

El conocimiento del uso fuera de ficha técnica (*off-label*) en la oficina de farmacia. Estudio piloto en Navarra, España

GONZÁLEZ VÁZQUEZ C, LÓPEZ GUZMÁN J

Universidad de Navarra. Departamento de Farmacología y Toxicología. Área de Humanidades Farmacéuticas. Pamplona. Navarra (España)

Fecha de recepción: 07/11/2018 - Fecha de aceptación: 27/12/2018

RESUMEN

Las prescripciones fuera de ficha técnica o uso *off-label*, se engloban en la legislación española en el Real Decreto 1059/2009. El uso *off-label* de los medicamentos está referido exclusivamente al empleo de medicamentos ya aprobados a los que se les da un uso diferente a los recogidos en la ficha técnica aprobada, ya sea por indicación, dosis, vía de administración y/o po-

blación. Los estudios revelan que entre un 11-80% de las prescripciones podrían ser *off-label* dependiendo de la especialidad y del grupo de edad. Se realiza una encuesta online a los farmacéuticos comunitarios de Navarra, con preguntas cerradas con opciones de dos a cuatro respuestas de elección múltiple. El 45% de los encuestados afirman no conocer el término ni el significado del uso fuera de ficha técnica.

Palabras clave: uso *off-label*, indicación no etiquetada, ley de farmacia, medicamento huérfano.

Off-label at Pharmacy: knowledge of pharmacists. Study in Navarra (Spain)

SUMMARY

The use of off-label drugs may be defined as the utilization of drugs in conditions other than the ones included on their authorized data sheet. The off-label prescriptions or the off-label uses are comprehended in the Spanish legislation

in the Royal Decree Act 1059/2009. The off-label use of drugs is exclusively referred to the utilization of already approved drugs which are in a different way from what is indicated in their approved data sheet, either in their indication, dose, route of administration

and/or population. Researches reveal that between an 11 to 80% of the prescriptions could be off-label depending on the specialty and age group. An online survey of pharmacists in Navarra is carried out, with closed questions with options from two to four multiple-choice answers. 45% of pharmacists say they do not know the term or the meaning of the off-label uses.

Key Words: Off-label use, unlabeled indication, pharmacy law, orphan drug.

INTRODUCCIÓN

La utilización de un medicamento fuera de las condiciones establecidas en la ficha técnica autorizada se conoce como el uso *off-label* de los medicamentos¹. Las prescripciones *off-label* o los usos *off-label*, se engloban en la legislación española en el Real Decreto 1059/2009 y, previamente, en el artículo 24 de la Ley de Garantías de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Ley 29/2006 de 26 de julio). La existencia de esta figura legal, a pesar de ser reconocida como excepcional en la práctica clínica, es fundamental para el beneficio de los pacientes. Por ejemplo, permite la utilización de ciertos medicamentos sin tener que esperar a los largos trámites burocráticos que requiere la autorización de una nueva indicación.

A pesar del gran beneficio que presenta este tipo de prescripciones, y la gran literatura científica que se puede

encontrar, no son conocidos, ni reconocidos, por muchos profesionales sanitarios. En este sentido, hay que señalar que el uso *off-label* de un medicamento suele confundirse con los medicamentos *unlicensed* o el uso de medicamentos en investigación (uso compasivo), por tanto no aprobados ni comercializados. Sin embargo, la diferencia es clara ya que el uso *off-label* de los medicamentos está referido exclusivamente al empleo de medicamentos ya aprobados a los que se les da un uso diferente a los recogidos en la ficha técnica aprobada, ya sea por indicación, dosis, vía de administración y/o población.

Cuando un farmacéutico se encuentra frente a una prescripción médica que no se ajusta a la ficha técnica del medicamento prescrito puede deberse a dos causas: una equivocación del médico o un uso *off-label* de los medicamentos. La atención farmacéutica será el medio adecuado para la distinción

entre error y *off-label*. En el supuesto de que se trate de un uso *off-label*, el farmacéutico tendrá que verificar que se ha producido el consentimiento informado del paciente. Si el farmacéutico descubre que el paciente no ha sido convenientemente informado deberá ponerse en contacto con el médico prescriptor para una atención adecuada al paciente.

Los estudios revelan que entre un 11-80%^{2,3} de las prescripciones podrían ser *off-label* dependiendo de la especialidad y del grupo de edad. Así, un trabajo realizado en los EE.UU., en 2014, refleja que el 65%⁴ de las prescripciones en la población pediátrica son *off-label*. Esa cifra es refrendada por una encuesta francesa, realizada en una unidad similar a la anterior, que determinó que el 59,5% son prescripciones *off-label*⁵.

En 2015, Peña, diseñó un estudio para poder identificar la vía por la que se autorizaban los tratamientos *off-label* en las áreas de oncohematología. Se determinó que cerca del 80% de las encuestas recibidas aseguraban que sus tratamientos *off-label* estaban aprobados institucionalmente por la dirección médica del hospital. Se ha de tener en cuenta, que aunque exista un protocolo o guía autorizada por la Comisión Terapéutica del hospital, en colaboración con la dirección médica, el resto de condiciones para la prescripción, como son el consentimiento informado y su justificación en la historia clínica siguen siendo necesarios⁶.

En el año 2016 Arocas plantea con el diseño de su estudio las mismas inquietudes que nuestro equipo investigador tiene sobre la prescripción y dispensación de los usos *off-label* de los medicamentos al evidenciar que la responsabilidad, de la evaluación de las prescripciones fuera de ficha técnica, recae en los Servicios de Farmacia del hospital. Arocas y colaboradores, tenían como objetivo de su estudio mejorar no solo la gestión e impacto económicos, sino conocer cómo se llega a la autorización y la seguridad de este tipo de tratamientos⁷.

No se han encontrado estudios sobre dispensación ni el conocimiento de los farmacéuticos fuera del ámbito hospitalario, a excepción de una tesis doctoral de la Universidad de Cádiz⁸, que contabiliza el número de recetas médicas en pediatría en función del tipo de *off-label* prescrito.

En este trabajo buscamos saber el grado de conocimiento de los farmacéuticos comunitarios sobre el uso *off-label* de los medicamentos

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es identificar el conocimiento que los farmacéuticos comunitarios poseen sobre la utilización de los medicamentos *off-label*, a través de una encuesta realizada a los farmacéuticos de la Comunidad Foral de Navarra.

Como objetivo secundario se ha planteado conocer si existe una similitud entre los datos obtenidos en la encuesta con los datos ofrecidos en los trabajos ya publicados, realizados con médicos prescriptores y con farmacéuticos de hospital.

MÉTODO

Estudio analítico, diseño cuasiexperimental, realizado entre octubre-noviembre 2016, con farmacéuticos comunitarios de Navarra. La población diana son los 1.096 farmacéuticos comunitarios colegiados de Navarra⁹.

Por medio del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra (COFNA) se facilitó un enlace para acceder a la en-

cuesta del estudio alojada en un sitio web. Se planteó un cuestionario con aspectos relacionados con los medicamentos de uso *off-label* (definición, dispensaciones realizadas, argumentaciones, etc.) estructurado con preguntas cerradas dicotómicas o de elección múltiple, de carácter anónimo y anonimizado.

RESULTADOS

Se envían un total de 1.096 email de los que se obtienen 176 respuestas, que supone una tasa de respuesta del 16% de participación por parte de los farmacéuticos de oficina de farmacia colegiados en Navarra.

En primer lugar, se les pregunta a los participantes el tiempo de ejercicio profesional, con el fin de poder calificar que grupo está más informado y saber si el Real Decreto 1015/2009 supone un punto de inflexión en el conocimiento y actuación de los farmacéuticos.

El grupo más numeroso en cuanto a respuestas se refiere es el grupo que lleva de 6 a 15 años de ejercicio profesional (2009-2016), que coincide en el tiempo con la introducción del Real Decreto el 19 de junio de 2009. El grupo, por vida profesional, menos participativo es el "menos de un año" de trabajo en oficina de farmacia, correspondiente a los nuevos colegiados, que son una parte minoritaria del colegio profesional navarro. La relación de titulares (farmacéutico propietarios) frente a adjuntos (farmacéuticos contratados) es 1,8 titulares por cada adjunto, que ha contestado la encuesta, habiendo una proporción de 64% y 36% respectivamente entre los participantes.

Después de las preguntas destinadas a identificar el tipo y tiempo de ejercicio profesional (preguntas 1-4) se procedió a discriminar a aquellos farmacéuticos que no sabían lo que es el uso *off-label* de los medicamentos. Previamente, en la hoja de información al participante se explicaba que la encuesta versaría sobre el "uso fuera de ficha técnica autorizada" por ser la expresión utilizada en la legislación española y evitar un anglicismo que pudiera no ser conocido o asociado al concepto. Para ello se les preguntó directamente sobre esta cuestión, aquellos que contestaban "no" se encontraban con la última pregunta y terminarían la encuesta, quienes afirmaban conocer los usos *off-label* de los medicamentos continuaban con el cuestionario. El planteamiento de esta pregunta es una respuesta a un dilema, en el caso de no saber que es un uso *off-label* de los medicamentos no tiene sentido seguir preguntándoles por ello. Y, además, las respuestas a las siguientes preguntas introducirían un factor de distorsión y modificarían las estadísticas de aquellos que sí son conocedores de este uso especial de los medicamentos. De los 176 participantes el 55% afirman saber que es un *off-label* frente al 44% restante que no lo sabe. Este 44% (78 farmacéuticos encuestados), como se adelantaba, se les agradece la participación y finalizan con esta pregunta el estudio. Los 98 farmacéuticos restantes continúan el estudio.

La sexta pregunta, fue ideada para valorar la veracidad de la pregunta número 5, "¿sabe qué es el uso *off-label* de los medicamentos?", y permitía una elección de múltiples respuestas. De su lectura se desprende que el 97% de los farmacéuticos que afirman saber que es un medicamento *off-label* realmente lo saben. El 2% confunde el uso *off-label* con la categoría general de usos especiales de los medicamentos, y un 1% cree que el uso *off-label* de los medicamentos está relacionado con los medicamentos huérfanos. Aunque relacionar el uso *off-label* con los medicamentos huérfanos es

Tabla 1. Número de farmacéuticos por tiempo de ejercicio profesional en relación a la frecuencia de recepción de recetas *off-label*

Años de vida profesional – N° de farmacéuticos por frecuencia de recepción de recetas <i>off-label</i>	<1	2-5	6-15	16-30	>30
Todos los días (frecuentemente)	0	0	0	2	11
Cada mes	1	1	2	5	0
Menos de 5 ocasiones en el último año	0	1	7	9	0
Menos de 5 veces en la vida profesional	0	0	10	11	3
Una única vez	1	0	2	2	0

erróneo se podría encontrar una explicación para la relación que encuentra este farmacéutico entre las dos opciones, debido a que existe un alto número de pacientes con enfermedades raras sin acceso a medicamentos huérfanos que reciben tratamiento con uso *off-label* de los medicamentos. Así, la asociación de medicamentos huérfanos a *off-label*, no estaría del todo desencaminada si se pensara en cubrir también las necesidades terapéuticas de los pacientes con enfermedades raras, puesto que ambas opciones son posibles. Si bien, ha de tenerse en cuenta, que el uso *off-label* de los medicamentos es el uso especial que reciben los medicamentos que están aprobados y comercializados, y los medicamentos huérfanos son aquellos que fueron desarrollados para el tratamiento de una enfermedad calificada como rara (5 cada 10.000 personas)¹⁰, y su designación como huérfano es competencia de las agencias reguladoras de los medicamentos.

DISCUSIÓN

Se puede afirmar que el conocimiento del uso *off-label* de los medicamentos en los farmacéuticos de Navarra es escaso. Como se ha indicado, solo 5,5 de cada 10 farmacéuticos saben que es un medicamento *off-label*, pero la práctica totalidad de los que se conocen (97%) son capaces de definirlos correctamente.

Los resultados de nuestro trabajo (Tabla 1) muestran que no hay una consonancia con los datos obtenidos en prescripción. Cuando se les pregunta a los farmacéuticos receptores por la frecuencia con la que reciben este tipo de recetas:

- El 40% de los farmacéuticos aseguran haber recibido menos de 5 prescripciones *off-label* en su vida profesional.
- Solamente 3 titulares con más de 15 años de ejercicio profesional (grupo 16-30, >30 años), en ciudad, afirman tener prescripciones *off-label* cada día; supone el 5% de los encuestados.

El porcentaje de farmacéuticos que afirman recibir prescripciones con uso *off-label* de los medicamentos debería ser el equivalente a las estadísticas realizadas con médicos prescriptores en España. Las cifras de dispensación de medicamentos *off-label* que hemos obtenido están muy debajo de las previstas atendiendo a los datos de prescripción recogidos en la bibliografía: 50,7% de prescripciones extrahospitalarias en niños que acuden a urgencias¹¹; o el 21%¹² (con picos del 50% en áreas como oncología y psiquiatría)^{13,14}.

En este punto sería particularmente importante conocer cuál es el motivo para que no coincidan los datos ofrecidos por farmacéuticos y médicos. No identificar un uso *off-label* en una receta médica puede conllevar errores en la dispen-

sación, en el consejo farmacéutico, en el seguimiento farmacéutico, en la seguridad del paciente y en la eficacia del tratamiento pautado. No obstante, no hay que focalizar el problema solamente en el farmacéutico receptor, también hay que tener en consideración al médico. En este sentido, existe una posibilidad de que la receta no esté bien cumplimentada, que no exponga advertencias al farmacéutico o que no se informe al paciente del uso especial y éste no pueda advertir al profesional de la farmacia. Los farmacéuticos que dispensan el medicamento, así como la seguridad social, que reembolsa por ello, no conocen el diagnóstico (o la indicación específica); por lo tanto, con el fin de identificar las recetas fuera de ficha técnica. Se tendría que compartir las bases de datos, y así favorecer la comunicación médico-farmacéutico.

Otro detalle llamativo es que el 100% (pregunta 7) de los encuestados que afirma recibir prescripciones *off-label* las dispensa. Sin embargo, solo el 53% pregunta al paciente si sabe que su prescripción es fuera de ficha técnica o si conoce este tipo de prescripciones. Cerca del 80% de los farmacéuticos que reciben prescripciones *off-label* (pregunta 8) (las que detectan) informan a sus pacientes sobre el uso especial de los medicamentos.

En la indicación farmacéutica, el porcentaje de profesionales que recomiendan un uso *off-label* de los medicamentos desciende hasta el 16% (pregunta 9) del 100% que dispensa prescripción *off-label*. Pudiendo quedar así de manifiesto el uso racional del medicamento por parte de estos profesionales de la salud y el carácter excepcional que promulga el RD 1015/2009, sobre el uso especial de los medicamentos. A pesar de no recomendar este uso el 63% de ellos (Tabla 2) sí informarían en el caso de tener que recurrir al uso fuera de ficha técnica de un medicamento. El 60% de estas actuaciones se realizaría bajo consentimiento del paciente.

El 70% de los farmacéuticos están de acuerdo con el uso *off-label* de los medicamentos (pregunta 10). Relacionando la conformidad con el uso junto a los valores de dispensación y los de recomendación en la labor farmacéutica, se podría intuir que el profesional del medicamento considera que la labor del médico prescriptor en el uso *off-label* de los medicamentos es prioritaria y fundamental, como veremos más adelante.

Finalmente, cuando se ofrece al farmacéutico cuatro posibles argumentos que ofrecer al paciente para mejorar la adherencia al tratamiento en una dispensación *off-label*, el 60% considera al médico como responsable del tratamiento y de las explicaciones pertinentes. Se debe de tener en

Tabla 2. Actuación del farmacéutico en el consejo farmacéutico en función de los años de vida profesional

Actuación – Grupo de farmacéuticos por años de vida profesional	Total farmacéuticos	<1	2-5	6 -15	16-30	>30
Sí recomienda <i>off-label</i>	16	0	1	4	11	0
No recomienda <i>off-label</i>	82	3	7	30	36	6
Informa al paciente	63	3	5	25	27	3
No informa al paciente	35	0	3	9	20	3
Obtiene su consentimiento	59	3	4	10	25	3
No obtiene su consentimiento	39	0	4	24	22	3
Farmacéuticos por grupo iniciales		3	18	58	85	12

cuenta que el 47% de los farmacéuticos informan al paciente de la prescripción y dispensación *off-label* y el 53% de ellos preguntan acerca del tipo de prescripción como se ha referido anteriormente. Este mal uso de la información puede llevar a generar una desconfianza de los pacientes sobre los farmacéuticos por el desconocimiento y por relegar su labor hacia el médico. El farmacéutico es el profesional de la salud responsable de la custodia y el buen uso de los medicamentos, por ello, debe ser el profesional conocedor y transmisor de toda la información referida a los medicamentos para cumplir así con la labor asistencial, las deficiencias en el conocimiento e información sobre el uso *off-label* se deben probablemente a que en la actualidad los planes de estudios y los cursos de los colegios profesionales no forman sobre el uso *off-label* de los medicamentos, perdiendo oportunidades de óptima atención al paciente.

CONCLUSIÓN

Los farmacéuticos comunitarios navarros tienen un bajo conocimiento y empoderamiento del uso *off-label* de los medicamentos.

La recepción, o al menos la identificación, de recetas *off-label* es bastante menor a la que cabría esperar de los datos obtenidos de los profesionales prescriptores. Esto lleva a pensar, que la categorización de una receta médica como uso *off-label* de los medicamentos es deficitaria, o que la estimación de los médicos del uso *off-label* esta ampliada frente a la realidad.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, Hartmann JF, Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1222-1227.
- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:552-558.
- Smithburger PL, Buckley MS, Culver MA, Sokol S, Lat I, Handler SM, et al. A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1612-13.
- Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK, Smith PB. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatal*. 2014;31(9):811-821.
- Coppini R, Simons SHP, Mugelli A, Allegaert K. Clinical research in neonates and infants: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res*. 2016 Apr 30;108:80-7.
- Peña EG, José M, Ferrández A, Bafalluy IM, López NA, Dolores M, et al. Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional. *Farm Hosp*. 2015;39(5):275-287.
- Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Blázquez Álvarez MJ, De la Rubia Nieto MA, et al. Off-label prescription of drugs at hospital. *Farm Hosp*. 2016;40(2):63-78.
- Coca Asensio R. Estudio de utilización de medicamentos en la infancia: Usos fuera de ficha técnica. Cádiz: Universidad de Cádiz; 2016.
- Datos facilitados por el Colegio Oficial de Farmacéuticos.
- Artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos.
- Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:315-320.
- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-2.
- Irwin B, Hirsch BR, Samsa GP, Abernethy AP. Conflict of interest disclosure in off-label oncology clinical trials. *J Oncol Pract*. 2012;8(5):298.
- Andrulyte M, Bjerrum OJ. Identifying off-label prescriptions through data mining in Danish Community Pharmacy Servers: an exploratory study on desmopressin, diclofenac, fucidin, mirtazapine and quetiapine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Aug;123(2):155.

Anexo. Preguntas del estudio**1. Tiempo en años de su ejercicio profesional:**

- <1 ; 2-5; 6-15; 16-30; >30

2. ¿Es usted farmacéutico...?:

- Titular
- Adjunto
- Titular/Adjunto con especialidad FIR (indique especialidad)
- No ejerzo la profesión

3. ¿En qué tipo de oficina de farmacia trabaja?:

- Rural - Ciudad

4. Especifique el nº de farmacéuticos que trabajan en su oficina de farmacia:

- 1; 2-3; 4-9

5. ¿Sabe qué es un uso *off-label* de los medicamentos?:

- No (FIN ENCUESTA) - Sí

6. Marque la(s) respuesta(s) que describe el uso *off-label*:

- El uso *off-label* describe aquellos medicamentos que aún no han sido comercializados y se administran a pacientes de forma compasiva
- El uso *off-label* engloba aquellos medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras
- Los uso *off-label* son los medicamentos autorizados que son utilizados/prescritos/dispensados fuera de las indicaciones de la ficha técnica
- El uso *off-label* de los medicamentos es el término empleado para designar los medicamentos importados de otros países por desabastecimiento

7. ¿Ha recibido prescripciones *off-label* de los medicamentos?:

- No - Sí:

7.2 Frecuencia estimada:

- Todos los días (frecuentemente)
- Cada mes
- Menos de 5 ocasiones en el último año
- Menos de 5 veces en la vida profesional
- Una única vez

8. Cuando recibe una prescripción *off-label*, ¿la dispensa?:

- No - Sí:

8.2 ¿Pregunta al paciente acerca del tipo de prescripción?: Sí - No

8.3 ¿Informa al paciente de este uso especial?: Sí - No

9. En la indicación farmacéutica recomienda un uso *off-label* de los medicamentos: - No - Sí:

9.2 ¿Informa al paciente?: Sí - No

9.3 ¿Obtiene su consentimiento?: Sí - No

10. ¿Está de acuerdo en que se usen los medicamentos fuera de la ficha técnica que autoriza el Ministerio de Sanidad y la AEMPS? - Sí - No:**11. Qué argumento(s) utilizaría para mejorar la adherencia al tratamiento de un uso *off-label* con su paciente:**

- No aparece en la ficha técnica/prospecto: porque es una nueva utilidad y no han actualizado el documento
- Este tipo de documento es orientativo y no aparecen todos los supuestos
- El médico prescriptor ha elegido este tratamiento; si tiene dudas debería llamar al paciente a su médico
- No argumentaría nada