



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution

Evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica: perfil, evidencia y evolución

Encarnación Blanco-Reina¹, Azucena Muñoz-García², Manuel Jesús Cárdenas-Aranzana³, Ricardo Ocaña-Riola⁴, José Ramón del Prado-Llargo³

¹Pharmacology Department, Universidad de Málaga, IBIMA (Institute of Biomedical Research in Málaga), Málaga. ²Medical Research Centre (CIMES), Málaga. ³Hospital Pharmacy CMU (Clinical Management Unit), H. Reina Sofía, Córdoba. ⁴Andalusian School of Public Health, Granada. Spain.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
eblanco@uma.es
(Encarnación Blanco Reina)

Recibido el 9 de marzo de 2016;
aceptado el 20 de octubre de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10562

Abstract

Objective: The objectives of the study were to describe the extent and profile of off-label prescriptions, to evaluate the level of evidence supporting these indications, to assess the research activity in these conditions, and to determine to what extent these were authorized as new indications five years after the application.

Methods: A cross-sectional study including all applications conducted in the *Hospital Universitario Reina Sofía* in Córdoba during 2010. Analysis: level of evidence according to the criteria by SIGN-NICE (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Institute for Health and Care Excellence) and CEBM (Centre for Evidence-based Medicine), registered clinical trials (source: ClinicalTrials.gov), and review of product specifications and monthly newsletters from the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

Results: There were 190 applications for off-label prescription for 82 different indications. The most requested medications were: tacrolimus, mycophenolate, colistimethate and everolimus; the immunosuppressant group had the highest number of uses for non-approved indications. Out of the applications, 52.4% were based on some clinical trial, while the rest had a low level of evidence (observational studies and case reports). We have found on-going clinical trials for 67% of the indications, but new indications in their product specifications have only been authorized for nine drugs (bevacizumab, deferasirox, everolimus, lenalidomide, methotrexate, sildenafil, sorafenib, raltegravir and tenofovir).

Conclusions: We have detected a major volume of off-label prescription without good supporting evidence, which identifies these indications and medications as interesting research lines, but that require follow-up in terms of effectiveness and costs.

KEYWORDS

Off-label use; Product specifications; Drug utilization; Drug prescription; Evidence-based medicine.

PALABRAS CLAVE

Usos fuera de ficha técnica; Ficha técnica; Utilización de fármacos; Prescripción de fármacos; Medicina basada en la evidencia.

Resumen

Objetivo: Los objetivos del estudio fueron describir la magnitud y el perfil de las prescripciones fuera de ficha técnica (off-label), evaluar el nivel de evidencia en el que se sustentan estas indicaciones, valorar la actividad investigadora en estas enfermedades y determinar en qué grado se autorizan como nuevas indicaciones transcurridos cinco años desde la solicitud.

Métodos: Estudio transversal que incluyó todas las solicitudes realizadas en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba durante 2010. Análisis: nivel de evidencia según criterios de SIGN-NICE (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Institute for Health and Care Excellence) y del CEBM (Centre for Evidence-based Medicine), ensayos clínicos registrados (fuente: ClinicalTrials.gov) y la revisión de fichas técnicas e informes mensuales de la Agencia Española del Medicamento.

Resultados: Hubo 190 solicitudes *off-label* para 82 indicaciones distintas. Los medicamentos más solicitados fueron tacrolimus, micofenolato, colistimetato y everolimus, constituyéndose el grupo de inmunosupresores como el de mayor número de usos en indicaciones no aprobadas. El 52,4% de las solicitudes estaban basadas en algún ensayo clínico, mientras que el resto tuvo un bajo nivel de evidencia (estudios observacionales y casos). Hemos encontrado ensayos clínicos en activo para el 67% de las indicaciones, pero solo nueve fármacos han visto autorizadas nuevas indicaciones en su ficha técnica (bevacizumab, deferasirox, everolimus, lenalidomida, metotrexato, sildenafil, sorafenib, raltegravir y tenofovir).

Conclusiones: Se ha detectado un importante volumen de usos *off-label* en ausencia de buena evidencia, lo que identifica a estas indicaciones y medicamentos como líneas de investigación interesantes pero con necesidad de seguimiento de efectividad y costes.



Introduction

The formal document of information about a medication is the Product Specifications, prepared by the pharmaceutical company that markets it, once evaluated and approved by the Healthcare Authorities. This document represents the basic information, targeted to healthcare professionals, about how to use the medication in an efficacious and safe way. The main support for this healthcare authorization is based on the assessment of data provided by clinical trials for one or more therapeutic indications; therefore, the use of drugs under the condition described in their product specifications has the guarantee of the scientific evaluation for their efficacy and safety. However, these cannot be guaranteed when the drug is prescribed differently from what appears in said document.

The use of medications for indications other than those included in their product specifications is not an infrequent practice, in the outpatient setting¹, and most of all in the hospital setting, particularly in areas such as Oncology² and Psychiatry³. These prescriptions are called "off-label" in international literature, and also include those conducted in population groups different from the ones in the product specifications, particularly in children^{4,5}. There are various reasons that can justify these off-label uses: the existence of therapeutic gaps, the strong research conducted in certain areas and, on the other hand, the lack of interest by some companies about extending their treatment indications, particularly for old medications with low commercial margin.

This practice can offer benefits, but also risks; in fact, there are published studies showing a higher rate of adverse reactions when medications are used off-label⁶⁻⁸. Moreover, the use of medications in non-authorized indications is not always supported by a good level of evidence^{1,9}, and this makes it necessary to conduct a careful assessment of the benefit/risk balance of treatments.

Royal Decree 1015/2009¹⁰ was the first law enforced about the availability of medications in special situations in Spain; for the first time, three situations were defined: *compassionate use of medications under research, the use of medications in situations other than those authorized, and access to medications not authorized in Spain*. This regulation clarified the previous situation of overlapping applications, and accelerated its management through planning specific procedures, and determining that the use of an authorized medication in different conditions to those authorized fell within the area of clinical practice; therefore, from the date of enforcement of this Royal Decree, no case-by-case authorization was required from the Spanish Agency of Medications and Medical Devices (AEMPS)¹¹. Before said Royal Decree was published, the procedure for medications under research was similar to that for medications already authorized, and this generated confusion among healthcare professionals. It is important to remember that under this new legislation, the physician responsible must justify any off-label use in the clinical record, respect patient's autonomy by requesting their informed consent, and take into account any restrictions linked to the prescription and/or dispensing of the medication, as well as reporting any suspected adverse reactions¹⁰.

Though in theory off-label uses are exceptional, these are very frequent in many hospitals, and it is also undeniable that new treatment strategies are being developed in certain medical areas much faster than changes occur in medication authorizations; that is why we decided to conduct this study with the objective of describing the extent and profile of off-label uses in a third-level hospital, to analyze the level of scientific evidence supporting said indications, to evaluate the research activity, and to determine the uses finally authorized as new indications at five years after the application.

Methods

A transversal study including all applications for off-label use presented during 2010 at the *Hospital Universitario Reina Sofía* in Córdoba. The data source was the registry for request of medications received at the Pharmacy Unit for conditions different to those authorized in the product specifications. The Hospital Pharmacy and Therapeutics Committee (PTC) processed and assessed the applications for off-label use. There was a list with those off-label uses previously assessed and approved; therefore, if an application was included in this list, it was authorized automatically. If the application was not included or was new, the requesting physician should provide bibliographic support for the justifying clinical report, and all this was as-

essed by a Sub-PTC, that sent their evaluation report to Management in order to approve the use or not; and finally, to the following regular PTC meeting for its final evaluation. In case of a favourable report, the indication was included in the positive list. At the beginning of the study period, this list included 208 uses. On the other hand, it was determined that the PTC could request, whenever they considered it relevant, to follow-up the clinical outcomes and/or adverse effects of any off-label use. All this procedure had been informed to the professionals through the hospital intranet, as well as the recommendations included in the RD 1015/2009.

The following data were collected for each application: clinical area, medication, year of authorization, pharmacological group and subgroup according to the ATC Classification (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), off-label indication or indications, level of evidence for each application, on-going clinical trials for the specific indication, and variations in product specifications after five years.

Evaluation of the Level of Evidence. A bibliographic search was conducted in the Pubmed database for each clinical indication. Subsequently, the evidence available was classified according to the criteria published by SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)¹², and also used by NICE (National Institute for Health and Care Excellence) for intervention studies. The levels of evidence of the CEBM (Centre for Evidence-based Medicine, Oxford)¹³ were also used as the other criterion of reference. This evaluation of the evidence available was conducted at two time-points: the year of application (2010) and the year of study completion (2015), with the objective to assess any potential changes or improvements over time. Finally, in order to put into operation and sum up in a simpler way all these levels of evidence, these were grouped secondarily into two categories: good or acceptable level of evidence (at least one clinical trial) and low level of evidence (the rest of designs); these synthesis strategy was also used by other authors^{1,14-15}.

Existence of clinical trials. The International ClinicalTrials.gov Registry was consulted in order to find any on-going clinical trials about the use of the medication for the indication requested¹⁶.

Variations in Product Specifications. In order to evaluate if the off-label uses were finally authorized, there has been a review during these 5 follow-up years of the product specifications¹⁷ of the medications involved, as well as a periodical review of the Monthly Newsletter by the AEMPS¹⁸.

Consistently with the study objectives, there was a descriptive analysis of all the variables collected. The project received a positive decision by the Ethics Committee.

Results

During 2010, there were 190 applications for off-label use of drugs, involving 44 medications and up to 82 different clinical indications.

The clinical unit with the highest number of applications was Pulmonology (32%), followed by Paediatrics (22%), Dermatology (10.5%) and Haematology (7.3%). The pharmacological group more requested for off-label use was L (antineoplastic agents and immunomodulators), not only in terms of number of drugs (n=28, 63%), but also and mostly in terms of the number of different indications (n=60, 73.2%) and applications (n=131, 69%). The rest of the ATC groups contributed to a lower number of applications and lower variety of medications (Table 1). The medication with the highest number of individual requests was tacrolimus, followed by mycophenolate, colistimethate and everolimus.

The majority of medications were relatively recent, and had received authorization after the year 2000 in 66% of cases (n=29).

The number of off-label indications for each drug ranged from one single condition (n=27, 61.3% of medications) up to ten different indications for the same medication, such as happened with mycophenolate (Table 2). On the other hand, there were also clinical conditions for which more than one off-label use was required (Table 3); however, this was only one in the majority of cases (64.6%).

Evaluation of the Level of Evidence

At the time of application, over half (n=43, 52.4%) of off-label uses were supported by at least one clinical trial, or what could be considered a good level of evidence (levels 1⁺⁺, 1⁺ and 1; according to the SIGN-NICE scale). However, the level of evidence was low in 47.6% of cases, and a

Table 1. Profile of drugs requested for off-label use (not included in their product specifications)

Therapeutic subgroup (No. of applications, %)	Drug (No. of applications)
L04-Immunosuppressants (87, 45.8%)	Tacrolimus (30), mycophenolate (27), sirolimus (8), adalimumab (5), ustekinumab (3), abatacept (2), basiliximab (2), etanercept (2), infliximab (2), lenalidomide (2), methotrexate (1), tocilizumab (2), anakinra (1)
L01-Antineoplastic agents (44, 23.1%)	Everolimus (15), rituximab (8), bevacizumab (5), topotecan (3), sorafenib (2), sunitinib (2), alemtuzumab (1), bortezomib (1), liposomal cytarabine (1), irinotecan-bevacizumab (1), nilotinib (1), pazopanib (1), pemetrexed (1), paclitaxel (1), temozolamide (1)
J01-Antibacterial agents for systemic use (18, 9.5%)	Colistimethate sodium (16), tobramycin (2)
C02-Antihypertensive agents (10, 5.2%)	Bosentan (10)
G03-Sex hormones and modulators of the genital system (10, 5.2%)	Chorionic gonadotropin (10)
G04-Urological preparations (10, 5.2%)	Finasteride (6), sildenafil (4)
J05-Antivirals for systemic use (4, 2.1%)	Cidofovir (1), raltegravir (1), tenofovir (1), valganciclovir (1)
M05-Bone diseases (2, 1%)	Pamidronate (2)
A11-Vitamins (1, 0.5%)	Calcitriol (1)
C03-Diuretics (1, 0.5%)	Tolvaptan (1)
H01- Hypothalamic and Pituitary Hormones (1, 0.5%)	Somatropin (1)
M03- Muscle relaxants (1, 0.5%)	Botulinum toxin (1)
V03-Rest of therapeutic groups (1, 0.5%)	Deferasirox (1)

Table 2. Medications with more than one off-label indication

Different indications (No. of applications, %)	Medication requested
Two (9, 20.4%)	Colistimethate, etanercept, finasteride, infliximab, lenalidomide, pamidronate, sildenafil, sunitinib, tocilizumab
Three (3, 6.8%)	Bevacizumab, bosentan, sirolimus
Four (3, 6.8%)	Adalimumab, everolimus, tacrolimus
Six (1, 2.3%)	Rituximab
Ten (1, 2.3%)	Mycophenolate

Table 3. Clinical indications with applications for more than one different off-label use

Clinical Indication	Medications requested
Graft-against-host Disease	Basiliximab, etanercept, infliximab
Lung transplant	Everolimus, mycophenolate, tacrolimus
Hidradenitis	Etanercept, finasteride
Fontan Procedure (paediatric)	Bosentan, sildenafil
Nephrotic Syndrome (paediatric)	Tacrolimus, mycophenolate
Glioblastoma	Bevacizumab, bevacizumab-irinotecan
Atopic Dermatitis	Topotecan, ustekinumab
HIV Infection (paediatric)	Raltegravir, tenofovir
Pulmonary Hypertension (paediatric)	Bosentan, sildenafil
Systemic Erythematosus Lupus	Rituximab, tacrolimus
Bronchiectasis	Colistimethate, tobramycin (inhaled)
Juvenile Idiopathic Arthritis	Adalimumab, methotrexate

great part of the information available was only about cases and series of cases (Table 4). The most usual situation was for indications supported by low-quality clinical trials (for example, basiliximab in graft-against-host disease, or rituximab in Sjögren's Syndrome). A very representative example of studies published with very good methodological quality was those for methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. And on the other hand, with practically no previous information available, there were applications for nilotinib for acute lymphoid leukemia, and sirolimus for pulmonary arteriove-

nous fistula, both for paediatric patients; or topotecan and ustekinumab for refractory atopic dermatitis in adult patients.

After assessing the evidence 5 years after the application, two thirds of the off-label uses have not incorporated studies with better quality (n=56, 68.3%). However, 26 of these uses (31.7%) had an improvement in their level of evidence (Table 4); four indications stand out because they acquired level 1++ (such as everolimus for liver transplant, or rituximab for mantle cell lymphoma).

Table 4. Level of evidence of off-label uses at their time of request (2010) and changes (new levels achieved) after 5 years (2015)

Level of Evidence NICE ^a / CEBM ^b	Year of request (2010) Number, (Percentage)	Changes in 5 years Number, (Percentage)
1 ⁺⁺ / 1a	3 (3.65%)	0 (0.0%)
1 ⁺⁺ / 1b	3 (3.65%)	4 (4.87%)
1 ⁺ / 1b	12 (14.63%)	6 (7.31%)
1 ⁻ / 2b	25 (30.48%)	8 (9.75%)
2 ⁺ / 2b	1 (1.21%)	0 (0.0%)
2 ⁻ / 2b	3 (3.65%)	3 (3.65%)
3 / 4	22 (26.83%)	5 (6.09%)
4 / 5	0 (0.0%)	0 (0.0%)
None ^d	13 (15.85%)	Not applicable
No changes at 5 years	Not applicable	56 (68.3%)
Total	82	82

^aSIGN-NICE levels of evidence for intervention studies: 1⁺⁺(high-quality meta-analysis, systematic reviews of randomized clinical trials –RCT, or RCT with very low risk of bias); 1⁺ (the same as 1⁺⁺ with low risk of bias); 1 (the same as 1⁺⁺ with high risk of bias); 2⁺⁺(systematic high-quality reviews of studies of cohorts or control-cases, or high-quality cohorts or control-cases, with very low risk of confusion, bias or hazard, and high likelihood of casual relationship); 2⁺ (studies of cohorts or control-cases well conducted, with low risk of confusion, bias or hazard, and a moderate likelihood of casual relationship); 2 (cohorts or control-cases with high risk of bias); 3 (non-analytical studies; cases and series of cases); 4 (expert opinion).

^bCEBM, Oxford: 1a (systematic review of RCT, with homogeneity; comparable results and in the same direction); 1b (individual RCT); 1c (efficacy demonstrated by clinical practice and not by experimentation); 2a (systematic review of cohort studies, with homogeneity); 2b (individual study of cohorts and low-quality RCT); 2c (research of health outcomes); 3a (systematic review of control-cases, with homogeneity); 3b (individual control-cases); 4 (series of cases and studies of low-quality cohorts and control-cases); 5 (opinion by experts).

^cNumber of applications that achieve at 5 years the specific level of evidence stated (starting from lower levels in 2010)

^dNo evidence found, including series of cases published in indexed journals.

Focusing on the most requested medications, tacrolimus and mycophenolate, very different levels of evidence were found according to the indication for which they were prescribed (Table 5). There was a very good level of evidence for tacrolimus when used for lung transplant, but this was not the case for its use in systemic lupus erythematosus (SLE). In the case of mycophenolate, there was high evidence for its use in lupus nephritis (1⁺⁺), and very low for interstitial pneumonitis in children.

Existence of Clinical Trials

For 33% of the indications, no study was found in the International ClinicalTrials.gov Registry; but registered and ongoing clinical trials have been found for the rest of off-label uses. There were usually from 2 to 4 studies, except for some exceptional cases where around 25-30 clinical trials have been detected. Some examples of the latter were the use of bevacizumab for ovarian cancer and glioblastoma, lenalidomide for myelodysplastic syndrome, or rituximab for mantle cell lymphoma.

Variations in Product Specifications

Eleven per cent (n=9 11%) of off-label uses have been authorized as new indications (Table 6), and this extension has been included in the product specifications. These nine indications presented a good level of evidence at the time of application for the requested indication, except for the cases of sildenafil and raltegravir, which reached this level subsequently.

Discussion

It is interesting to conduct research on the use of medications, particularly of some groups such as biologics, and even more when these are used in conditions or indications not appearing in their product specifications, and sometimes in a manner not well supported. On the other hand, through this type of studies we can learn about and get closer to innovative therapeutic approaches, arising from the need to offer some treatment to patients with diseases that have limited alternative options, and often low prevalence. To assess the level of scientific evidence for these uses, contributing with a follow-up of research activity, and to analyze the final inclusion or not of the new indication in the product specifications, represents an innovative approach.

In agreement with other authors, we consider that this type of studies can become a tool for clear identification of multiple and future research initiatives, essentially focused on those off-label uses with limited scientific support¹⁹. Regarding limitations, we think that the outcomes of this study might not be generalizable, mostly because this is a procedure with great variability, not only inherent to medical decisions, but also attributable to the differences existing between centres and their different level of complexity. However, we consider that these can represent a good reflection of what happens in the hospital setting. On the other hand, we have no data on efficacy, toxicity or costs, because these were not the main objectives of the study, and mostly because there was no clinical follow-up report at the cut-off year for the study. It seems complicated to conduct an optimal traceability of the outcomes of the use of off-label medications, and in most publications there is little or incomplete information. It would be desirable to have good information available on clinical follow-up, and to include this aspect in subsequent studies. The volume of applications for off-label use during one year in this centre can be considered important and superior to that detected in other studies^{9,15,20,21}. Even so, it is likely that figures were underestimated if some professionals were not aware of the off-label nature of some prescriptions and did not present the relevant application, maybe because this was already part of their usual clinical practice, or also because this period was still very close to the administrative changes enforced by the RD 1015/2009.

The high use of immunosuppressants is probably associated with the wide range of diseases with an autoimmune basis in common, leading to their request for different dermatological and ophthalmological indications, as well as for vasculitis, sarcoidosis or SLE, among others. In the case of lupus, different biologic drugs have been used off-label; however, none of them has demonstrated efficacy in good-quality clinical trials. This can be partly understood by the difficulty represented by the heterogeneous nature of its clinical presentation²². In our opinion, the reason to prescribe some of these medications in non-authorized indications can be associated with an assumed class effect, or by extension to indications associated in their physiological basis, or even for processes that have some symptoms in common. The medication with the highest number of applications was precisely the immunosuppressant tacrolimus, basically in terms of its use for preventing rejection in lung transplant, an indication for which the *Hospital Reina Sofia* is a centre of reference.

Table 5. Detailed levels of evidence for each indication of the two medications with the highest number of applications (tacrolimus and mycophenolate)

Medication – Indication	NICE / CEBM (2010)	NICE / CEBM (2015)
Tacrolimus – Systemic Lupus Erythematosus	3 / 4	1- / 2b
Tacrolimus – Membranous Nephropathy	1- / 2b	n/c
Tacrolimus – Nephrotic Syndrome	1- / 2b	1+ / 1b
Tacrolimus – Lung transplant	1** / 1b	n/c
Mycophenolate – Lupus Nephritis	1** / 1a	n/c
Mycophenolate – Interstitial Pneumonitis	3 / 4	2- / 2b
Mycophenolate – Interstitial Pneumonitis (children)	- / -	- / -
Mycophenolate – Nephrotic Syndrome (children)	1- / 2b	n/c
Mycophenolate – Lung transplant	1+ / 1b	n/c
Mycophenolate – Lung transplant (children)	3 / 4	n/c
Mycophenolate – Demyelinating Polyneuropathy	3 / 4	n/c
Mycophenolate – Glomerulonephritis ANCA+	1- / 2b	n/c
Mycophenolate – Vasculitis	1- / 2b	1+ / 1b
Mycophenolate – Vasculitis (children)	3 / 4	n/c

n/c: no changes.

(-): no published data available.

Table 6. Off-label uses subsequently authorized as new indications

Medication	Extended indication (year)
Bevacizumab	Epithelial Ovarian Cancer (2011)
Deferasirox	Iron overload in >10-year-old children with thalassemia ^a (2012)
Everolimus ^b	Prophylaxis for rejection in liver transplant (2012)
Lenalidomide	Myelodysplastic Syndromes (2013)
Methotrexate	Juvenile Idiopathic Arthritis (2011)
Raltegravir	HIV Infection in children (2012)
Sildenafil	Pulmonary Artery Hypertension in paediatric patients (2011)
Sorafenib	Differentiated Thyroid Carcinoma (2014)
Tenofovir	HIV Infection in children (2012)

^aThalassemia syndromes not transfusion-dependent.

^bRegarding the presentation at no-high doses (everolimus 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 mg).

The off-label use of antineoplastic drugs can be understood if it is taken into account that Oncohaematology is one of the areas with higher therapeutic needs. There are published data estimating that the third part of oncological patients will receive at least one off-label antineoplastic treatment, and that 27% of these are prescribed for indications different to those approved²³. This profile, with a special prominence by immunosuppressants and biologic therapy, is similar to the one in recent publications^{20,21}, but very different to the one found in the first studies conducted on off-label uses, where the therapeutic groups for cardiovascular and nervous systems (mostly gabapentin and amitriptyline) were the most associated with these prescriptions¹; however, it should be taken into account that these initial studies were conducted with prescriptions by GPs in the community, and not by specialists within the hospital setting.

When drugs are compared individually and not by groups, it is evident that there is a very wide variability in this type of prescriptions. In fact, the most requested medications in our study were tacrolimus, mycophenolate, colistimethate and everolimus, while in a relevant study conducted in various centres, the most widely used drugs were rituximab, botulinum toxin, omalizumab and anakinra⁹. And there are more differences, because in some cases there is not even coincidence in the indications for the same medication; for example in the case of tacrolimus (requested for chronic urticaria in this Catalan study⁹, and for lung transplant, SLE and membranous nephropathy in the *Reina Sofía*), or ustekinumab (for Crohn's Disease and

refractory atopic dermatitis, respectively). There are more recent data from a wide series covering a 5-year period, where the most requested drugs were rituximab and bevacizumab²⁴.

In any case, it is important to point out that many of these drugs have been recently marketed, and they are sophisticated, expensive, and present a higher complexity of use. This requires a careful evaluation of the benefit/risk/cost balance, particularly for new biologics²⁵.

Regarding the scientific support for all these indications, there was a low level of evidence in almost half of the cases (47.6%), and these figures were not very different to those of similar studies (51.8%)⁹. It is true that there is no complete homogeneity at the time of classifying the levels of evidence into high and low; in our case, in agreement with other publications^{1,14,15}, it was simplified by defining as good or acceptable level of evidence any use that had at least one clinical trial at the time of application. According to a Canadian study conducted at Primary Care level, apparently those physicians with training oriented by evidence-based medicine are less likely to prescribe off-label¹⁴. But it is quite questionable that this outcome can be extrapolated to the hospital setting, where clinical scenarios and, most of all, therapeutic requirements are completely different.

It seemed to us that learning about the changes in evidence levels, and any potential improvements in the support for these indications over time, would be an indirect way to assess the scientific activity in these areas, which occurred in approximately the third part of off-label uses. At the same time,

looking for clinical trial set-up could also show some research dynamism, which was confirmed in 67% of uses, with the highest number of clinical trials registered in oncological diseases such as ovarian cancer, glioblastoma, mantle cell lymphoma, and melanoma.

Finally, the extension of the use as new indication only occurred in 11% of cases. This might seem a low proportion, but there is no other study that has explored this aspect in order to compare it. We could interpret the authorization of these variations in the product specifications as the finalization of a process where evidence has been summing up in order to confirm said use. In fact, there is a very good correlation between the indications approved and the high levels of evidence that these uses had at the time of application. However, there are off-label uses supported by good-quality studies that have not achieved an extended indication (for example, mycophenolate for lupus nephritis, tacrolimus for lung transplant, and botulinum toxin for achalasia). This fact could be associated with certain dissociation between the methodological quality of the studies and certain questionable or non-conclusive efficacy outcomes, but also with another series of factors, including the requirements by healthcare authorities in order to authorize the new indication, or the lack of interest by pharmaceutical companies to request it.

Given their frequency and importance, off-label uses are a major area of clinical practice, where the gaps in evidence should lead to a higher reflection about a series of signals like: recent drugs, new off-label uses, medications with major adverse reactions, and high-cost medications²⁶. And their use should be guided using the principles and support of evidence-based medicine²⁷. However, a series of advantages derived of these uses could be acknowledged, such as the innovative nature in clinical practice, the access to therapies with emerging evidence, and the likelihood to treat certain orphan diseases²⁸. In this sense, according to the Declaration of Helsinki, the need to treat will prevail, and "the physician, with the informed consent by the patient, can be allowed to use non-confirmed interventions if, according to their judgment, these will offer some hope of saving the patient's life, restore their health, or alleviate their suffering"²⁹.

Bibliography

- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among Office-based Physicians. *Arch Int Med.* 2006;166:1021-6.
- American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3206-8.
- Martin-Latry K, Ricard C, Verdoux H. A one-day survey of characteristics of off-label hospital prescription of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2007;40(3):116-20.
- Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Drug prescriptions study in the outpatient setting: assessment of off-label uses in children. *Aten Primaria.* 2015;47(6):344-50.
- Lass J, Käär R, Jögi K, Varendi H, Metsvanh T, Lutsar I. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:1263-71.
- 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.
- Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ. BIOBADASER 2.0 Study Group. Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:85-92.
- Melis M, Cupelli A, Sottosanti L, Buccellato E, Biagi C, Vaccheri A, et al. Off-label use of nicardipine as tocolytic and acute pulmonary oedema: a post-marketing analysis of adverse drug reaction reports in EudraVigilance. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2015. doi:10.1002/pds.3782. Epub 2015 Apr 2.
- Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(11):1385-93.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE nº 174, de 20 de Julio de 2009. Sec. I. P. 60904. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
- Avendaño C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin (Barc).* 2009;133(11):425-6.
- SIGN Grading System 1999-2012. Levels of Evidence. SIGN's methodology. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html>
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009) Levels of evidence. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Egualte T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblin R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):781-8.
- Martín González A, Abajo Del Álamo C, Catalá Pindado MA, Godoy Díez M. Quality of off-label prescriptions in advanced oncologic diseases. *Med Clin (Barc).* 2015 Aug 21;145(4):178-9. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.020. Epub 2014 Nov 26.
- U.S. National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Boletines Mensuales de la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>
- Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy.* 2008;28(12):1443-52.
- Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torelló-Iserte J, et al. Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. *Rev Calid Asist.* 2013;28(1):12-8.
- Danés I, Alerany C, Ferrer A, Vallano A. Utilización hospitalaria de medicamentos en condiciones diferentes a las aprobadas en la ficha técnica. *Med Clin* 2014;143(7):3279.
- Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, Doria A. In/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus. *BMC Med.* 2014;12:30.
- Joergler M, Schaefer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(6):719-25.

24. Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Alvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, del Río García J. Off-label prescription of drugs at hospital. *Farm Hosp*. 2016;40(2):63-78.
25. Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med*. 2009;150(5):344-7.
26. 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.
27. Skledar SJ, Corman SL, Smitherman T. Addressing innovative off-label medication use at an academic medical center. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(6):469-77.
28. Stafford RS. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1427-9.
29. Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil. Octubre 2013.
30. Resolución SA 0081/15 de 13 de abril de 2015 sobre Instrumentos y procedimientos para una más adecuada, eficiente y homogénea selección y utilización de los medicamentos en el ámbito de la prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Servicio Andaluz de Salud.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El documento oficial de información de un medicamento es su ficha técnica, elaborada por la compañía farmacéutica que lo comercializa, una vez ha sido evaluada y aprobada por las Autoridades Sanitarias. Este documento constituye la base de información, destinada a los profesionales de la salud, sobre cómo usar de forma eficaz y segura el medicamento. El principal sustento de esta autorización sanitaria se basa en la valoración de los datos aportados por los ensayos clínicos para una o varias indicaciones terapéuticas, por lo que el uso de fármacos bajo las condiciones que se describen en la ficha técnica cuenta con el aval de que su eficacia y seguridad han sido evaluados científicamente. Sin embargo, esto no puede garantizarse cuando se prescribe fuera de lo contemplado en dicho documento.

El uso de medicamentos en indicaciones diferentes a las reflejadas en la ficha técnica constituye una práctica no infrecuente, tanto a nivel ambulatorio¹, como sobre todo a nivel hospitalario, especialmente en áreas como oncología² y psiquiatría³. Estas prescripciones fuera de ficha técnica (FFT), denominadas off-label en la literatura internacional, incluyen también las realizadas en grupos poblacionales diferentes a los contemplados en la ficha técnica, como fundamentalmente son los niños^{4,5}. Son varias las razones que pueden justificar estos usos off-label: la existencia de lagunas terapéuticas, la pujanza investigadora de determinadas áreas y, por otro lado, la falta de interés de algunas compañías en ampliar las indicaciones terapéuticas, sobre todo si se trata de medicamentos antiguos con escaso margen comercial.

Esta práctica puede entrañar beneficios, pero también riesgos; de hecho, se han publicado estudios que reflejan una mayor tasa de reacciones adversas cuando los medicamentos se usan off-label^{6,8}. Además, no siempre el empleo de medicamentos en indicaciones no autorizadas se encuentra avalado por un buen nivel de evidencia^{1,9}, lo que obliga a una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo de los tratamientos.

Con la entrada en vigor del Real Decreto 1015/2009¹⁰ por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, se delimitan por primera vez en España tres situaciones: el *uso compasivo de medicamentos en investigación*, el *uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas* y el *acceso a medicamentos no autorizados en España*. Con esta regulación se aclara la situación previa de solapamiento de solicitudes y se agiliza la gestión con una ordenación de los procedimientos específicos, estableciéndose que el empleo de un medicamento autorizado en condiciones diferentes de las autorizadas cae dentro de la esfera de la práctica clínica, sin necesitar a partir de este Real Decreto de ninguna autorización caso por caso por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)¹¹. Previo a la publicación del citado Real Decreto se asimilaba el procedimiento para medicamentos en investigación y medicamentos ya autorizados, lo que generaba confusión en los profesionales sanitarios. Es importante recordar que con esta nueva legislación el médico responsable debe justificar en la historia clínica el uso FFT, respetar la autonomía del paciente solicitando el consentimiento informado y tener en cuenta las restricciones que estuviesen ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento, así como la notificación de sospechas de reacciones adversas¹⁰.

Aunque teóricamente excepcionales, los usos off-label son frecuentes en muchos centros hospitalarios, y es también un hecho innegable que en determinadas áreas médicas se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas a un ritmo muy superior al de los cambios en la autorización de los medicamentos, por lo que nos propusimos el presente estudio con el objetivo de describir la magnitud y perfil de usos FFT en un hospital de tercer nivel, analizar el nivel de evidencia científica en el que se sustentan dichas indicaciones, valorar la ac-

tividad investigadora, y determinar los usos que finalmente se autorizan como nuevas indicaciones transcurridos cinco años desde la solicitud.

Métodos

Estudio transversal en el que se incluyeron todas las solicitudes de usos FFT realizadas durante el año 2010 en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. La fuente de datos fue el registro de solicitudes de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica recibidas en el servicio de Farmacia.

La tramitación y valoración de las solicitudes de los usos FFT se realizaba por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) del hospital. Existía un listado con los usos off-label ya previamente valorados y aprobados, de modo que si una solicitud estaba incluida en dicho listado, se autorizaba automáticamente. Si la solicitud no estaba incluida o era nueva, el médico solicitante debía acompañar el informe clínico justificativo con apoyo bibliográfico para ser todo ello evaluado por una SubCFT, que remitía el informe de evaluación a Dirección para aprobar o no el uso y, finalmente, a la siguiente reunión ordinaria de la CFT para su valoración definitiva. En caso de informe favorable, la indicación pasaba a engrosar el listado positivo. En el inicio del periodo de estudio el listado incluía 208 usos. Por otro lado, estaba establecido que la CFT podía requerir, cuando lo considerara oportuno, un seguimiento de los resultados clínicos y/o efectos adversos de usos FFT. Todo el procedimiento había sido difundido a los profesionales a través de la intranet del hospital junto con las recomendaciones indicadas en el RD 1015/2009.

Para cada solicitud se recogieron: área clínica, medicamento, año de autorización, grupo y subgrupo farmacológico según clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), indicación o indicaciones FFT, nivel de evidencia para cada solicitud, ensayos clínicos en marcha para la indicación concreta, y variaciones en las fichas técnicas transcurridos cinco años.

Valoración del Nivel de Evidencia. Para cada una de las indicaciones clínicas se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed. Posteriormente, la evidencia disponible fue clasificada en distintos niveles en función de los criterios publicados por SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)¹², utilizados también por el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) para estudios de intervención. Asimismo se aplicaron los niveles de evidencia del CEBM (Centre for Evidence-based Medicine, Oxford)¹³, el otro criterio de referencia. Esta evaluación de la evidencia disponible se ha hecho en dos puntos cronológicos: año de la solicitud (2010) y año de finalización del estudio (2015), con el objetivo de valorar posibles cambios o mejoras a lo largo del tiempo. Finalmente, para operativizar y resumir de una forma más sencilla todos estos niveles de evidencia, secundariamente fueron agrupados en dos categorías: buen o aceptable nivel de evidencia (al menos un ensayo clínico) y bajo nivel de evidencia (resto de los diseños), estrategia de síntesis también empleada por otros autores^{1,14-15}.

Existencia de ensayos clínicos. Para conocer si había ensayos clínicos en marcha sobre el uso del medicamento en la indicación solicitada se consultó el registro internacional ClinicalTrials.gov¹⁶.

Variaciones en ficha técnica. Para evaluar si los usos off-label finalmente eran autorizados se han venido consultando durante los 5 años de seguimiento las fichas técnicas¹⁷ de los medicamentos implicados, además de revisar periódicamente el Boletín Mensual de la AEMPS¹⁸.

De forma coherente con los objetivos del estudio, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. El proyecto contó con dictamen positivo del Comité Ético.

Resultados

Durante 2010 hubo un total de 190 solicitudes de usos de fármacos fuera de ficha técnica, que implicaron a un total de 44 medicamentos y hasta 82 indicaciones clínicas diferentes.

El servicio clínico que mayor número de peticiones realizó fue Neumología (32%), seguido de Pediatría (22%), Dermatología (10-5%) y Hematología (7,3%). El grupo farmacológico más solicitado como off-label fue el L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores), no sólo en cuanto al número de fármacos (n=28, 63%), sino también y principalmente en cuanto al número de indicaciones distintas (n=60, 73,2%) y de solicitudes (n=131, 69%). El resto de los grupos ATC contribuyó con menor proporción de solicitudes y menor variedad de medicamentos (Tabla 1). El medicamento que individualmente tuvo mayor número de solicitudes fue tacrolimus, seguido de micofenolato, colistimetato y everolimus.

La mayor parte de los medicamentos eran relativamente recientes, habiendo obtenido la autorización de comercialización posteriormente al año 2000 en el 66% de los casos (n=29).

El número de indicaciones fuera de ficha técnica para cada fármaco pudo oscilar desde una única patología (n=27, 61,3% de los medicamentos) hasta diez indicaciones distintas para el mismo medicamento, como ocurrió con micofenolato (Tabla 2). Por otro lado, también hubo cuadros clínicos para los que se solicitó más de un uso off-label (Tabla 3), si bien en la mayor parte de los casos (64,6%) sólo fue uno.

Valoración del Nivel de Evidencia

En el momento de la solicitud, algo más de la mitad (n=43, 52,4%) de los usos off-label se apoyaba en al menos un ensayo clínico, o lo que podría considerarse un buen nivel de evidencia (niveles 1⁺⁺, 1⁺ y 1; según la escala SIGN-NICE). Sin embargo, en un 47,6% de los mismos el nivel de evidencia era bajo, y gran parte de la información disponible era única-

mente sobre casos y series de casos (Tabla 4). La situación más común fue la de indicaciones sustentadas por ensayos clínicos de baja calidad (por ejemplo, basiliximab en enfermedad injerto contra huésped o rituximab en síndrome de Sjögren). Un ejemplo muy representativo de estudios publicados con muy buena calidad metodológica fueron los de metotrexato para la artritis idiopática juvenil. Y en el polo opuesto, con prácticamente ninguna información previa disponible, se encontraban solicitudes como nilotinib para leucemia linfocítica aguda y sirolimus para fistula arteriovenosa pulmonar, ambos en pacientes pediátricos; o como topotecán y ustekinumab para dermatitis atópica refractaria en pacientes adultos. Revisada la evidencia 5 años después de la solicitud, las dos terceras partes de los usos off-label no han incorporado estudios de mejor calidad (n=56, 68,3%). No obstante, hubo 26 de estos usos (31,7%) que han mejorado su nivel de evidencia (Tabla 4), destacando cuatro indicaciones que pasaron a tener un nivel 1⁺⁺ (como everolimus para trasplante hepático, o rituximab para linfoma de células del manto).

Centrándonos en los medicamentos más solicitados, tacrolimus y micofenolato, se encontraron niveles de evidencia muy diferentes según la indicación para la que se prescribieron (Tabla 5). Para tacrolimus hubo muy buen nivel de evidencia cuando se trataba de su empleo en trasplante pulmonar, pero no fue así para su uso en lupus eritematoso sistémico (LES). En el caso de micofenolato, fue elevada para su utilización en nefritis lúpica (1⁺⁺) y muy escasa o nula para neumonitis intersticial en niños.

Existencia de ensayos clínicos

En el 33% de las indicaciones no se encontró ningún estudio en el registro internacional ClinicalTrials.gov. En el resto de usos off-label se han encontrado ensayos clínicos registrados y en marcha. Habitualmente entre 2-4 estudios, salvo para algunos casos excepcionales en los que se han podido detectar alrededor de 25-30 ensayos clínicos; ejemplos de esto

Tabla 1. Perfil de fármacos solicitados en los usos off-label (fuera de ficha técnica)

Subgrupo terapéutico (n° de solicitudes, %)	Fármacos (n° de solicitudes)
L04-Agents inmunosupresores (87, 45,8%)	Tacrolimus (30), micofenolato (27), sirolimus (8), adalimumab (5), ustekinumab (3), abatacept (2), basiliximab (2), etanercept (2), infliximab (2), lenalidomida (2), metotrexato (1), tocilizumab (2), anakinra (1)
L01-Agents antineoplásicos (44, 23,1%)	Everolimus (15), rituximab (8), bevacizumab (5), topotecán (3), sorafenib (2), sunitinib (2), alemtuzumab (1), bortezomib (1), citarabina liposomal (1), irinotecán-bevacizumab (1), nilotinib (1), pazopanib (1), pemetrexed (1), paclitaxel (1), temozolamida (1)
J01-Antibacterianos para uso sistémico (18, 9,5%)	Colistimetato de sodio (16), tobramicina (2)
C02-Antihipertensivos (10, 5,2%)	Bosentan (10)
G03-Hr. Sexuales y moduladores genitales (10, 5,2 %)	Gonadotropina coriónica (10)
G04-Preparados urológicos (10, 5,2%)	Finasterida (6), sildenafil (4)
J05-Antivirales de uso sistémico (4, 2,1%)	Cidofovir (1), raltegravir (1), tenofovir (1), valganciclovir (1)
M05-Enfermedades óseas (2, 1%)	Pamidronato (2)
A11-Vitaminas (1, 0,5%)	Calcitriol (1)
C03-Diuréticos (1, 0,5%)	Tolvaptán (1)
H01- Hr. hipotálamicas e hipofisarias (1, 0,5%)	Somatropina (1)
M03-Relajantes musculares (1, 0,5%)	Toxina botulínica (1)
V03-Resto de grupos terapéuticos (1, 0,5%)	Deferasirox (1)

Tabla 2. Medicamentos con más de una indicación off-label

Indicaciones distintas (n° solicitudes, %)	Medicamento solicitado
Dos (9, 20,4%)	Colistimetato, etanercept, finasterida, infliximab, lenalidomida, pamidronato, sildenafil, sunitinib, tocilizumab
Tres (3, 6,8%)	Bevacizumab, bosentan, sirolimus
Cuatro (3, 6,8%)	Adalimumab, everolimus, tacrolimus
Seis (1, 2,3%)	Rituximab
Diez (1, 2,3%)	Micofenolato

Tabla 3. Indicaciones clínicas con solicitudes de más de un uso off-label diferente

Indicación clínica	Medicamentos solicitados
Enfermedad injerto contra huésped	Basiliximab, etanercept, infliximab
Trasplante de pulmón	Everolimus, micofenolato, tacrolimus
Hidrosadenitis	Etanercept, finasterida
Cirugía de Fontán (pediátrico)	Bosentan, sildenafilo
Síndrome Nefrótico (pediátrico)	Tacrolimus, micofenolato
Glioblastoma	Bevacizumab, bevacizumab-irinotecán
Dermatitis atópica	Topotecán, ustekinumab
Infección por VIH (pediátrico)	Raltegravir, tenofovir
Hipertensión pulmonar (pediátrico)	Bosentan, sildenafilo
Lupus eritematoso sistémico	Rituximab, tacrolimus
Bronquiectasias	Colistimetato, tobramicina (vía inhalada)
Artritis idiopática juvenil	Adalimumab, metotrexato

Tabla 4. Nivel de evidencia de los usos off-label en el momento de su solicitud (2010) y cambios (nuevos niveles alcanzados) tras 5 años (2015)

Nivel de Evidencia NICE ^a / CEBM ^b	Año de la solicitud (2010) N, (Porcentaje)	Cambios en 5 años Nc, (Porcentaje)
1 ⁺⁺ / 1a	3 (3,65%)	0 (0,0%)
1 ⁺⁺ / 1b	3 (3,65%)	4 (4,87%)
1 ⁺ / 1b	12 (14,63%)	6 (7,31%)
1 / 2b	25 (30,48%)	8 (9,75%)
2 ⁺ / 2b	1 (1,21%)	0 (0,0%)
2 / 2b	3 (3,65%)	3 (3,65%)
3 / 4	22 (26,83%)	5 (6,09%)
4 / 5	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ninguna ^d	13 (15,85%)	No aplica
Sin cambio en 5 años	No aplica	56 (68,3%)
Total	82	82

^aSIGN-NICE niveles de evidencia para estudios de intervención: 1⁺⁺ (metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados -ECA-, o ECA con muy bajo riesgo de sesgos); 1⁺ (igual que 1⁺⁺ con bajo riesgo de sesgos); 1 (igual que 1⁺⁺ con alto riesgo de sesgos); 2⁺⁺ (revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o cohortes o casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal); 2⁺ (estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de relación causal); 2 (cohortes o casos-controles con alto riesgo de sesgo); 3 (estudios no analíticos: casos y series de casos); 4 (opinión de expertos)

^bCEBM, Oxford: 1a (revisión sistemática de ECA, con homogeneidad: resultados comparables y en la misma dirección); 1b (ECA individual); 1c (eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación); 2a (revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad); 2b (estudio de cohortes individual y ECA de baja calidad); 2c (investigación de resultados en salud); 3a (revisión sistemática de casos-controles, con homogeneidad); 3b (casos-controles individuales); 4 (serie de casos y estudios de cohortes y casos-controles de baja calidad); 5 (opinión de expertos).

^cNúmero de solicitudes que alcanzan a los 5 años el nivel de evidencia concreto que se señala (partían de niveles inferiores en 2010)

^dNo se ha encontrado evidencia alguna, incluyendo series de casos publicadas en revistas indexadas

último fueron el uso de bevacizumab para cáncer ovárico y glioblastoma, lenalinomida para síndrome mielodisplásico, o rituximab para linfoma de células del manto.

Variaciones en ficha técnica

Se han autorizado como nuevas indicaciones el 11% de los usos off-label (Tabla 6), habiéndose reflejado dicha ampliación en la ficha técnica. Estas nueve indicaciones tenían un buen nivel de evidencia ya en el momento de la solicitud para la indicación solicitada, excepto en los casos de sildenafilo y raltegravir, que lo han alcanzado posteriormente.

Discusión

Investigar la utilización de medicamentos, especialmente de algunos grupos como los biológicos, es de interés, máxime si se emplean en condi-

ciones o indicaciones no recogidas en sus fichas técnicas y, en ocasiones, de manera no bien fundamentada. Por otro lado, a través de este tipo de estudios podemos conocer y aproximarnos a enfoques terapéuticos novedosos, que surgen de la necesidad de ofrecer a los pacientes algún tratamiento en caso de enfermedades con escasas alternativas, y a veces poco prevalentes. Valorar los niveles de evidencia científica de estos usos, aportando un seguimiento de la actividad investigadora, y analizar la inclusión o no finalmente de la nueva indicación en ficha técnica, suponen un enfoque novedoso.

De acuerdo con otros autores, opinamos que este tipo de estudios puede comportarse como claro identificador de múltiples y futuras iniciativas de investigación, centradas fundamentalmente en aquellos usos off-label con limitado sustento científico¹⁹.

En cuanto a las limitaciones, pensamos que los resultados del presente estudio pueden no ser generalizables, principalmente por tratarse de un procedimiento de una enorme variabilidad, la cual es inherente no sólo a

Tabla 5. Detalle de los Niveles de evidencia para cada indicación de los dos medicamentos con mayor nº de solicitudes (tacrolimus y micofenolato)

Medicamento – Indicación	NICE / CEBM (2010)	NICE / CEBM (2015)
Tacrolimus – Lupus Eritematoso Sistémico	3 / 4	1- / 2b
Tacrolimus – Nefropatía membranosa	1- / 2b	s.c.
Tacrolimus – Síndrome nefrótico	1- / 2b	1+ / 1b
Tacrolimus – Trasplante de pulmón	1** / 1b	s.c.
Micofenolato – Nefritis lúpica	1** / 1a	s.c.
Micofenolato – Neumonitis intersticial	3 / 4	2- / 2b
Micofenolato – Neumonitis intersticial (niños)	- / -	- / -
Micofenolato – Síndrome nefrótico (niños)	1- / 2b	s.c.
Micofenolato – Trasplante de pulmón	1+ / 1b	s.c.
Micofenolato – Trasplante de pulmón (niños)	3 / 4	s.c.
Micofenolato – Polineuropatía desmielinizante	3 / 4	s.c.
Micofenolato – Glomerulonefritis ANCA+	1- / 2b	s.c.
Micofenolato - Vasculitis	1- / 2b	1+ / 1b
Micofenolato – Vasculitis (niños)	3 / 4	s.c.

s.c.: sin cambios.

(-): sin datos disponibles publicados.

Tabla 6. Usos off-label autorizados posteriormente como nuevas indicaciones

Medicamento	Indicación ampliada (año)
Bevacizumab	Cáncer de ovario epitelial (2011)
Deferasirox	Sobrecarga férrica en niños >10 años con talasemia ^a (2012)
Everolimus ^b	Profilaxis de rechazo en trasplante hepático (2012)
Lenalidomida	Síndromes mielodisplásicos (2013)
Metotrexato	Artritis idiopática juvenil (2011)
Raltegravir	Infección por el VIH en niños (2012)
Sildenafil	Hipertensión arterial pulmonar en pacientes pediátricos (2011)
Sorafenib	Carcinoma diferenciado de tiroides (2014)
Tenofovir	Infección por el VIH en niños (2012)

^a Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.^b Referido a la presentación de dosis no elevadas (0.25, 0.5, 0.75, 1.0 mg de everolimus).

las propias decisiones médicas, sino atribuible también a las diferencias existentes entre centros y al distinto nivel de complejidad que éstos tengan. Sin embargo, opinamos que pueden suponer un buen reflejo de lo que ocurre en el entorno hospitalario. Por otro lado, no disponemos de datos de efectividad, de toxicidad, ni de costes, porque no fueron los objetivos principales del estudio y principalmente porque no se disponía de informe clínico de seguimiento en el año de corte del estudio. Parece complicado hacer una óptima trazabilidad de los resultados del uso de los medicamentos FFT, y en la mayor parte de publicaciones esta información es escasa o incompleta. Sería deseable poder disponer de una buena información de seguimiento clínico e incluir este aspecto en estudios posteriores. El volumen de solicitudes de usos FFT durante un año en este centro puede considerarse importante y superior al detectado en otros estudios^{9,15,20,21}. Aún así, es probable que las cifras estén infraestimadas si algunos profesionales no eran conocedores de la naturaleza off-label de ciertas prescripciones y no realizaban consecuentemente la solicitud, quizás por formar ya parte de práctica clínica habitual o también por tratarse de un periodo aún muy cercano a los cambios administrativos impuestos por el RD 1015/2009.

El elevado uso de los inmunosupresores está probablemente relacionado con el amplio abanico de enfermedades que tienen una base inmunitaria como denominador común, pudiendo ser solicitados para diferentes indicaciones dermatológicas, oftalmológicas, vasculitis, sarcoidosis, o LES,

entre otras. En el caso del lupus se han venido empleando diferentes fármacos biológicos de forma off-label, si bien ninguno de ellos ha logrado demostrar eficacia en ensayos clínicos de calidad, algo que parcialmente puede entenderse por la dificultad que entraña el carácter heterogéneo de su presentación clínica²². En nuestra opinión, el motivo para prescribir algunos de estos medicamentos en indicaciones no autorizadas puede estar relacionado con un presumible efecto de clase, o por extensión a indicaciones relacionadas en su base fisiopatológica, o incluso ante procesos que tienen en común algunos síntomas. El medicamento con mayor número de peticiones fue precisamente el inmunosupresor tacrolimus, fundamentalmente a expensas de su empleo en la profilaxis de rechazo de trasplante pulmonar, indicación para la que el Hospital Reina Sofía es centro de referencia.

El empleo off-label de los antineoplásicos puede entenderse teniendo en cuenta que el área de oncohematología es una de las que tiene mayores necesidades terapéuticas. Hay datos publicados que estiman que la tercera parte de los pacientes oncológicos reciben al menos un tratamiento off-label de antineoplásicos, y que el 27% de éstos se prescriben para indicaciones distintas de las aprobadas²³.

Este perfil, con especial protagonismo de inmunosupresores y terapia biológica, se asemeja al de publicaciones recientes^{20,21}, pero dista mucho del encontrado en los primeros estudios realizados sobre usos off-label, en los que los grupos terapéuticos de los sistemas cardiovascular y nervioso

(gabapentina y amitriptilina, fundamentalmente) fueron los más relacionados con estas prescripciones¹; si bien debe tenerse en cuenta que esos trabajos iniciales se realizaron sobre prescripciones de médicos generales a nivel comunitario, y no por especialistas dentro el entorno hospitalario. Cuando comparamos los fármacos individualmente, y no por grupos, es cuando se evidencia que la variabilidad en este tipo de prescripciones es muy amplia. De hecho, en nuestro trabajo los medicamentos más solicitados fueron tacrolimus, micofenolato, colistimetato y everolimus, mientras que en un relevante estudio realizado en varios centros los más empleados fueron rituximab, toxina botulínica, omalizumab y anakinra⁹. Y las diferencias van más allá, puesto que en algunos casos ni las indicaciones coinciden para el mismo medicamento, por ejemplo tacrolimus (solicitado para urticaria crónica en este estudio catalán⁹, y para trasplante pulmonar, LES, y nefropatía membranosa en Reina Sofía) o ustekinumab (para Enfermedad de Crohn y para dermatitis atópica refractaria, respectivamente). Más recientes son los datos aportados por una amplia serie que cubre un periodo de 5 años, en la que los más solicitados fueron rituximab y bevacizumab²⁴.

En cualquier caso, es importante señalar que muchos de estos fármacos son de reciente comercialización, sofisticados, caros, y de mayor complejidad de uso, lo que obliga a una evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo/coste, principalmente para los nuevos biológicos²⁵.

En cuanto al sustento científico de todas estas indicaciones, el nivel de evidencia fue bajo en casi la mitad de los casos (47,6%), cifras que no difieren mucho de las de trabajos similares (51,8%)⁹. Es cierto que no hay una homogeneidad total a la hora de categorizar los niveles de evidencia como elevado y bajo; en nuestro caso, de acuerdo con otras publicaciones^{14,15}, se simplificó como buen o aceptable nivel de evidencia todo aquel uso que contaba con al menos un ensayo clínico en el momento de la solicitud. Según un estudio canadiense realizado a nivel de atención primaria, parece ser que los médicos con formación orientada por la medicina basada en la evidencia es menos probable que prescriban off-label⁴. Pero es bastante discutible que este resultado se pueda extrapolar al ámbito hospitalario, en el que los escenarios clínicos y, sobre todo, los requerimientos terapéuticos son completamente diferentes.

Querer conocer los cambios en los niveles de evidencia y las posibles mejoras en el sustento de estas indicaciones a lo largo del tiempo nos parecía una forma indirecta de valorar la actividad científica en estas áreas, algo que ocurrió en aproximadamente la tercera parte de los usos off-label. Paralelamente, buscar la puesta en marcha de ensayos clínicos también podía reflejar cierto dinamismo investigador, algo que se constató en el 67% de los usos, habiéndose detectado el mayor número de ensayos registrados en enfermedades oncológicas como cáncer de ovario, glioblastoma, linfoma de células del manto y melanoma.

Finalmente, la ampliación del uso como nueva indicación sólo ocurrió en el 11% de los casos. Puede parecer un porcentaje bajo, pero no hay ningún estudio que haya explorado este aspecto con el que poder compararnos. Podríamos interpretar la autorización de estas variaciones en ficha técnica como la culminación de un proceso en el que se van sumando pruebas que refrendan dicho uso. De hecho, existe muy buena correlación entre las indicaciones aprobadas y los elevados niveles de evidencia que estos usos tuvieron en el momento de su solicitud. Sin embargo, hay usos off-label apoyados en estudios de buena calidad que no han visto ampliada la indicación (por ejemplo micofenolato para nefritis lúpica, tacrolimus para trasplante de pulmón y toxina botulínica para acalasia). Este hecho puede estar relacionado con cierta disociación entre la calidad

metodológica de los estudios y ciertos resultados de eficacia discutibles o no concluyentes, pero también con otra serie de factores entre los que pueden encontrarse las exigencias de las autoridades sanitarias de cara a autorizar la nueva indicación, o la falta de interés de las compañías farmacéuticas por solicitarla.

Los usos FFT, por su frecuencia y trascendencia, son una importante área de la práctica clínica en la que las lagunas de evidencia deberían poner en marcha una mayor reflexión atendiendo a una serie de señales como: fármacos recientes, nuevos usos off-label, medicamentos con reacciones adversas importantes y los de elevado coste²⁶. Y su uso debería ser guiado utilizando los principios y el sustento de la medicina basada en la evidencia²⁷. No obstante, podrían reconocerse una serie de ventajas derivadas de estos usos, como son el carácter innovador en la práctica clínica, el acceso a terapias de evidencia emergente y la posibilidad de tratar ciertas condiciones huérfanas²⁸. En este sentido, según la propia Declaración de Helsinki, la necesidad de tratar se impone y "el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento"²⁹.

Pero, por otro lado, la implicación de estos usos en la política farmacéutica y gestión sanitaria resulta obvia si tenemos en cuenta los costes y también el perfil de seguridad de los medicamentos detectados como de mayor uso off-label. Por tanto, es necesaria una buena colaboración entre administraciones sanitarias y centros asistenciales de cara a garantizar el uso óptimo de los mismos. Así, diversas Comunidades Autónomas están estableciendo una normativa propia³⁰ en la que se plantean cuestiones como la creación de Comités Técnicos para la evaluación de determinados medicamentos a utilizar en situaciones especiales, cuando éstos tengan un elevado impacto sanitario o económico. A nivel hospitalario son las Comisiones de Farmacia y Terapéutica las encargadas de evaluar las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales. Pero es una realidad que existen diferencias entre las Comisiones de los distintos centros, tanto en la gestión como en los criterios a aplicar en las evaluaciones, lo que podría favorecer diferencias en las posibilidades de acceso a determinados tratamientos. Parece ser además que la calidad de la evidencia no demuestra ser una variable decisiva para la aprobación del uso de estos tratamientos, sobre la que sí parecen influir de forma clara la edad de los pacientes y el coste farmacéutico²⁴. Esto se comprende si incorporamos en este escenario la existencia de tratamientos alternativos con similar perfil de eficacia-seguridad pero a un menor coste. Se trata por tanto de conciliar la valoración de aspectos como el nivel de evidencia del uso FFT propuesto, el coste, la existencia de alternativas válidas, las características del paciente y la gravedad o urgencia del proceso.

Se ha detectado un importante volumen de usos off-label en ausencia de buena evidencia, lo que identifica a estas indicaciones y medicamentos como líneas de investigación interesantes pero con necesidad de seguimiento de efectividad y costes. Debe prestarse especial atención al grupo de inmunosupresores, no sólo por el elevado número de solicitudes que han supuesto, sino también por la variedad de indicaciones en las que son empleados.

Financiación

El estudio ha contado, como parte de un Proyecto de Investigación más amplio, con financiación pública (Convocatoria de Proyectos de Investigación de la Consejería de Salud, Junta de Andalucía, PI-0497/2009).

Bibliografía

1. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among Office-based Physicians. *Arch Int Med.* 2006;166:1021-6.
2. American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3206-8.
3. Martin-Latry K, Ricard C, Verdoux H. A one-day survey of characteristics of off-label hospital prescription of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2007;40(3):116-20.
4. Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Drug prescriptions study in the outpatient setting: assessment of off-label uses in children. *Aten Primaria.* 2015;47(6):344-50.
5. Lass J, Käär R, Jögi K, Varendi H, Metsvanht T, Lutsar I. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:1263-71.
6. 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.
7. Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ. BIOBADASER 2.0 Study Group. Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatology [Oxford].* 2011;50:85-92.

8. Melis M, Cupelli A, Sottosanti I, Buccellato E, Biagi C, Vaccheri A, *et al.* Offlabel use of nicardipine as tocolytic and acute pulmonary oedema: a post-marketing analysis of adverse drug reaction reports in EudraVigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015. doi:10.1002/pds.3782. Epub 2015 Apr 2.
9. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, *et al.* Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(11):1385-93.
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE nº 174, de 20 de Julio de 2009. Sec. I. P. 60904. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
11. Avendaño C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin.* 2009;133(11):425-6.
12. SIGN Grading System 1999-2012. Levels of Evidence. SING's methodology. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html>
13. Oxford Centre for Evidence-based Medicine [2009] Levels of evidence. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march2009/>
14. Egualé T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):781-8.
15. Martín González A, Abajo Del Álamo C, Catalá Pindado MA, Godoy Díez M. Quality of off-label prescriptions in advanced oncologic diseases. *Med Clin (Barc).* 2015 Aug 21;145(4):178-9. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.020. Epub 2014 Nov 26.
16. U.S. National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
17. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
18. Boletines Mensuales de la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>
19. Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy.* 2008;28(12):1443-52.
20. Pérez-Moreno MA, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B, Marín-Gil R, Varela-Aguilar JM, Torelló-Iserte J, *et al.* Off-label approval of drug use in a tertiary hospital. *Rev Calid Asist.* 2013;28(1):12-8.
21. Danés I, Alerany C, Ferrer A, Vallano A. Utilización hospitalaria de medicamentos en condiciones diferentes a las aprobadas en la ficha técnica. *Med Clin (Barc).* 2014;143(7):327-9.
22. Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, Doria A. In/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus. *BMC Med.* 2014;12:30.
23. Joerger M, Schaefer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, *et al.* Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(6):719-25.
24. Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA, del Río García J. Off-label prescription of drugs at hospital. *Farm Hosp.* 2016;40(2):63-78.
25. Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):344-7.
26. 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.
27. Skledar SJ, Corman SL, Smitherman T. Addressing innovative off-label medication use at an academic medical center. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(6):469-77.
28. Stafford RS. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1427-9.
29. Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil. Octubre 2013.
30. Resolución SA 0081/15 de 13 de abril de 2015 sobre Instrumentos y procedimientos para una más adecuada, eficiente y homogénea selección y utilización de los medicamentos en el ámbito de la prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Servicio Andaluz de Salud.