

# USO DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES NO REGISTRADAS

Revisión de la situación  
Experiencias exitosas

XIV Encuentro Internacional de Farmacovigilancia de las Americas

Bogotá - Colombia

Angela Acosta

Especialista medicamentos y TS



União de Nações Sul-Americanas  
Unión de Naciones Sur-Americanas  
Union of South American Nations  
Unie van Zuid-Amerikaanse Naties

**ISAGS**  **UNASUR**  
Instituto Suramericano de Gobierno en Salud

# Declaración de Conflictos de Interés

- *No tengo ningún conflicto que declarar.*
- *Los puntos de vista expresados en esta presentación se fundamentan en trabajos técnicos previos al actual desarrollo regional.*
- *En representación de ISAGS UNASUR compartiré algunas de las actuales acciones institucionales*

# Agenda

Alcance del uso de medicamentos en indicaciones no registradas



Casos descritos en la literatura



Intervenciones relacionadas



Esquemas de regulación



Perspectiva regional



El uso de medicamentos en indicaciones no registradas

- Uso fuera de indicación, indicación no habitual.
- Uso no oficial, Indicación no autorizada, indicación no aprobada.
- Uso alternativo uso desvirtuado.

Uso de medicamentos en condiciones clínicas no autorizadas por la agencia regulatoria de cada país.

- Este uso puede darse en grupos de edad

USOS ADECUADOS - USOS NO ADECUADOS

# CONCEPTOS RELACIONADOS

Uso compasivo de medicamentos en investigación.  
(España, Australia, Canadá)

- Acceso a medicamentos en investigación para pacientes fuera de un ensayo clínico y sin alternativas terapéuticas autorizadas.

Uso off label o fuera de ficha técnica.

- El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.

Medicamentos extranjeros. (España y Australia)

- Uso de medicamentos autorizados en algún país del entorno pero no disponibles en el país por motivos de índole empresarial o de mercado.

# CASOS

Diferencias entre las características de la población reclutada en estudios, y la población “real”.

Escasa evidencia por incidencia de la enfermedad.

Desinterés de oferta en nuevas indicaciones especialmente al finalizar el tiempo de patente.

Grupos etarios vulnerables (población pediátrica)

Promoción y publicidad de información de medicamentos no relacionada con indicaciones autorizadas o con información no precisa.

Exposición de grupos de pacientes a desenlaces desconocidos, ocurrencia posibles eventos adversos, y en suma a mayor riesgo que beneficio.

Comportamiento prescriptor no basado en la mejor evidencia

# ESCENARIOS DE ACCION – PERSPECTIVA DE POLITICA Y REGULACION

**JUICIO  
TERAPEUTICO**



**ADECUACIONES FARMACEUTICAS**

- Formas farmacéuticas
- Vías de administración

**MECANISMOS DE  
ABASTECIMIENTO Y  
PRODUCCION**

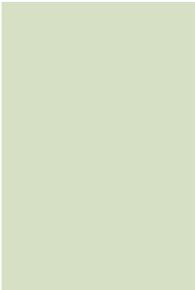
**INVESTIGACION Y  
DESARROLLO**

# ALGUNOS CASOS CON EVIDENCIA CLINICA



Bevacizumab

- Degeneración macular



Antipsicóticos

- Población pediátrica



Anfotericina B

- Solución oftálmica

Anfotericina B

Calidad – Buenas  
Prácticas de  
Adecuación

Ranivizumab - Bevacizumab

Modulación del  
financiamiento en  
salud

Antipsicóticos

Esencialidad del  
medicamento

Población  
pediátrica



Cochrane Database of Systematic Reviews

### Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration (Review)

Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G

Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G.

Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD011230.

DOI: 10.1002/14651858.CD011230.pub2.

[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

## Authors' conclusions

This systematic review of non-industry sponsored RCTs could not determine a difference between intravitreal

bevacizumab and ranibizumab for deaths, AI I SSAEs, or specific subsets of SSAEs in the first two years of treatment, with the exception of gastrointestinal disorders. The current evidence is imprecise and might vary across levels of patient risks, but overall suggests that if a difference exists, it

is likely to be small. Health policies for the utilisation of ranibizumab instead of bevacizumab as a routine intervention for neovascular AMD for reasons of systemic safety are not sustained by evidence. The main results and quality of evidence should be verified once all trials are fully published



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de ranibizumab,  
comparado con terapia fotodinámica, laser de  
fotocoagulación, aflibercept y bevacizumab,  
en pacientes con degeneración macular  
relacionada con la edad**

**Reporte N° 103**

**Diciembre de 2014**

Al realizar la comparación cabeza a cabeza entre ranibizumab y bevacizumab para estos desenlaces se encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas.

## ANFOTERICINA B colirio 2 mg/ml

### COMPOSICIÓN

Anfotericina B .....50 mg  
Agua para inyección .....10 ml  
Lágrimas artificiales.....10 ml

### Conservación

Refrigerado, protegido de la luz y el aire

### Caducidad

14 días

### Administración

Oftálmica

### MODUS OPERANDI

Trabajar en campana de flujo laminar.

- 1.- Reconstituir el vial liofilizado de 50 mg de Anfotericina B (Ver observaciones) con 10 ml de agua para inyección. Agitar hasta su total disolución.
- 2.- Sacar del frasco de lágrimas artificiales 4 ml y desecharlos.
- 3.- Extraer 4 ml del vial de Fungizona® reconstituido e introducirlos en el de lágrimas artificiales restante.
- 4.- Agitar.

### Nota de interés:

Los autores recomendamos que antes de preparar cualquier colirio se consulte el libro "Preparación de medicamentos y Formulación magistral para oftalmología" de José M. Alonso Barrera, por contener apartados de interés como normas de preparación, utilización y conservación, y conceptos de tipo práctico sobre elaboración (sucando e introduciendo los líquidos en el frasco conteniendo a través del orificio mediante una aguja de insulina), sobre la conservación y el problema que supone la utilización de lágrimas artificiales como excipientes universales para colirios, con recomendaciones muy evidentes apoyadas por bibliografía, sobre la posible incompatibilidad de algunos de sus componentes con algunos antibióticos y la influencia sobre la estabilidad de los mismos. En esta fórmula de anfotericina recomendamos el uso de la especialidad Teva Naturalis®.

### INDICACIONES

Endoftalmitis por *Cándida*, queratitis.

### OBSERVACIONES

Hasta la fecha, la anfotericina B como materia prima, no es posible adquirirla en el mercado, por ello, nos vemos obligados a efectuar esta fórmula a partir de la especialidad: Fungizona® vial 50 mg. Nosotros utilizamos como lágrimas artificiales Dacrolux®.

La anfotericina B no debe ser filtrada por filtros de 0.22 micras. Aunque podría recomendarse la filtración de la solución reconstituida (antes de proceder a la preparación del colirio) sin embargo, no es conveniente por disminuir la concentración del principio activo.

Se inactiva a pH bajo.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- R.J.D. Brad y cols: Endogenous *Candida* Endophthalmitic Management without Intravenous Amphotericin B. *Ophthalmology*. May 1990. Vol 97, nº 5.
- 2.- Sevilla Jimenez JC y Valenzuela Gómez JC. Endoftalmitis postquirúrgicas y posttraumáticas: elaboración de colirios fortificados e inyecciones intravítreas. Comunicación al XI Congreso de la SEFH Hospital General La Mancha-Centro, Ciudad Real.
- 3.- Martindale. The complete Drug Reference, 32 ed. Pharmaceuticals Press, Massachusetts, 1999; 372.
- 4.- Atienza Fernández M, y Martínez Atienza J. Formulación en Farmacia Pediátrica. 2ª Ed: Litografía Sevillana, 2002.
- 5.- Drugdex drug evaluations. Micromedex® Healthcare Series, Vol 123, 2005.

Membrete a sello de la Farmacia

**PREPARACION  
MAGISTRAL**

Hasta la fecha, la anfotericina B como materia prima no es posible conseguirla en el mercado.

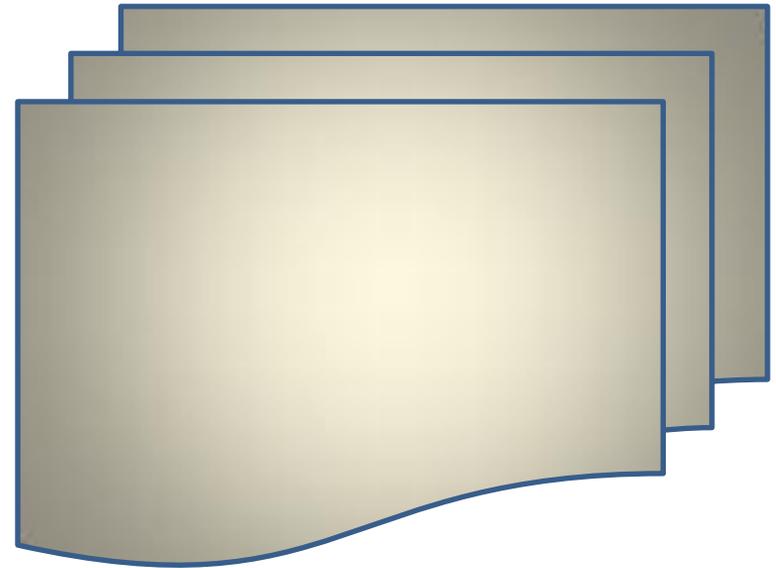
**INFORMACION  
PROCESO DE LICENCIAMIENTO  
PARA COMERCIALIZACION:**  
Monografía del medicamento,  
Registro sanitario, Prospecto,  
Informe público de evaluación,  
Expediente

➤ Titular del producto que  
somete a evaluación soportes

➤ Información para fines  
sanitarios / Instrumento de  
titularidad

➤ **Actualización de esta información con fines  
sanitarios**

Vincula evidencia  
Práctica terapéutica



# DECRETO DE ESPAÑA

- *Los datos clínicos que avalan un determinado uso terapéutico para un medicamento ya autorizado, no se encuentran recogidos en la ficha técnica del medicamento.*
- *Ello puede ser especialmente relevante en áreas terapéuticas en las que la actividad investigadora es muy intensa y el ritmo de evolución del conocimiento científico puede preceder a los trámites necesarios para incorporar dichos cambios en la ficha técnica del medicamento.*

# DECRETO DE ESPAÑA

- *También existen condiciones de uso establecidas en la práctica clínica, pero no contempladas en la autorización del medicamento, a menudo por ausencia de interés comercial para la realización de los estudios necesarios para obtener la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*
- *Estos usos excepcionales de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas caen dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, no requiriéndose una autorización caso por caso.*

# NIVELES FDA

- On-Label
- Off-Label apoyado por guías
- Off-Label con el soporte de la aprobación por la FDA (Food & Drugs Administration)

# COBERTURAS OFF LABEL

## Coverage of Off-Label Indications for Approved Products (Medicare)

- A. There is no outright prohibition on coverage for off-label uses of devices since there is no prohibition; coverage is presumed, absent a specific prohibition for a specific indication.
  
- B. Coverage for off-label use of drugs is expressly allowed if:
  - 1. Inpatient drugs
    - a. Basic requirements:
      - (i) Must represent a cost to the institution in rendering services to the beneficiary (i.e., cannot be free to provider)
      - (ii) The drug or biological must be included, or approved for inclusion, in the latest official edition of the United States Pharmacopoeia-
      - (iii) Must be safe and effective and otherwise reasonable and necessary

# COBERTURAS OFF LABEL

## 2. Outpatient drugs

- a. Must meet all of the general conditions of coverage applicable to all Part B drugs.
- b. The drug or biological must be included, or approved for inclusion, in the latest official edition of the United States Pharmacopoeia-National Formulary, the United States Pharmacopoeia Drug Information, or the American Dental Association Guide to Dental Therapeutics.
- c. Medicare contractors have discretion to approve off-label uses, based on whether they are “medically accepted,” as determined by reference to the specified compendia, authoritative medical literature, and accepted standards of practice.
- d. Acceptable off-label outpatient use of anticancer drugs is broader, and includes additional compendia, as determined by CMS, as well as peer-reviewed literatura.

# ALEMANIA

- Germany Federal Social Court
  - Financiación en siguientes casos
    - Enfermedad grave sin posibilidad de curación, habiendo agotado todas las alternativas terapéuticas.
    - Evidencia que el tratamiento ofrece una opción de curación
  - Creación de Comité de Expertos por Min Salud
  - IQWIG realiza evaluaciones.

País	Financiamiento	Prescripción	Publicidad	Instancia Sancionatoria
<b>Estados Unidos</b>	Decisión de aseguradores privados.		Regulación por parte de la Agencia de Medicamentos	
<b>Alemania</b>	Según el plan de beneficios.	Uso compasivo en situaciones específicas.  Lista definida por expertos.		Responsabilidad penal por incitación o complicidad
<b>España</b>		Justificación y consentimiento informado. Dec.Real1015/2009.  Aprobación de la AEMPS. (3 casos en 2012)		

# ESPAÑA

C. AUTONOMA	INFORME MÉDICO	CONSENTIMIENTO INF	VALIDACIÓN	APROBACIÓN PREVIA
NAVARRA	JUSTIFICACION AUSENCIA DE ALTERNATIVAS, BIBLIOGRAFIA	ESCRITO (MODELO)		DIRECCION CENTRO
ARAGON	JUSTIFICACIÓN, BIBLIOGRAFIA, PARAMETROS DE EVALUACIÓN, PERIODICIDAD DE SEGUIMIENTO	ESCRITO	SERVICIO DE FARMACIA	DIRECCION CENTRO
LA RIOJA	JUSTIFICACION AUSENCIA DE ALTERNATIVAS, BIBLIOGRAFIA	ESCRITO (INCORPORA POSIBILIDAD DE SOLICITUD DENEGADA)	COMISION DE FARMACIA Y TERAPEUTICA	DIRECCION CENTRO
ANDALUCIA	SOLO ESPECIALISTAS HOSPITALARIOS. JUSTIFICACIÓN, BIBLIOGRAFIA			DIRECCION GERENCIA SAS
VALENCIA	JUSTIFICACIÓN AUSENCIA ALTERNATIVAS, BIBLIOGRAFIA	ESCRITO	SERVICIO DE FARMACIA	

País	Financiamiento	Prescripción	Publicidad
<b>Inglaterra</b>	Puede conducir a decisiones locales en este ámbito (ESUOMS)	<p>Buenas prácticas de prescripción de uso no autorizado</p> <p>ESUOMs (Evidence Summaries: unlicensed and off-label medicines')</p>	Regulación por parte de la Agencia de Medicamentos
<b>Francia</b>		<p>Recomendación para uso temporal. (Industria)</p> <p>Reportes de seguimiento a ANSM</p>	

País	Cobertura Financiamiento	Prescripción	Publicidad
<b>Italia</b>	<p>Marco legal 2012 permite reembolso si el costo es más barato que el medicamento autorizado para esa condición.</p> <p>Financia investigación.</p>	<p>AIFA evalúa previamente seguridad y eficacia.</p>	<p>Regulación por parte de la Agencia de Medicamentos</p>
<b>Suiza</b>		<p>La Agencia Suiza para Productos Terapéuticos puede autorizar, por un periodo limitado, la distribución o suministro de productos medicinales para enfermedades con compromiso de vida.</p>	

<b>País</b>	<b>Publicidad</b>
<b>Canada</b>	Regulación por parte de la Agencia de Medicamentos
<b>Suiza</b>	
<b>México</b>	
<b>Venezuela</b>	
<b>Argentina</b>	

# REFERENCIA INTERNACIONAL

## ESCENARIO 1

- **Evaluación de evidencia (ETS)**
  - Autorización de nuevas indicaciones
  - Decisiones de cobertura y financiamiento

## ESCENARIO 2

- **Licencias temporales**
  - Evaluación de seguridad y eficacia
  - Seguimiento terapéutico temporal



Anfotericina B

Calidad – Buenas  
Prácticas de  
Adecuación

Rinivizumab - Bevacizumab

Modulación del  
financiamiento en  
salud

Antipsicóticos

Esencialidad del  
medicamento

Población  
pediátrica

## ESENCIALIDAD DEL MEDICAMENTO

Decisiones terapéuticas

Diversos tipos de intervenciones

Decisiones de cobertura y financiamiento



# EN ESTRICTO RIGOR...



## Executive Summary

### The Selection and Use of Essential Medicines

2017

Report of the 21st WHO Expert Committee on the  
Selection and Use of Essential Medicines

WHO headquarters, Geneva

27-31 March 2017

### *Section 6.4.3: Other antivirals*

The Expert Committee did not recommend the deletion of oseltamivir from the EML and EMLc, recognizing that it is the only medicine included on the Model Lists for critically ill patients with influenza and for influenza pandemic preparedness. However, the Committee noted that compared to when oseltamivir was first included on the Model List in 2009, there now exists additional evidence of oseltamivir in seasonal and pandemic flu which has reduced the previously estimated magnitude of effect of oseltamivir on relevant clinical outcomes. The Committee recommended the listing of oseltamivir be amended and the medicine be moved from the core to the complementary list, and its use be restricted to severe illness due to confirmed or suspected influenza virus infection in critically ill hospitalized patients. The Expert EML Committee noted that WHO guidelines for pharmacological management of pandemic and seasonal influenza are going to be updated in 2017: unless new information supporting the use in seasonal and pandemic outbreaks is provided, the next Expert Committee might consider oseltamivir for deletion.

## Información reglamentaria sobre los ensayos de oseltamivir (Tamiflu) y zanamivir (Relenza) para la gripe en adultos y niños

2014

El oseltamivir y el zanamivir se acopian en muchos países para tratar y prevenir la gripe estacional y pandémica antes de que esté disponible una vacuna contra la gripe compatible con el virus circulante. El oseltamivir es clasificado por la Organización Mundial de la Salud como un fármaco esencial.

### Cómo se enfocó esta revisión

La revisión sobre los fármacos antivirales zanamivir y oseltamivir para la gripe en adultos y niños se ha actualizado y combinado sobre la base de los informes de los fabricantes a los reguladores (informes de estudios clínicos) y los comentarios de los reguladores. A estos comentarios e informes se les ha llamado "información reglamentaria". Los informes de estudios clínicos son documentos extensos no publicados, con detalles importantes sobre los ensayos que formaron la base para la aprobación comercial. Incluyen los protocolos, métodos y resultados. Los informes de estudios clínicos hasta la fecha han sido confidenciales, y solo los han visto los fabricantes y los reguladores.



¿Quién está hablando de este artículo?



# ESCENARIOS DE ACCION – PERSPECTIVA DE POLITICA Y REGULACION

**JUICIO  
TERAPEUTICO**



**ADECUACIONES FARMACEUTICAS**

- Formas farmacéuticas
- Vías de administración

**MECANISMOS DE  
ABASTECIMIENTO Y  
PRODUCCION**

**INVESTIGACION Y  
DESARROLLO**

## Actividades 2017

- Desabastecimiento de medicamentos esenciales en la región.
- Estudio sobre procesos de compras de medicamentos a nivel regional.
- Seminario virtual sobre los retos que representa la incorporación de nuevas tecnologías.

Próxima  
Publicación

SITUACIÓN REGIONAL DE  
MEDICAMENTOS  
ESENCIALES CON RIESGO  
DE DESABASTECIMIENTO Y  
ESTRATEGIAS PARA SU  
ABASTECIMIENTO  
SOSTENIDO



# Actividades 2017

- **Judicialización – Acceso a Medicamentos**
  - Trabajo actual en materia de Derecho Sanitario
  - Foro regional sobre judicialización de medicamentos (Octubre 2017)

Octubre 18 al  
20 de 2017



## VII CONGRESSO IBERO-AMERICANO DE DIREITO SANITÁRIO

**DIREITO À SAÚDE EM ESTADOS DEMOCRÁTICOS:  
EXPERIÊNCIAS CONTEMPORÂNEAS**

ABERTAS AS INSCRIÇÕES PARA PARTICIPAÇÃO NO EVENTO E PARA SUBMISSÃO DE TRABALHOS.

### **PARTICIPAÇÃO**

Os interessados em participar do VII Congresso Ibero-Americano de Direito Sanitário devem enviar e-mail para: [contato@rediberoamericanadisa.com](mailto:contato@rediberoamericanadisa.com), informando nome, instituição, documento de identificação, e-mail e telefone.

As vagas são limitadas.

**SUBMISSÃO DE TRABALHOS - COMUNICAÇÃO ORAL OU PÔSTER**  
**PRAZO: 26 DE AGOSTO**

Os trabalhos devem tratar de temas relacionados ao campo interdisciplinar do Direito Sanitário. Os resumos devem ser enviados para o e-mail: [contato@rediberoamericanadisa.com](mailto:contato@rediberoamericanadisa.com), identificando no campo "Assunto" a categoria do trabalho e, no caso de comunicação oral, informando também qual o número do Grupo de Trabalho escolhido.

**MAIS INFORMAÇÕES SOBRE O EVENTO E SOBRE A SUBMISSÃO DE TRABALHOS EM:**  
<http://rediberoamericanadisa.com/pt/vii-congresso/>

**DATA: 18 A 20 DE OUTUBRO DE 2017**

**DIA 18**

**FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

AV. DR. ARNALDO, 455, CERQUEIRA CÉSAR,  
SÃO PAULO/SP, BRASIL - METRÔ CLÍNICAS

**DIAS 19 E 20**

**FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

AV. DR. ARNALDO, 715, CERQUEIRA CÉSAR,  
SÃO PAULO/SP, BRASIL - METRÔ CLÍNICAS

REALIZAÇÃO:



APOIO:





OBRIGADO!

Gracias (castellano), Dank u  
(holandês), Sulpayki (kwichua),  
Aguyyé, (guarani), Anayawatsu  
(wayunaiki), Pachi (aymara), Yakera  
(warao), Chaltu (mapuche), Noaja  
(guanano), Añú (tucano)