriptor es el único responsable en la mayoría de los FFT.
- Moderada (>20-50%).
- Alta (>50-80%).
- Muy alta (>80-100%). Una proporción muy elevada de todos los FFT requieren autorización previa.



c) El circuito de autorización-dispensación de estos medicamentos en su hospital depende fundamentalmente de *(multirespuesta, marcar todas las que procedan)*:

- Evidencia disponible
- Ratio coste-eficacia
- Impacto presupuestario
- Es independiente de estos factores

d) Para los FFT en los que es necesario autorización expresa de dicho tratamiento previo a la dispensación, el procedimiento establecido al que se ajusta habitualmente es *(multirespuesta, marcar todas las que procedan)*:

- Autorización de la Dirección del hospital sin informe del Servicio de Farmacia.
- Autorización de la Dirección del Hospital previo informe de eficacia, seguridad, coste y conveniencia del Servicio de Farmacia.
- Autorización de la CFyT previo informe del Servicio de Farmacia.
- Autorización en un grupo de trabajo dependiente de la CFyT en el que participa el Servicio de Farmacia.

Por favor en caso afirmativo señala que personas forman este grupo:

- Otros. Por favor, especificar procedimiento:

- Se autoriza a nivel autonómico (indicar comunidad autónoma):



b) En el procedimiento de evaluación de FFT oncológicos, señale los criterios de aprobación (EFICACIA) más habituales de dicha solicitud:

- Es necesario un estudio fase III que demuestre que el tratamiento es superior a la opción estándar. (En el caso de no alternativas terapéuticas se considera opción estándar el mejor tratamiento de soporte).
 - Solo si el paciente carece de alternativas
 - Aunque el paciente tenga una alternativa más coste-efectiva (pero menos eficaz)
- Se podría aprobar con un estudio fase II no comparativo, pero solo en caso de que no se disponga de alternativas terapéuticas.
- No conoces los criterios de aprobación.
- Otros. Por favor, especificar cual:

c) En el procedimiento de autorización de FFT en patología oncológica de baja prevalencia y sin alternativas terapéuticas (Ej. sarcomas, otros tumores raros), indique si se permite disponer de evidencia de menor nivel (fase II, serie de casos):

- Si
- No

d) ¿Hay establecidos unos criterios de eficacia para considerar un beneficio como clínicamente relevante (por ejemplo: valor umbral de HR, incremento de supervivencia)?

- Si
 - Valor umbral de HR de la variable principal (SG, SLP). Por favor indicar:
 - Incremento de supervivencia de la variable principal (SG, SLP) Por favor indicar:
 - Otros. Por favor, especificar cual:
- No
- Desconocido



e) En el caso de que la indicación sea la autorizada, pero las condiciones de uso distintas a las que aparecen en ficha técnica (vía de administración, asociaciones, población, posología), ¿se sigue el mismo procedimiento?:

- En todos los casos
- En algunas ocasiones:
- Señale las condiciones de uso que se tramitarían como FFT:
(*multirespuesta, marcar todas las que procedan*)
- Vía de administración distinta
- Asociación distinta
- Población distinta
- Posología distinta
- Nunca

f) ¿Se exige protocolización del uso fuera de ficha técnica cuando se va a utilizar en un número más elevado de pacientes?

- Sí
- No

g) ¿Se exige informe de evolución de los tratamientos autorizados?

- Sí
- No
- En algunos casos por su interés

3. CRITERIOS APROBACIÓN

a) ¿Existen criterios específicos de la situación del paciente para la aprobación?

- Si (*multirespuesta*)
- ECOG (PS). Por favor indicar cuál/es:
 - Expectativa de vida. Por favor indicar cuál:
 - Otros. Por favor, especificar cuáles:
- No
- Desconocido



e) Señale como se valora la SEGURIDAD dentro de los criterios de autorización de FFT en Oncología.

- La seguridad es un aspecto tan importante como la eficacia. No es aceptable pequeños incrementos de SG o SLP a costa de mayor riesgo de toxicidad.
- Es un aspecto secundario, se acepta mayor toxicidad si se incrementa SG, SLP.

f) ¿Hay establecido un umbral de coste-eficacia para aprobar un FFT? (En aquellos casos que dispongamos de datos comparativos).

- Sí. Por favor, especificar cuál
- No
- Desconocido

4. TIPOS DE FFT

Por favor, detalle en la tabla los diez tratamientos oncológicos FFT (fármacos e indicación) que con mayor frecuencia se han utilizado en su hospital en el último año y que requieren informe de evaluación elaborado por el Servicio de Farmacia. En el caso de que en el Servicio de Farmacia no se realicen los informes, señale los que se han tramitado.

	FÁRMACOS	INDICACIÓN	Nº PACIENTES
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Bibliografía

1. Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):344-7.
2. Abernethy AP, Raman G, Balk EM, Hammong JM, Orlando LA, Wheeler JL, et al. Systematic review: reliability of compendia methods for off-label oncology indications. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):336-43.
3. Mitka M. Off-label cancer drug compendia found outdated and incomplete. *JAMA.* 2009;301(16):1645-6.
4. 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.
5. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):505-12.
6. Pfister DG. Off-Label Use of Oncology Drugs: The Need for More Data and Then Some. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):584-6.
7. Busto F. Documento de consenso para la utilización de medicamentos en la modalidad de uso compasivo en la terapéutica onco/hematológica. [monografía en Internet]. Madrid: GEDEFO; 2003 [Citado 08-01-2015]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/Web_Doc_con_Compasivo.pdf.
8. Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de julio de 2009.
9. Delgado O, Puigventos F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp.* 2009;33(5):237-9.
10. Grupo GENESIS. Utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica. [monografía en Internet]. Madrid: GENESIS; 2009 [Citado 25-02-2015] Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf
11. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1277-80.
12. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(11):1385-93.
13. García-Sabina A, Rabuñal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp.* 2011;35(5):264-77.
14. Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med.* 2011;364(21):2060-5.
15. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer.* 2011;117(2):268-75.