



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Uso compasivo de medicamentos. Cuando la opción no es un medicamento autorizado.

Compassionate use drugs. When the option is not an authorized drug.

Autora: Dña. María Iriondo Muruzábal

Directora: Dña. M^a Blanca Sánchez Santiago

Santander, Junio 2017

INDICE

INDICE	2
RESUMEN/ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN.	5
2. OBJETIVOS	8
3. MARCO JURÍDICO.	8
3.1 UNIÓN EUROPEA.	8
3.2. ESPAÑA (RD 1015/2009).....	9
3.2.1. MARCO NORMATIVO HASTA EL 2009.	9
3.2.2. NOVEDADES RD 1015/2009.....	11
3.2.3. SITUACIÓN COMUNIDADES AUTÓNOMAS.	13
4. DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES.....	19
4.1. USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN.	19
4.1.1. AUTORIZACIÓN DE USO INDIVIDUALIZADO.	20
4.1.2. AUTORIZACIÓN TEMPORAL DE USO (ATU).....	20
4.2. USO ALTERNATIVO. USO DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS. OFF-LABEL.....	21
4.3. MEDICAMENTOS NO AUTORIZADOS EN ESPAÑA.	23
5. JUSTIFICACIONES Y BENEFICIOS DEL USO COMPASIVO.	25
6. LIMITACIONES Y PROBLEMAS DEL USO DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES.	27
6.1. LIMITACIONES DE LA NORMATIVA VIGENTE EN ESPAÑA.....	29
6.1.1. OPINIÓN DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS.	30
7. CONCLUSIONES.....	32
8. BIBLIOGRAFÍA	33

RESUMEN

La autorización de un medicamento ofrece una “garantía” de eficacia y seguridad. Sin embargo, en ocasiones puede ser necesario el uso de un medicamento en condiciones no autorizadas. Bien porque no existen alternativas, cuando el paciente pertenece a un grupo “protegido” como los niños o bien porque las cualidades de un fármaco no han sido incorporadas aún a las indicaciones autorizadas.

En España el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Este Real Decreto agiliza los trámites con respecto a la legislación anterior y diferencia tres posibilidades: el uso compasivo de medicamentos en investigación, el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas y el acceso a medicamentos no autorizados en España.

Para realizar una prescripción en estas condiciones como norma general, se debe comunicar y recibir autorización tanto del centro sanitario como de la Agencia Europea de Medicamentos. El paciente debe ser informado, aceptar las condiciones del tratamiento y firmar el consentimiento informado. No se deben infravalorar los riesgos y limitaciones de este tipo de uso, razón por la que todo el proceso debe quedar reflejado en la historia clínica.

La importancia de estos programas radica en que permiten que pacientes sin alternativas terapéuticas obtengan una vía de acceso rápida a un potencial beneficio, premiando la evidencia científica frente a los temas burocráticos.

Palabras clave: *medicamentos en situaciones especiales, Real Decreto 1015/2009, uso compasivo.*

ABSTRACT

The authorisation of a medical drug offers a “guarantee” of safety and efficiency. However, there are situations where the use of unauthorised treatment is needed. This covers situations where no other alternatives are available, such as patients belonging to a “protected” group like the children, or because its characteristics has not yet been incorporated to the authorised condition.

The Spanish Royal Decree 1015/2009 of June 19, regulates the availability of drugs in special conditions. This Royal Decree speeds up the procedure in comparison with the previous legislation and differentiates three situations: compassionate use of drugs on study, use of authorised drugs in different conditions, and access to drugs not authorised in Spain.

In order to make a prescription in these conditions it is necessary to communicate and receive an approval from both the medical centre and the European Medicines Agency. The patient must also be informed and accept the treatment conditions, as well as he must sign the informed consent. We should not underestimate the risks and limitations of this type of use, reason why all this information has to be reflected in the medical history.

This programs represent a fast-way procedure that offer patients without therapeutic alternatives a potential benefit and where scientific knowledge is awarded in spite of bureaucratic procedures.

Key words: drugs in special conditions, Royal Decree 1015/2009, compassionate use.

1. INTRODUCCIÓN.

Hasta hace poco, la única forma de acceder a nuevos fármacos o a nuevas indicaciones de los mismos era mediante ensayos clínicos. Esto es un problema para los enfermos sin opciones terapéuticas disponibles, puesto que la mayoría de las veces no se ajustan a los criterios de inclusión y no pueden participar. Con el fin de crear un grupo homogéneo, se excluyen una cantidad significativa de participantes, por ejemplo, si se encuentran en malas condiciones físicas (pueden morir antes de completar el estudio) o si están tomando demasiados fármacos (creando factores de confusión), etc^{1,2}.

Por tanto, la regulación del uso de medicamentos en situaciones especiales ha generado canales alternativos para estos pacientes sin alternativas terapéuticas.

No obstante, la normativa en materia de medicamentos de todos los países establece, para proteger la salud pública de sus ciudadanos, que las agencias reguladoras de medicamentos, en España la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS), deben someter a los medicamentos a exhaustivos controles y evaluaciones antes de permitir su comercialización. Deben ofrecer garantías de calidad y un riesgo-beneficio favorable³.

Por consiguiente, la legislación debe garantizar la protección de la salud del ciudadano sin que ello suponga dificultar el empleo de estos medicamentos. Esto es un difícil cometido. Puesto que a veces la necesidad de utilizarlos se basa en evidencias más cuestionables que en las condiciones autorizadas. En estos casos, tiene un papel más relevante el juicio personal, tanto del médico como del paciente una vez informado⁴.

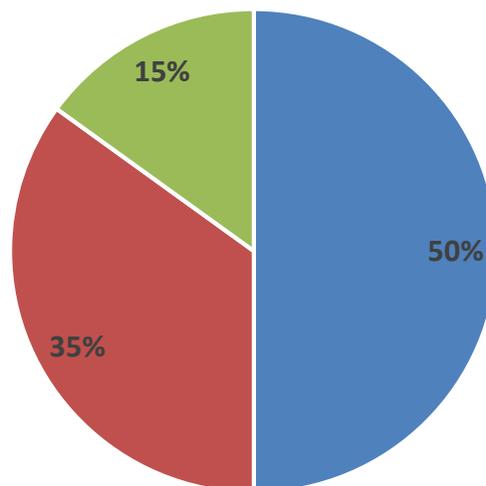
En España, esta coyuntura está regulada por el Real Decreto (RD) 1015/2009⁵ por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, que entró en vigor el 21 de julio de 2009. Se consigue así, organizar lo establecido en la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento⁶ y entrar en sintonía con los demás países de la Unión Europea⁷.

Hay diversas circunstancias en las que un medicamento no puede prescribirse⁸. Puede ser que haya evidencia de eficacia pero aún no se haya autorizado, es decir, que todavía no se haya solicitado o se encuentre en trámite su autorización. Por otro lado, puede ser difícil conseguir información sobre el tema (por ejemplo, en las enfermedades raras), encontrándose en una “zona gris de evidencia”. O bien, por falta de suficientes datos que garanticen seguridad o eficacia.

El RD 1015/2009, diferencia 3 tipos de situaciones, definidas en el artículo 2⁵:

1. Uso compasivo de medicamentos en investigación: “utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado”. Añade, como elemento de la definición, que “el medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos”.
2. Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, fuera de ficha técnica, “*off-label*”: “el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada”.
3. Acceso a medicamentos no autorizados en España: “utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación”.

En el año 2008, en España⁹ se dieron 60.000 autorizaciones para uso en condiciones especiales. De ellas, el 50% correspondían a medicamentos extranjeros, el 35% al uso alternativo y el 15% al uso compasivo.



- Medicamentos extranjeros
- Uso en condiciones diferentes a las autorizadas
- Medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico

La presencia de las tres situaciones anteriores es creciente y cada vez adquiere mayor importancia en la práctica clínica habitual. Desde 2010, el número de solicitudes de uso en situaciones especiales recibidas por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, ha aumentado en casi un 25%. Una proporción importante de estas solicitudes proviene de pacientes con enfermedades raras¹⁰. Se estima que 350 millones de personas sufren enfermedades raras, de ellos un 8,6% se encuentran en Europa¹¹.

La distribución es diferente dependiendo del área terapéutica. En el año 2008 en España, el área más implicada en el uso compasivo fue Oncología (58%), seguida por Neurología (10%) y Digestivo (8%). Dentro del uso fuera de ficha técnica, Oncología obtuvo el 30% de las autorizaciones, Oftalmología un 19%, seguido por Neurología y enfermedades infecciosas, con un 6% cada una⁴.

En la comunidad de Madrid⁸ en 2008, 6523 pacientes utilizaron medicamentos en situaciones especiales. Se emplearon 365 fármacos en, aproximadamente, 1500 indicaciones diferentes. Los dos principios activos más usados fueron el misoprostol (20,8%) y el bevacizumab intravítreo (14,6%). El primero para realizar abortos diferidos, legrados evacuadores y otras indicaciones ginecológicas¹². El segundo para el edema macular y diabético y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

Por otro lado, hay estudios que indican que el uso en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica tiene lugar en el 74% de las ocasiones que se utilizan anticonvulsionantes, en el 71% con rituximab, el 60% con los antipsicóticos, en el 50-75% de los tratamientos oncológicos y en el 41 % de los antibióticos¹³.

Este tema es de gran relevancia en la población pediátrica. Las compañías farmacéuticas no son proclives a realizar estudios pediátricos por su complejidad, problemas éticos en poblaciones tan vulnerables y por los limitados beneficios económicos. Por lo que la indicación pediátrica en la ficha técnica no siempre está disponible y con frecuencia es incompleta, aparecen indicaciones sin especificar dosis para peso o superficie corporal, con referencia sólo para niños mayores o sin formulación pediátrica específica¹⁴.

El Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP)¹⁵ inauguró en 2012 el *Pediamécum*, una gran base de datos on-line de medicamentos de uso pediátrico¹⁶. Más de la mitad de los casi 600 fármacos disponibles en esta base de datos, tiene reconocido el menos un uso en condiciones *off-label*. Destacando medicamentos de uso habitual en atención primaria como ciproheptadina, cotrimoxazol, dexclorfeniramina, macrólidos, mebendazol, metronidazol, omeprazol, racecadotril, ranitidina o rifampicina¹⁷.

En la Unión Europea, según la EMA, menos del 50% de medicamentos pediátricos se han ensayado en niños, estimándose prescripciones de fármacos no autorizadas en unidades neonatales del 90%, hospitalización pediátrica del 45% y medicina primaria del 10-20%¹⁴.

2. OBJETIVOS.

- a) Conocer el concepto de uso de medicamentos en situaciones especiales, así como, las diferencias y matices entre las diferentes modalidades.
- b) Conocer su situación actual en la Unión Europea, España y en las Comunidades Autónomas.
- c) Conocer las justificaciones, beneficios y la importancia de su uso.
- d) Conocer los problemas y repercusiones negativas de su uso.

3. MARCO JURÍDICO.

3.1 UNIÓN EUROPEA.

El uso compasivo dentro del marco europeo, está regulado por el Reglamento (CE) nº 726/2004⁷. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹⁸ define el "uso compasivo" como una opción de tratamiento que permite el uso de un medicamento no autorizado que está en desarrollo. La EMA se encarga de proponer normas y hacer recomendaciones a través del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Sin embargo, estas recomendaciones no tienen ninguna vinculación legal y sólo las aplican los estados miembros que deseen seguirlas. Por tanto, cada Estado miembro de la Unión Europea (UE) es quien desarrolla sus propias leyes¹.

El uso compasivo (CUP) está en vigor en 20 de los 28 Estados miembros de la UE (71%). Estos países son Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Hungría, Italia, Letonia, Malta, Países Bajos, Portugal, Reino Unido y Suecia. Los ocho países restantes (Chipre, Estonia, Grecia, Irlanda, Lituania, Luxemburgo, Polonia y Eslovaquia) pertenecen a una de estas tres categorías: CUP no está regulado, no hay información disponible o la información disponible tiene falta de claridad¹.

3.2. ESPAÑA (RD 1015/2009).

3.2.1. MARCO NORMATIVO HASTA EL 2009.

Hasta 2009 se publicaron varias leyes y Reales Decretos que regulaban este campo¹⁹.

La ley 25/1990²⁰ indica que de forma excepcional el Ministerio de Sanidad y Consumo puede conceder su autorización, para la prescripción de “productos en investigación”, a pacientes no incluidos en el ensayo, bajo exclusiva responsabilidad del médico, siempre y cuando, este lo considere imprescindible y lo justifique. Asimismo, hace necesario el consentimiento informado del paciente y debe quedar reflejado en su historia clínica.

El RD 561/1993²¹ incluye por primera vez el uso alternativo de medicamentos ya autorizados, aunque dentro del marco del uso compasivo. Entiende por uso compasivo tanto el uso de “productos” al margen de un ensayo clínico, como su uso en condiciones distintas a las autorizadas, o bien, una vez finalizado el ensayo, antes de su autorización. La responsabilidad recae exclusivamente en el médico. Se requiere, el consentimiento informado por escrito del enfermo o de su representante legal, un informe clínico del médico que justifique el tratamiento, la conformidad del Director del centro donde se aplica y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de cada caso concreto. Además, es necesario comunicar los resultados del tratamiento y sus efectos adversos¹⁹.

El RD 223/2004²² sustituye la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios por la de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Además, establece que las reacciones adversas derivadas de este uso “fuera de indicación” deben ser comunicadas a esta última entidad. También, define el uso compasivo como “la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas”.

Por tanto, bajo el régimen de la Ley 25/1990²⁰ y de los artículos 28 y 29 del Real Decreto 223/2004²², el uso compasivo comprende tanto la utilización de medicamentos aún no autorizados como la utilización alternativa de los autorizados, siempre que en ambos casos se encuentre el medicamento en investigación, aunque no necesariamente en el marco de un ensayo clínico.

Como indica el RD 223/2004²², el uso compasivo, pretende “conseguir un beneficio terapéutico para el paciente”. Para llevarlo a cabo es necesario un soporte legal, que se consigue reuniendo, el visto bueno del director del centro, el

consentimiento informado del paciente, un informe del médico responsable justificando el proceso y la autorización de la AEMPS.

El paciente jugaba un papel muy secundario. Además, no se conocían los criterios por los que se otorgaba o denegaba la autorización, ni la forma de impugnación. Esto último es realmente importante porque son procesos clínicos que requieren soluciones rápidas. La interpretación y aplicación de estos documentos legales, generaba inseguridad y conflictos en situaciones delicadas. La autorización del uso compasivo se entendía como una actividad “menor” respecto a la autorización de ensayo clínico¹⁹.

La Ley 29/2006⁶ no produjo modificaciones, pero presagiaba cambios. Denomina uso compasivo al empleo de medicamentos sin autorización y anuncia por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo las condiciones para su prescripción.

El RD 1345/2007²³ incluye el primer cambio relevante. Regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación, derogando el RD 223/2004²². Impulsa iniciativas autonómicas. La AEMPS continúa con su actividad autorizadora, a pesar de la ausencia de una normativa que contemple su intervención.

En conclusión, a diferencia del resto de países europeos, España combinaba “uso compasivo” y uso “fuera de las condiciones autorizadas (*off-label*)”, ambos tenían el mismo proceso de acceso. La autorización era individualizada en todos los casos. Además, la separación entre “compasivo” y “extranjero” no era clara. Muchas veces esta terminología era intercambiable, inconsistente e incierta, dificultando el proceso a la hora de acceder a los medicamentos¹⁹.

La AEMPS debía dar apoyo legal para la prescripción fuera de ficha técnica, incluso era necesario para que lo financiase el Sistema Nacional de Salud (SNS)³. Por tanto, la carga burocrática era excesiva, consiguiendo poca repercusión en el conocimiento científico y creando esperas innecesarias para pacientes en situaciones críticas. El seguimiento de estos pacientes era escaso, con una intervención “parcial” en los medicamentos fuera de indicación. Por otro lado, el impacto era impredecible en el presupuesto hospitalario.

Las solicitudes, salvo en situaciones aisladas, provenían únicamente del ámbito hospitalario. Si el desconocimiento ya era alto en el ámbito hospitalario, solventado por las comisiones de Farmacia y Terapéutica que daban apoyo a los profesionales, este desconocimiento era aún mucho mayor en el ámbito de la Atención Primaria²⁴.

Además, la notificación de reacciones adversas era inconsistente. A modo de ejemplo, en el 2008, se recibieron 170 informes de seguimiento, habiéndose realizado unas 30.000 autorizaciones anuales en los últimos años⁴.

3.2.2. NOVEDADES RD 1015/2009.

El RD 1015/2009 es un gran avance, crea un sistema ágil desde el punto de vista administrativo en el que queda bien definida la responsabilidad de cada organismo efector, desde el médico hasta el centro hospitalario, así como la función de las autoridades sobre materia de seguridad y aval científico. Mejora unas condiciones previas, altamente burocratizadas³.

La principal aportación es diferenciar claramente los tres tipos de situaciones, el uso compasivo, el “*off-label*” y los medicamentos extranjeros. Este cambio aumenta las garantías para médicos y pacientes y refuerza la supervisión científica de la AEMPS. Simplifica enormemente trámites administrativos, empleando sistemas de información y comunicación. Elimina la intervención de la AEMPS, por ejemplo, en la obtención del consentimiento informado, siendo ahora responsabilidad del ámbito asistencial³.

El uso compasivo de medicamentos en investigación y el acceso a medicamentos no disponibles en España necesitan, como antes, la autorización de la AEMPS. Para ambos, se utiliza una base de datos única. Al compartir procedimientos de solicitud y gestión telemática, se simplifican las tareas y se eliminan cargas burocráticas⁴.

El uso alternativo se separa de los otros dos, puesto que no necesita autorización de importación, ni de la AEMPS⁴. Se intenta ajustar con la regulación europea, aunque ésta sólo utilice el término uso de medicamentos no autorizados, entendiendo que el uso alternativo es algo normalizado en la práctica habitual. Por un lado, en áreas con alto nivel de investigación, donde el conocimiento evoluciona a más velocidad que los trámites necesarios para incluir esta nueva información en ficha técnica. Por otro lado, en áreas sin el interés comercial suficiente, para realizar los estudios necesarios para aceptar una nueva indicación. En estos casos, el responsable es el profesional que prescribe el fármaco, sin requerir autorización de la AEMPS. Aunque se aconseja que la AEMPS transmita una recomendación, basada en los información disponible sobre seguridad y eficacia¹⁹.

Mientras el RD 223/2004²² tenía como único criterio para solicitarlo “el carácter indispensable de su uso”, el RD 1015/2009 en su artículo 2.1.⁵ precisa que es para “pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado”. Convirtiéndolo así, en una práctica admisible. No obstante, se reserva a la AEMPS, el derecho a intervenir, si ésta cree que existe riesgo, si es de prescripción restringida, o si produce gran impacto asistencial¹⁹.

Con esta nueva normativa, se facilita a la AEMPS su actuación en la red europea y que se evalúen los protocolos de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)³.

Otra novedad es que obliga a que el medicamento haya pasado las etapas previas de investigación en el laboratorio y con animales, lo que garantiza un nivel básico de seguridad. Pretende, así, velar por el interés del paciente, apostando por una investigación organizada, normalmente financiada por fondos privados. Elimina el acceso a medicamentos en fases tempranas de investigación si no es a través de un ensayo clínico¹⁹.

También delimita las responsabilidades del médico, de la dirección del centro sanitario, del laboratorio farmacéutico y de la AEMPS⁴. La cobertura de responsabilidad por los supuestos daños se rige en este Real Decreto por lo que indica el artículo 46 de la Ley 44/2003²⁵, es decir, los profesionales que ejerzan en el sector privado deben tener un seguro de responsabilidad que cubra las indemnizaciones de un eventual daño causado al prestar sus servicios.

Además, es trascendental la aparición de Autorizaciones Temporales (ATU) frente, a las autorizaciones individuales. Elimina la obligación de realizar procedimientos burocráticos individuales cuando hay un grupo de pacientes subsidiario de beneficio. Así también, las garantías científicas se ven reforzadas, garantizando igualdad de acceso y se consigue información valiosa, al menos desde el punto de vista de seguridad³.

Asimismo, gana importancia el promotor del ensayo clínico, el solicitante de la autorización de comercialización (uso compasivo) y el titular de autorización de comercialización (uso alternativo). Los dos primeros, deben garantizar el suministro del medicamento de antemano o cualquier información requerida y relevante y colaborar con la AEMPS para establecer las condiciones de uso de las autorizaciones temporales. Por otro lado, es su obligación notificar de forma urgente cualquier información relacionada con la seguridad del medicamento. Además, el titular de autorización de comercialización está obligado a comunicar sospechas de reacciones adversas, no promover el uso en condiciones diferentes a las autorizadas, ni distribuir material que pueda promover su uso y dar a la Agencia información sobre el impacto de su empleo¹⁹. El procedimiento de notificación de sospecha de reacciones adversas está detallado en la página web de la AEMPS (www.agemed.es).

Por tanto, establece con claridad la importancia de la cooperación y la vinculación necesaria entre la administración y la ciencia¹⁹.

Cobra gran importancia la garantía de confidencialidad, la protección de datos y la garantía de transparencia⁴.

Resumiendo, hay que destacar que actualiza los procedimientos necesarios para el uso en situaciones especiales. Hasta entonces suponía una inmensa carga burocrática tanto para el centro solicitante como para la AEMPS. Por ejemplo, en 2008, de las 60.000 autorizaciones que se realizaron, la mayoría se resolvieron individualmente ²⁶.

3.2.3. SITUACIÓN COMUNIDADES AUTÓNOMAS.

Con el RD 1015/2009 sí que quedan claras las obligaciones de la Agencia, del médico y del laboratorio. Pero no queda establecido el papel de las comunidades autónomas (CCAA). La AEMPS tiene que establecer un sistema de intercambio de información entre ellas. Sin embargo, tanto la asistencia prestada en los centros sanitarios como los costes, los tienen que asumir las CCAA⁸.

El artículo 4 del RD Ley 16/2012²⁷, de "Medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones" actualiza este concepto y recoge: "la prescripción de un medicamento para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica deberá ser autorizada previamente por la comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente en cada comunidad autónoma".

Por tanto parece claro que las CCAA deben participar en la toma de decisiones por varios motivos⁸:

- El propio decreto establece de forma indirecta la necesidad de un sistema de información: no podemos basarnos en un criterio apriorístico de excepcionalidad, sin tener un buen sistema de información que nos dé una idea real del problema, ya que una "generalización del uso *off-label* de medicamentos es la muerte del sistema regulatorio".
- Son responsables del reparto equitativo de los recursos y de la asistencia sanitaria.
- La responsabilidad no debe caer exclusivamente en el médico prescriptor si este trabaja en una organización pública.
- La financiación debería estar basada en criterios claros y universales.

Siete CCAA han establecido una norma propia para regular el uso fuera de indicación (total o parcialmente) y además, cuatro se encuentran en proceso de trámite, como se puede ver en la tabla 1. Estas normativas definen, el ámbito de aplicación, la necesidad de un informe médico y su extensión, el modelo de consentimiento informado, el organismo responsable de validar la información, la necesidad o no de aprobación previa, la posibilidad de tener evaluadores externos en determinadas circunstancias, el medio de dispensación y el órgano encargado de mantener el sistema de información de uso, como se puede ver en las tablas 2 y 3.

Tabla 1. Normativa vigente o en desarrollo en relación al uso de medicamentos fuera de indicación en algunas CCAA. Modificada de ⁸.

CCAA	NORMA	PUBLICACIÓN	ÁMBITO DE APLICACIÓN
Navarra	Instrucción 2/2009	Dic-09	Hospital y primaria (Residencias y visado)
Aragón	Instrucción 18 Febrero	Feb-10	Hospital y primaria
La Rioja	Instrucción 2/2010	Mar-10	Hospital
Castilla la Mancha	Nota interna		
Andalucía	Resolución SC 0369/09	Ago-09	Hospital y primaria
País Vasco	En trámite		
Valencia	Instrucción (pendiente de orden)	Ago-09	Hospital y primaria
Extremadura	En trámite		
Cataluña	En trámite		
Madrid	En trámite		
Galicia	Instrucción (inmunosupresores)		

Tabla 2. Contenido y requisitos de la normativa en cada CCAA. Modificada de ⁸.

CCAA	INFORME MÉDICO	CONSENTIMIENTO INFORMADO	VALIDACIÓN	APROBACIÓN PREVIA
Navarra	Justificar ausencia alternativas. Bibliografía	Escrito (modelo)		Dirección centro
Aragón	Justificación, bibliografía	Escrito	Servicio de farmacia	Dirección centro
La Rioja	Justificar ausencia alternativas, bibliografía	Escrito (incorpora posibilidad de solicitud denegada)	Comisión de farmacia y terapéutica	Dirección centro
Andalucía	Solo especialistas hospitalarios. Justificación, bibliografía.			Dirección gerencia SAS
Valencia	Justificación ausencia alternativas, bibliografía	Escrito	Servicio de farmacia	

Tabla 3. Contenido y requisitos de la normativa en cada CCAA. Modificada de ⁸.

CCAA	EVALUADOR EXTERNO	DISPENSACIÓN SI VISADO	REMISIÓN DE INFORMACIÓN DE USO	DE DE	OBSERVACIONES
Aragón	Comité valoración medicamentos, si posible situación de desigualdad en el acceso, o impacto económico relevante	Hospital	Servicio de farmacia responsable del mantenimiento del sistema de información. Desde allí se remite a la gerencia del centro y desde esta a los servicios centrales		Existe un procedimiento de urgencia sin validación
La Rioja		Hospital	Servicio de farmacia responsable del mantenimiento del sistema de información. Desde allí se remite a la comisión de farmacia, gerencia del centro y desde ésta a AEMP		
Castilla la Mancha		Hospital			
Andalucía	Comisión asesora de armonización	Oficia de Farmacia	Servicios centrales		Existe un procedimiento de urgencia sin validación
Valencia			Comisión de farmacia y de uso racional		Previsto un sistema automatizado de información

En Cantabria, la Comisión Corporativa de Farmacia (CCF) del Servicio Cántabro de Salud (SCS), recoge las directrices generales que regirán la utilización de medicamentos en cada una de las situaciones especiales, en un documento elaborado el 15 de Enero de 2016. Este documento recoge lo que se plantea a continuación ²⁸.

Los tratamientos en situaciones especiales pueden ser solicitados por médicos especialistas del ámbito hospitalario a través de los Servicios de Farmacia de los Hospitales, para uso en régimen interno o ambulatorio. En el caso de los neurolépticos atípicos y medicamentos extranjeros, la solicitud puede ser realizada también por médicos especialistas de atención primaria, a través del Servicio de Farmacia de Primaria.

La solicitud de fármacos en uso compasivo se envía por el Servicio de Farmacia Hospitalario a la AEMPS, utilizando un formulario de solicitud de autorización. Debe incluir un informe clínico del médico responsable y si se requiere la conformidad del promotor. Además, debe especificar el número de envases requeridos.

La solicitud del medicamento extranjero se tramitará por el Servicio de Farmacia Hospitalario o de Primaria a la AEMPS, utilizando el procedimiento oficial establecido. El trámite continúa de forma electrónica.

En cuanto al uso fuera de ficha técnica, el médico especialista debe rellenar el "Modelo de solicitud de Medicamento para uso fuera de ficha técnica del SCS" que se puede ver en la figura 1. para ser autorizado por la CCF. El procedimiento es diferente dependiendo de distintas situaciones:

- Uso protocolizado en el centro asistencial o está incluido en la base de datos *off-label* del SCS: la CCF autoriza contrastando con la base de datos. Desde la secretaría de la CCF se emitirá una notificación al facultativo solicitante y al Servicio de Farmacia correspondiente.
- Uso no protocolizado: se incluye en la siguiente orden del día, se evalúa por la CCF y una vez resuelto sigue el mismo circuito que el caso anterior.
- Uso no protocolizado con carácter de urgencia: debe ser evaluado a través de correo electrónico de forma urgente por la CCF. Es necesaria una opinión favorable al menos de 4 vocales. Desde la secretaria de la CCF se emite la notificación como en los casos anteriores.
- Uso en situaciones de urgencia vital: la Dirección Médica puede autorizar su uso avalándolo con su firma. Se traslada después por el Servicio de Farmacia al CCF para incluir en la orden del día del día siguiente e incluirlo en acta.

En todos los casos, se debe hacer un seguimiento y monitorización del resultado de los tratamientos, tanto de efectividad como de seguridad a través de un registro informatizado.

Figura 1. Modelo de solicitud de Medicamento para uso fuera de ficha técnica del Servicio Cantabro de Salud²⁸.

LOGO HOSPITAL	
SOLICITUD PARA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DISTINTAS A LAS AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA (OFF LABEL)	
Fecha de solicitud: ___ / ___ / _____	
Datos del Medicamento	
<p>Nombre del principio activo: _____</p> <p>Indicación: _____</p> <p>Dosis y vía de administración para la indicación solicitada: _____</p> <p>Duración prevista tratamiento: _____</p> <p>Bibliografía revisada (adjuntar enlaces o fotocopias)</p>	
Datos del Paciente	
<p>Nombre _____ Apellidos _____</p> <p>H^oC _____ Fecha de nacimiento _____</p> <p>Diagnóstico: _____</p> <p>Informe Clínico (se adjuntará a esta solicitud cumplimentando según esquema indicado al dorso de este impreso)</p> <p>Consentimiento informado del paciente (adjuntar)</p>	
Datos del Médico Prescriptor	
<p>Nombre: _____ Apellidos: _____</p> <p>Servicio Clínico: _____</p>	
<p><input type="checkbox"/> (Marcar si la solicitud es urgente)</p> <p>Justificación:</p>	

4. DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES.

Se presentan a continuación los requisitos para disponer de estos medicamentos.

4.1. USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN.

Como ya se ha explicado, consiste en la dispensación de medicamentos en investigación o antes de su autorización a pacientes, al margen de un ensayo clínico, que presenten una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que pone en peligro su vida y que no puedan ser tratados satisfactoriamente por ningún medicamento autorizado. Todo ello, va en sintonía con lo recogido en el Reglamento Europeo⁴.

Estos medicamentos pueden ser autorizados por la AEMPS bien de forma individualizada o genérica, “autorizaciones temporales de utilización”. Se exige que el promotor del ensayo o el solicitante de autorización de comercialización hayan manifestado su predisposición a suministrarlo¹⁹.

El médico que lo solicite tiene una serie de obligaciones¹⁹:

- Elaborar un informe clínico que justifique la necesidad de tratamiento, incluyendo la duración prevista y la posología. Tiene que quedar claro el motivo por el que no son adecuados los medicamentos ya autorizados, por qué no puede ser incluido en un ensayo clínico y la falta de alternativas terapéuticas.
- Informar al paciente de forma comprensible sobre la naturaleza del tratamiento, sus implicaciones, riesgos y obtener su consentimiento informado o el de su representante.
- Notificar de forma inmediata las reacciones adversas graves a la AEMPS.
- Si se requiere, rellenar los formularios específicos de recogida de datos.
- Otorgar a la AEMPS la información que solicite sobre los resultados.
- Comunicar problemas de seguridad a las CCAA, al promotor del ensayo clínico o al solicitante de autorización de comercialización en un plazo de 15 días máximo para que se tenga conocimiento de ellos.

Por tanto, se utiliza en situaciones clínicas de gran gravedad, de ahí que su uso sea casi exclusivo en el ámbito hospitalario⁴. Esta normativa hace especial énfasis en la recogida de información de seguridad. El laboratorio farmacéutico debe acceder a suministrar el medicamento, el hospital debe consentir el uso y solicitar la cantidad que necesita al laboratorio. No debe obstaculizar la investigación clínica.

4.1.1. AUTORIZACIÓN DE USO INDIVIDUALIZADO.

En estos casos el médico solicitante tiene que realizar un informe clínico que justifique su uso. Además, se precisa el consentimiento informado del paciente, la autorización de la dirección del centro sanitario y la conformidad del promotor del ensayo o del titular de autorización de comercialización²⁶.

El hospital, normalmente a través del Servicio de Farmacia o de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, debe enviar únicamente el formato de solicitud y la justificación clínica a la AEMPS. La AEMPS debe valorar si la necesidad clínica y los datos disponibles son favorables, para dar su autorización. Antes de la administración del medicamento deben estar listos también el resto de los documentos⁴. El médico debe dejar constancia en la historia clínica de la conformidad del paciente y de la información que se le ha dado.

4.1.2. AUTORIZACIÓN TEMPORAL DE USO (ATU).

La ATU establece, de modo general, las condiciones que debe cumplir el paciente para acceder a la medicación. Lógicamente, no es necesario entregar a la AEMPS un informe clínico ni una solicitud en cada caso. Es suficiente con que la dirección médica autorice el uso en su centro sanitario. Es precisamente la dirección del hospital quien se tiene que asegurar de que el paciente cumple las condiciones establecidas. El hospital comunica cada caso a la AEMPS sólo a efectos informativos⁴.

La AEMPS, cuando recibe un gran número de solicitudes, identifica los medicamentos susceptibles de recibir una autorización temporal y elabora las condiciones de colaboración con el laboratorio farmacéutico promotor del ensayo, que es quien debe suministrar el medicamento y debe disponer de toda la información científica⁴.

Por supuesto, también es necesario un consentimiento informado antes de administrar el medicamento.

Una red de expertos clínicos de la AEMPS elabora para cada ATU, los requisitos y condiciones de seguimiento. Esto puede tener importancia en enfermedades de baja prevalencia, en las que es difícil conseguir datos de seguridad y eficacia. La información obtenida a través de esta experiencia puede ser de gran utilidad⁴.

4.2. USO ALTERNATIVO. USO DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS. OFF-LABEL.

La ficha técnica es el documento oficial que recoge las condiciones “normales” de uso. Tiene una estructura uniforme y proporciona información actualizada sobre el medicamento, las indicaciones terapéuticas para las que se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable probada en ensayos clínicos. También sobre el tipo de pacientes donde esto ocurre (por ejemplo, grupos de edad), posología, forma de administración, contraindicaciones, efectos adversos, precauciones, interacciones y condiciones de conservación (por ejemplo, fecha de caducidad o temperatura adecuada de preservación). Por tanto, no sólo da información clínica, sino también de calidad farmacéutica^{4,23}.

La compañía farmacéutica es la que solicita la aprobación de una Agencia Reguladora para un producto. Las indicaciones y condiciones de uso que se encuentran en la ficha técnica corresponden con las que han sido estudiadas en la fase de investigación, siempre y cuando la agencia reguladora que autoriza su comercialización considere un balance riesgo/beneficio favorable²³.

En algunos casos la información procedente de ensayos clínicos no aporta datos suficientes que garanticen seguridad o costo-efectividad²⁹. Sin embargo, en otros casos si hay evidencia científica, pero no hay un interés comercial para realizar los trámites pertinentes para la autorización de las agencias³⁰. Estas indicaciones aunque no vengán en ficha técnica se pueden incorporar en guías clínicas y protocolos.

Por ejemplo, en la DMAE el fármaco aprobado en ficha técnica es el ranibizumab³¹. No obstante, el bevacizumab ha demostrado en un ensayo clínico ser un no inferior al previo³² y estudios observacionales apuntan que no hay diferencias significativas en el perfil de seguridad³³. Ambos pertenecen a la misma compañía farmacéutica, pero el coste del tratamiento es 60-90 veces superior con ranibizumab. Por tanto, es más costo-eficiente Bevacizumab³⁴ que sólo se puede usar de forma off-label. Si el retraso se debe a motivos comerciales o ajenos a la ciencia, debería ser regulado desde el punto de vista legislativo, temas económicos no deberían condicionar la investigación sanitaria⁴.

El Real Decreto introduce un cambio sustancial, como ya se ha explicado, puesto que deja de ser necesaria la autorización de la AEMPS en cada caso concreto.

Los servicios de farmacia encargados de la dispensación deben conocer todos los usos en condiciones fuera de ficha técnica (FFT). La Sociedad Manchega de Farmacia Hospitalaria (SCMFH)³⁵, basándose en las recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)³⁶, ha publicado un protocolo asistencial en medicamentos cuyo uso fuera de ficha técnica es frecuente y con evidencia contrastada. Las solicitudes pueden ser evaluadas de forma individual junto con un informe médico, otro del Servicio de Farmacia y la autorización de la dirección médica. De este modo, la Comisión de Farmacia Terapéutica en el ámbito hospitalario (CFT), aumenta sus responsabilidades, evaluando y autorizando:

- a) Protocolos que contemplen el uso de medicamentos fuera de ficha técnica.
- b) Protocolos específicamente elaborados para estas condiciones.
- c) Solicitudes individualizadas, si lo delega la Dirección médica. Estos protocolos, deben tener como objetivo evaluar los efectos terapéuticos y seguridad en esta nueva indicación, obligando a notificar reacciones adversas.

Según el artículo 15 del RD 1015/2009⁵, el médico responsable está obligado a:

- Justificar la necesidad de uso en la historia clínica.
- Informar al paciente de posibles complicaciones e implicaciones, así como conseguir su consentimiento escrito.
- Notificar posibles reacciones adversas.
- Seguir las pautas del protocolo terapéutico asistencial del centro, si existen.
- Respetar las condiciones especiales de prescripción y/o dispensación.

El médico prescriptor juega un papel fundamental en esta modalidad, debe estar suficientemente informado como para identificar las necesidades de su paciente y ofrecerle esta alternativa pero teniendo en cuenta que puede variar el perfil de seguridad conocido, puesto que se está empleando en unas condiciones diferentes (duración, medicación concomitante y condiciones basales del paciente). Si no hay un beneficio documentado no es aceptable que el paciente se exponga a ningún riesgo. Por ello, es de gran importancia el apoyo de los comités fármaco-terapéuticos de los hospitales⁴.

De forma explícita, el Real Decreto indica que el titular de autorización de comercialización tiene prohibido promover el uso de medicamentos en otras condiciones diferentes a las autorizadas, de forma directa ni indirecta (por ejemplo, distribuyendo materiales que potencien su uso)⁵ puesto que este uso puede dar grandes beneficios a las compañías farmacéuticas, sin que tengan la necesidad de completar sus estudios⁴.

Aunque no sea obligatoria la autorización de la AEMPS, ésta, con la colaboración de su red de expertos, podrá orientar y emitir recomendaciones, por motivos de seguridad, ante medicamentos de prescripción restringida o si se prevé un alto impacto asistencial³. Las recomendaciones se tendrán en cuenta en la elaboración de protocolos terapéutico-asistenciales de los centros sanitarios⁴.

En conclusión, hay que cumplir de forma rigurosa la ley de autonomía del paciente³⁷, evaluar meticulosamente al candidato estableciendo su riesgo individual. Los Servicios de Farmacia y Farmacología Clínica de los hospitales, deben evaluar y realizar protocolos o guías de tratamiento. Por último, los médicos deben respetar los requisitos de financiación³.

4.3. MEDICAMENTOS NO AUTORIZADOS EN ESPAÑA.

Puede ser más correcto decir “no disponibles” en España. A pesar de tener autorización de comercialización en España, no se puede acceder a ellos de forma ordinaria. Sí que están disponibles en Europa. Suele ocurrir en los medicamentos aprobados con un procedimiento centralizado por la EMA. Con este tipo de procedimientos, de forma obligatoria, hay que solicitar autorización de comercialización, como es el caso de los medicamentos derivados de la biotecnología u alta tecnología, o para el tratamiento de cáncer, VIH, enfermedades neurodegenerativas, diabetes o enfermedades raras³⁸.

A pesar de que la EMA apruebe una solicitud de autorización de comercialización, la empresa no está obligada a comercializar el medicamento, o todas sus formas farmacéuticas en todos los países de la UE. Por ejemplo, la solución oral del Entecavir en España no está comercializada, pero sí los comprimidos²⁶.

El medicamento, para ser incluido en esta categoría, no puede encontrarse en un programa de investigación encaminado a solicitar la autorización de comercialización en España⁴.

El acceso a este tipo de medicamentos está sometido a la autorización de la AEMPS, por lo que pueden darse diferentes situaciones²⁶:

- Que el medicamento en España no tenga la misma composición, o la forma farmacéutica no permita el tratamiento del paciente.
- Que no exista en España un medicamento autorizado que sea una alternativa adecuada.
- Medicamentos autorizados en nuestro país, no comercializados. Si estuviese solicitada la autorización de comercialización, a la espera de fijar un precio, se podría acceder a él mediante el uso compasivo de medicamentos en investigación.

Si el acceso a un medicamento comercializado y autorizado se ve comprometido por falta de stock, desabastecimiento, etc., la Agencia puede autorizar su importación, sin necesidad de la documentación necesaria en las situaciones anteriores²⁶.

La solicitud de acceso individualizado en este caso, será presentada a la Agencia, a través de centros asignados por la Consejería de Sanidad (servicio de farmacia hospitalarios, de atención primaria o delegaciones de sanidad). Se requiere²⁶:

- Informe clínico que indique la necesidad de tratamiento y la duración.
- Número de envases requeridos.
- Documentación científica que apoye el uso, cuando este no se encuentre en la ficha técnica del país de origen y, si es necesario, la conformidad del laboratorio.

La solicitud se realiza a través de los hospitales o de las consejerías de sanidad de las CCAA. Como ya se ha mencionado, el acceso es similar al del uso compasivo en relación a los trámites y la forma de solicitud, usando una herramienta informática única⁴. Desde el 15 de marzo de 2010 los trámites para su adquisición se realizan con una aplicación informática llamada “Gestión de medicamentos en situaciones especiales”: <http://www.aemps.es/aplicaciones/usoHum/otros/medSituEspe.htm>.

Al igual que en el uso compasivo, existe la posibilidad de realizar una autorización para un grupo de pacientes que cumplan los requisitos del protocolo de uso, de forma análoga con “el uso temporal de medicamentos en investigación”⁴.

La ausencia de una compañía farmacéutica responsable ante la AEMPS, implica que no puedan garantizarse las obligaciones que se tiene hacia ella, por ejemplo, la obligación de detectar efectos adversos con planes de farmacovigilancia, asegurar un abastecimiento apropiado a las necesidades, etc⁴.

Tabla 4. Resumen de los requisitos para acceder a los tres tipos de situaciones especiales en España. Modificada de ²⁶.

	Autorización AEMPS	Autorización del centro sanitario	Obtención del consentimiento informado	Posibilidad de autorización para colectivo de pacientes	Registro de reacciones adversas	Adecuación a protocolo asistencial, si existiera
Uso compasivo	Necesario	Necesario	Necesario	Si	Siempre	Necesario
Uso FTT	No necesario		Necesario	Si	Siempre	Necesario
Med. No autorizados en España	Necesario	Necesario*	Necesario	Si	Siempre	Necesario

*No especificado en el RD 1015/2009, pero necesario para completar la solicitud través de la aplicación telemática.

5. JUSTIFICACIONES Y BENEFICIOS DEL USO COMPASIVO.

La implementación de programas de acceso a medicamentos en situaciones especiales aporta múltiples beneficios, tanto para los pacientes como para las compañías farmacéuticas.

Según el principio ético de justicia, los procedimientos que garantizan el acceso a los medicamentos en usos especiales consiguen una distribución justa de fármacos a pacientes sin otros medios para acceder a ellos. Benefician a los que no pueden participar en ensayos clínicos debido a problemas de movilidad o a aquellos que no cumplen los criterios de inclusión^{2,39}.

A través de estos programas, los pacientes tienen acceso a fármacos prometedores en una etapa precoz de su desarrollo. Sin esta opción, tendrían que esperar un tiempo considerable hasta que el medicamento fuera autorizado y estuviera en el mercado y en muchos casos, no sobrevivían al momento de la llegada de estos fármacos al mercado³⁹.

Su uso también puede justificarse utilizando el principio ético de beneficencia, puesto que los pacientes con enfermedades terminales pueden beneficiarse enormemente arriesgando relativamente poco (ya que se enfrentan a una muerte inevitable). En este caso, incluso un pequeño beneficio (por ejemplo, una pequeña recuperación o prolongación de la esperanza de vida) puede compensar los riesgos (pequeños o inexistentes)⁴⁰.

Según el principio ético de autonomía, los enfermos terminales son autónomos y pueden dar su consentimiento libre e informado. Los pacientes asumen libremente los riesgos por la posibilidad de un beneficio⁴¹.

Por otro lado, los programas de uso especial evitan el riesgo de malentendidos terapéuticos, ya que, a diferencia de un ensayo clínico, el objetivo principal de este programa es terapéutico².

Gracias a estos programas, las empresas farmacéuticas y de biotecnología pueden dar una respuesta rápida y eficaz a la demanda de los pacientes fuera de las vías tradicionales de acceso. El uso compasivo facilita a los fármacos una transición más suave desde los ensayos clínicos al mercado y también prepara a las compañías para desarrollar estrategias globales de lanzamiento basadas en patrones de uso global y de predicciones de mercado. Además, las compañías farmacéuticas tienen la oportunidad de resolver cualquier problema relacionado con el producto y pueden superar las dificultades encontradas por los medicamentos pre-aprobados a través del acceso temprano¹.

El art. 13 del RD 1015/2009⁵ indica que este uso tiene carácter excepcional, limitándolo a cuando se carezcan de “alternativas terapéuticas autorizadas”. No obstante, en un protocolo asistencial, un medicamento autorizado no debería desplazar a uno fuera de ficha técnica, si este último ha quedado demostrado que lo supera en eficacia, seguridad, conveniencia o eficiencia. Precisamente el art. 13 indica: “respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y del protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario”. Se entiende por tanto, que es el protocolo específico de cada centro el que indica el orden de prioridad de medicamentos, asegurando que este esté basado en la evidencia y no en una indicación autorizada o no²⁶.

6. LIMITACIONES Y PROBLEMAS DEL USO DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES.

Hay que tener en cuenta que en el uso de medicamentos en situaciones especiales entran en juego aspectos de gran diversidad, como el estado del paciente, aspectos éticos, la dificultad de seleccionar a los mejores candidatos, cuestiones económicas y el impacto de un uso prematuro de medicamentos en investigación, que puede entorpecer los resultados finales del estudio⁴.

Es importante diferenciar entre los estudios clínicos y los usos en situaciones especiales, evitando que se solapen ambos conceptos. Hay que evitar que el acceso a medicamentos a través del uso compasivo suponga una vía alternativa de estudio de investigación. Es importante dejar claro y diferenciar el objetivo de ambos procesos, por un lado los usos compasivos tratan de resolver una necesidad asistencial, mientras que el propósito de los estudios es contestar una hipótesis científica y siguen su propia legislación^{2,4}.

Para las compañías farmacéuticas es complejo iniciar programas de uso compasivo puesto que, a pesar de los actuales reglamentos de la UE, las normativas varían de un país a otro¹.

Por otro lado, las compañías farmacéuticas son libres de negarse a proporcionar medicamentos en este tipo de programas, y la negativa en la actualidad no tiene que estar justificada. Si están de acuerdo con un programa de uso en situaciones especiales son libres de asignar los medicamentos de la forma que ellos consideren apropiada. La FDA en la información a los pacientes, por ejemplo, informa que: “la compañía farmacéutica puede no tener suficiente medicamento disponible para todos los pacientes que lo solicitan”. Algunas empresas establecen un sistema de lotería para determinar qué pacientes tendrán acceso al tratamiento, otras toman la decisión caso por caso⁴².

De acuerdo con la mayor parte de la legislación vigente, un programa de uso compasivo consigue que más personas obtengan el medicamento experimental, pero actualmente no hay garantía de que el medicamento se distribuya de manera consistente o justa. Algunos casos están fuertemente influenciados por los medios, en otros son los pacientes los que llevan a cabo campañas exitosas en medios sociales consiguiendo que una compañía farmacéutica conceda su solicitud. Por tanto, a veces, los medicamentos se distribuyen a los que tienen la suerte de tener su caso mediatizado o que la campaña online tenga éxito. También es posible comprar medicamentos experimentales online, en cuyo caso el servicio está disponible para aquellos que pueden pagarlos². No obstante, en nuestro país esto no es una opción legal.

La toma de fármacos experimentales no está exenta de riesgos, por algo sólo un porcentaje muy pequeño de fármacos experimentales terminan siendo comercializados⁴³, bien porque no logran demostrar eficacia o porque su toxicidad es inaceptable. De los fármacos oncológicos que entran en fases II y III se aprueban un 34 y 57%, respectivamente⁴⁴. Incluso de los que llegan a la fase III, una cantidad significativa nunca llega al mercado.

Es poco probable que una compañía farmacéutica administre un fármaco de forma gratuita, pueden no tener un gran suministro o tienen miedo a la mala publicidad si el fármaco resulta inseguro o ineficaz, cobrando así cantidades lo más cercanas posibles al coste tras su aprobación⁴¹. Los medicamentos en estas condiciones son relativamente caros y se hace cada vez más difícil para los gobiernos y los contribuyentes incluirlos en sus planes de gasto¹. Además, hay que tener en cuenta que se está pagando por un medicamento de evidencia no probada.

No debemos olvidar que los fármacos tienen efectos secundarios. Estos pacientes pueden ser directamente perjudicados, pasando sus últimos días con dolores y/o molestias innecesarias⁴⁵.

Los enfermos pueden sufrir el llamado "optimismo terapéutico". Esto plantea un riesgo en el consentimiento informado. Estos programas no están etiquetados como "investigación", lo que hace que potencialmente los participantes no entiendan su naturaleza experimental. Se han hecho muchas investigaciones sobre la esperanza, el malentendido terapéutico y el optimismo terapéutico⁴⁶. Pero es cierto que, en general, los autores parecen estar de acuerdo en que, no invalidan automáticamente el consentimiento informado⁴⁷.

6.1. LIMITACIONES DE LA NORMATIVA VIGENTE EN ESPAÑA.

Hay un elevado número de pacientes afectados (muchos de ellos sin identificar). Por lo que, a pesar de las mejoras, siguen quedando muchos aspectos sin solucionar⁸. Hay muy pocos protocolos, tanto en trámite como aprobados, en los centros asistenciales. Además, la situación es desigual en los diferentes hospitales. Es necesario homogeneizar el acceso a los medicamentos fuera de ficha técnica, es decir, regular su uso y crear un sistema de información y análisis web que permita compartir los análisis entre los distintos hospitales así como el resultado de las evaluaciones (fármaco + indicación), divulgar los protocolos establecidos y desarrollar protocolos de forma centralizada.

La AEMPS debe establecer un sistema de información que posibilite el acceso a las autoridades competentes de las comunidades autónomas, al titular de la autorización de comercialización del medicamento o su representante, al solicitante o al promotor del medicamento en investigación. No obstante, no tiene en cuenta la visibilidad para la ciudadanía ni para los pacientes¹⁹.

El RD vigente, no regula la financiación de estos medicamentos en situaciones especiales. Es un tema complejo, sobre el que hay que seguir trabajando. Hoy en día, es la AEMPS la que debe pronunciarse, basándose en la relación entre el valor terapéutico añadido y el gasto. La aparición de las autorizaciones temporales de uso, pueden ser un buen pretexto sobre el que comenzar a abordar este tema³.

Es necesario establecer un posicionamiento y unos procedimientos de actuación en el hospital y un liderazgo de las Comisiones de Farmacia en la promoción de la elaboración de protocolos asistenciales y de la evaluación de sus resultados³⁰.

Otro problema es que se puede facilitar el uso fuera de ficha técnica, en situaciones con falta de evidencia en cuanto a seguridad y eficacia. La ausencia de garantía científica disminuye la calidad asistencial. Es imperativa la colaboración entre administraciones sanitarias y centros asistenciales, los servicios y las comisiones de farmacia cumplen un importante papel.

Según los datos del Estudio de Necesidades Sociosanitarias⁴⁸ de las personas con enfermedades raras en España (*Estudio ENSERio*), el 38% de los pacientes que utilizan el uso compasivo tienen dificultad para acceder a los fármacos.

6.1.1. OPINIÓN DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS.

El artículo 2 del RD 1015/2009 indica que este tipo de medicamentos son exclusivos para *“pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado”*⁵ La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), opina que el término satisfactorio es muy impreciso, dando pie a muchas interpretaciones y a situaciones de incertidumbre, desigualdad y desamparo⁴⁹.

La autorización de acceso individualizado está expuesta a demasiada burocratización. Este tipo de enfermedades son graves y progresivas, sin un tratamiento alternativo y la demora no es admisible. Los derechos humanos básicos se ven comprometidos⁴⁹.

Por otro lado, el acceso a medicamentos de uso compasivo depende de la Comunidad Autónoma donde se esté realizando el ensayo clínico. Y, a pesar de las regulaciones europeas, las posibilidades de acceder a ellos también varían entre países. Todo esto, lleva nuevamente a una situación de desigualdad⁴⁹.

Si tanto la EMA como la AEMPS han valorado de forma positiva una evidencia científica, aunque no se haya fijado un precio, y el paciente está conforme, las CCAA no deben denegar su acceso basándose en el término “uso racional del medicamento”, cuando un médico responsable lo ha prescrito y ha sido respaldado por la EMA y la AEMPS. Con mucha frecuencia las denegaciones se basan en el término “uso racional”, sin justificar cómo se aplica este criterio, dejando al paciente en una situación indefensa, impidiendo un recurso en contra. Una denegación no se puede basar en un concepto jurídico indeterminado, la ley no define en ningún momento qué se entiende por uso racional⁴⁹.

Al solicitar el uso de un medicamento en estas condiciones estamos ante situaciones de carácter vital. Es necesario acortar los plazos administrativos. Con los plazos establecidos hoy en día, la resolución se recibe cuando ya se ha fijado un precio o a se ha comercializado en el extranjero, incluso cuando la enfermedad ha avanzado tanto que deja de tener utilidad. Si no se reducen los plazos, se anulan las posibilidades de reclamación, provocando situaciones de indefensión⁴⁹.

Es fundamental prorrogar el acceso de los pacientes que hayan participado en el ensayo, sobre todo cuando se evidencia eficacia clínica, hasta que se fije el precio y no interrumpir el tratamiento por cuestiones burocráticas. Por otro lado, los pacientes que no están participando en el ensayo clínico, deben recibir información del mismo, estar actualizados y conocer la posibilidad de acceder al medicamento por el uso alternativo⁴⁹.

Es importante, mejorar la transparencia y el acceso a información de los pacientes sobre los ensayos clínicos vigentes y el acceso al uso compasivo⁴⁹.

FEDER hace recomendaciones en cinco áreas concretas⁴⁹:

- Política: incluir el uso compasivo en la asistencia sanitaria transfronteriza a la par que realizar una ruta de acceso a medicamentos donde el regulador de la Unión Europea pueda autorizar un medicamento para un grupo limitado de pacientes.
- Industria: coordinar con pacientes y médicos la pertinencia y los criterios de cada programa de uso compasivo, recoger la información de cada uno de ellos, asignar los recursos suficientes para su ejecución y mantener el diálogo con las autoridades tanto europeas como nacionales.
- Estados miembros: mejorar la transparencia y el acceso a la información así como informar a la EMA de las autorizaciones de uso compasivo.
- Autoridades europeas: comparar los diferentes sistemas y establecer que la EMA estudie cómo hacer un mejor uso del registro europeo de ensayos clínicos.
- Organizaciones de pacientes: establecer contacto con el promotor del medicamento para llegar a un acuerdo sobre la pertinencia de un programa de uso compasivo y coordinarse junto a los médicos sobre todos los aspectos prácticos del mismo.

7. CONCLUSIONES.

El uso de medicamentos en situaciones especiales es un tema de actualidad que sigue una tendencia creciente. Los pacientes, los médicos y las organizaciones de pacientes son cada vez más conscientes de la posibilidad de acceder a un medicamento a través de estos programas de acceso temprano.

El RD 1015/2009 ha conseguido grandes mejoras y aspectos positivos en comparación con la legislatura anterior facilitando la labor asistencial. Pero a día de hoy, la legislación debe continuar actualizándose, hay que valorar si realmente atiende a los intereses de los pacientes, reajustar y revisar detalladamente el conocimiento adquirido en estos años.

Como ya se ha explicado, estos programas pueden tener un impacto positivo y potenciales beneficios tanto para los pacientes como para las compañías farmacéuticas. No obstante, continua habiendo falta de unificación legislativa tanto a nivel europeo como nacional entre las diferentes comunidades autónomas. Es necesario continuar con la investigación y los análisis de beneficios, efectos adversos y resultados. Las referencias bibliográficas a día de hoy, son escasas y poco actualizadas, basadas en opiniones de expertos.

Puede ser interesante recoger la información detallada en una base de datos común regulada de forma internacional y dar cursos de formación tanto a nivel hospitalario como en atención primaria porque el desconocimiento sobre este tema sigue siendo elevado.

Es importante que los responsables de las políticas sanitarias y el resto de partes interesadas racionalicen y simplifiquen los procedimientos. Por otro lado, es imprescindible que las compañías farmacéuticas se pongan al día en estas regulaciones y en los procedimientos necesarios para facilitar el acceso por los enfermos.

Por tanto, con todo ello conseguir una reglamentación más clara y procedimientos más sencillos para ayudar a tener un mejor acceso, que no permita que intereses económicos de grandes compañías farmacéuticas se interpongan en cuestiones de salud.

En conclusión, es un tema de primer orden, no sólo por el aumento de demanda, sino porque afecta a una población vulnerable. Se debe plantear una nueva reforma que aclare los temas de controversia y regular el acceso a este tipo de medicamentos en condiciones de equidad, seguridad jurídica y transparencia.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Balasubramanian G, Moampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of compassionate use programs in the European Union member states. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2016; 5(4):244-254.
2. Raus K. An analysis of common ethical justifications for compassionate use programs for experimental drugs. *BMC Medical Ethics*. 2016; 17(60):1-9.
3. Avendaño C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin*. 2009;133(11):425-426.
4. Montero D, Vargas E, de la Cruz C, de Andrés-Trelles F. Nuevo real decreto de acceso a medicamentos en situaciones. *Med Clin*. 2009;133(11):427-432.
5. 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. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>.
6. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional del Medicamento. BOE nº 178, de 27 de julio de 2006. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf>.
7. Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. DOUE nº 136, de 30 de abril de 2004. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2004/136/L00001-00033.pdf>.
8. Encarnación Cruz Martros. Uso de medicamentos fuera de indicación autorizada. Legislación de comunidades autónomas. Congreso Nacional 55-SEFH. Encuentro iberoamericano de farmacéuticos de hospital. Disponible en: http://www.sefh.es/55congresoInfo/documentos/7_21_9_cruz.pdf.
9. Agencia Española de Medicamentos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/home.htm>.
10. Howes M. Compassionate use and the impact on clinical research. 2011. Disponible en: <http://www.centerwatch.com/news-online/2016/04/11/compassionate-use-impact-clinical-research/>.
11. Global genes. Rare diseases: Facts and Statistics. Disponible en: <https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics/>.

12. Martínez C, Aguarón A, Giménez A, Ortiz L. Protocolos de medicamentos fuera de indicación. Misoprostol en obstetricia y ginecología. Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Comunidad de Madrid, 2007;1:1-7.
13. Stafford RS. Regulating off-label drug use-rethinking the role of the FDA. N Engl J Med. 2008;358:1427-9.
14. Medina AF, Cabrera L, Bravo J, Cuadrado I, Saavedra J, Mellado MJ. Situación de uso de fármacos en niños. Asociación Española de Pediatría . Comité de Medicamentos. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/situa_farmacos_cmed_aep_20110203.pdf.
15. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP) Disponible en: <http://www.aeped.es/c-medicamentos>.
16. Pediamecum. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>.
17. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García I, Cilleruelo Ortega MG, et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). An Pediatr (Barc). 2014;81(1):16-21.
18. European Medicines Agency. Compassionate use. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp.
19. Núñez Lozano MC. El régimen jurídico del uso compasivo y del uso alternativo de medicamentos. Revista de Administración Pública. 2011. (184): 273-305.
20. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE nº 306, de 22 de diciembre de 1990. Disponible en: <https://boe.es/boe/dias/1990/12/22/pdfs/A38228-38246.pdf>.
21. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE nº 114, de 13 de mayo de 1993. Disponible en: <http://boe.es/boe/dias/1993/05/13/pdfs/A14346-14364.pdf>.
22. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE nº 33, de 7 de febrero de 2004. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf>.
23. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE nº 267, 7 de noviembre de 2007. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/07/pdfs/A45652-45698.pdf>.

24. Sotoca Momblona JM, Izco García N, Sisó Almirall A, Benavent Àreu J. Uso compasivo del medicamento en Atención primaria. *Aten Prim.* 2004; 34(2):65-7.
25. Ley 44/2003 de 21 de noviembre de ordenación de las profesiones sanitarias. BOE nº 280, de 22 de noviembre de 2003. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2003/11/22/pdfs/A41442-41458.pdf>.
26. Paradero Domínguez JM, Pérez Rodríguez I, Vilar Rodriguez J, de Juan-García Torres P, Blasco Guerrero M, Horta Hernández A. DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES (RD 1015/2009). *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha.* 2010; 11 (2):1-5.
27. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE nº 98 de 24 de abril de 2012. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>
28. Tejerina Puente A. Directrices generales para la utilización de medicamentos en situaciones especiales en el ámbito del Servicio Cántabro de Salud. Consejería de Sanidad. SCS. Santander, 15 de Enero de 2016.
29. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. *Arch Intern Med.* 2006; 166(9):1021-6
30. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp.* 2009; 33 (5):237-9.
31. Ficha técnica del medicamento ranibizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf.
32. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1897-908.
33. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2010 Oct;128(10):1273-9.
34. Ficha técnica del medicamento bevacizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
35. Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: <http://www.scmfh.es>.

36. Grupo de Génesis de la SEFH. Utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT FFT GENESIS Borrador 07 11 2009.pdf>.
37. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE nº 274 de 15 de noviembre de 2002. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2002/11/15/pdfs/A40126-40132.pdf>.
38. Agencia Europea de Medicamentos. http://europa.eu/agencies/community_agencies/emea/index_es.htm.
39. Whitfield K, Huemer KH, Winter D, Thirstrup S, Libersa C, Barraud B, et al. Compassionate use of interventions: Results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries. *Trials*. 2010; 11:104.
40. Walker M, Rogers W, Entwistle VA. Ethical justifications for access to unapproved medical interventions: an argument for (limited) patient obligations. *American Journal of Bioethics* 2014; 14(11):3-15.
41. Darrow JJ, Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. Practical, legal, and ethical issues in expanded access to investigational drugs. *New Engl J Med*. 2015; 373:279-86.
42. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Disponible en: <https://www.fda.gov/ForPatients/Other/ExpandedAccess/ucm20041768.htm>.
43. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides J, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *NatBiotechnol*. 2014; 32:40-51.
44. DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol*. 2007; 25(2):209-16.
45. Yang TY, Chen B, Bennet C. 'Right-to-Try' legislation: progress or peril? *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2597-9.
46. Jansen LA. Two concepts of therapeutic optimism. *J Med Ethic*. 2011;37:563-6.
47. Agar M, Ko DN, Sheehan C, Chapman M, Currow DC. Informed consent in palliative care clinical trials: challenging but possible. *J Palliat Med*. 2013;16(5):485-91 (no tengo acceso).
48. Estudio ENSERio. Disponible en: http://www.enfermedades-raras.org/images/stories/documentos/Estudio_ENSERio.pdf

49. Federación Española de Enfermedades Raras. Disponible en:
[http://www.enfermedades-
raras.org/images/POSICIONAMIENTO Uso compasivo 17.pdf](http://www.enfermedades-raras.org/images/POSICIONAMIENTO_Uso_compasivo_17.pdf) Última actualización:
05/01/2017.