

Propuesta de un modelo de gestión de medicamentos en indicaciones no registradas en Colombia

Egdda Patricia Vanegas,¹ Ángela Patricia Acosta,² Claudia Patricia Vaca González,³ José Julián López Gutiérrez,³ Laura Angélica Pineda,⁴ Javier Humberto Guzmán,⁴ Alejandro Gaviria⁴ y Fernando Ruiz⁴

Forma de citar

Vanegas EP, Acosta AP, Vaca González C, López Gutiérrez JJ, Pineda LA, Guzmán HJ, et al. Propuesta de un modelo de gestión de medicamentos en indicaciones no registradas en Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(5):274–80.

RESUMEN

El uso de medicamentos en indicaciones no registradas (INR), conocido como uso “off-label”, es una práctica que genera problemas de uso racional y de acceso cuando no existen alternativas disponibles. Los sistemas de salud deben gestionar esta realidad, sobre todo cuando se trata de decisiones de cobertura, buscando minimizar los riesgos para la salud y estableciendo de forma clara los papeles y las responsabilidades de los agentes involucrados. El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MinSalud), junto con la Universidad Nacional de Colombia y expertos nacionales, diseñaron una propuesta de modelo de gestión del uso de medicamentos en indicaciones no registradas (off-label) y su potencial reembolso con recursos públicos, teniendo en cuenta prácticas internacionales y la realidad nacional. El modelo de gestión es no punitivo y está orientado a la promoción del uso racional de estos medicamentos, de forma que se reduzcan las barreras al acceso cuando su uso está respaldado por pruebas científicas de calidad. El modelo incorpora elementos de garantías bioéticas del paciente, los papeles y las responsabilidades del prescriptor y de las entidades de gobierno.

Palabras clave

Uso fuera de lo indicado; política nacional de medicamentos; uso racional de medicamentos; Colombia.

El uso de medicamentos en indicaciones no registradas (INR), conocido en inglés como *off-label*, y en español también como uso fuera de indicación, indicación no habitual, no oficial, no autorizada, no

aprobada, uso alternativo o uso desvirtuado, se refiere al uso de medicamentos en condiciones clínicas no autorizadas por la agencia regulatoria de cada país. Este uso puede darse en grupos de edad, dosis o vías de administración no autorizados (1).

El uso *off label* es una práctica común, en aumento y se ha convertido en un asunto controvertido dadas las perspectivas e intereses de los actores involucrados, que plantea un reto para los reguladores (2). Existe consenso en que en determinados casos es una opción indispensable si se respalda con pruebas científicas y no

existen alternativas terapéuticas y, por ello, su autorización y uso podrían resultar en un gasto más eficiente para los sistemas de salud (3). En los casos en que se carece de pruebas empíricas que lo justifiquen, el uso *off-label* constituye un uso inadecuado o imprudente de los medicamentos y, por consiguiente, una carga financiera inaceptable para los sistemas de salud o el gasto de bolsillo.

En Colombia no hay una regulación clara al respecto, pues, mientras esta práctica se excluye del pago con recursos públicos (3, 4), el Instituto Nacional de

¹ Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS), Bogotá, Colombia. La correspondencia se debe dirigir a Egdda Patricia Vanegas. Correo electrónico: egdda.vanegas@iets.org.co

² Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

³ Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

⁴ Ministerio de Salud y Protección Social, Cundinamarca, Bogotá, Colombia.

Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), la agencia reguladora de este país, la considera aceptable cuando existe evidencia que la respalde y, así, permite la incorporación y el uso de medicamentos vitales en circunstancias particulares (5, 6). La ausencia de claridad y congruencia en las decisiones institucionales ha ocasionado problemas de acceso a ciertos medicamentos y riesgos para la salud.

Para resolver este problema, el Ministerio de Salud de Colombia (MinSalud) diseñó un modelo de gestión no punitivo, basado en la regulación internacional, aplicable en el país, y orientado a la promover el uso racional de los medicamentos en INR basado en pruebas científicas con alto nivel de calidad. En este artículo se presenta la información que sirvió de base para su justificación y diseño, así como la propuesta del modelo de gestión desarrollado.

DISEÑO DEL MODELO DE GESTIÓN

El diseño del modelo de gestión incluyó cuatro fases: 1) una referencia internacional de las normas y documentos oficiales de siete países sobre el uso y la prescripción de medicamentos en INR, que incluye información de sus agencias reguladoras y la compara con la regulación nacional de Colombia, 2) una revisión bibliográfica no sistemática, 3) el análisis del contexto colombiano, y 4) el diseño propiamente dicho de la propuesta del modelo de gestión junto con sus mecanismos operativos.

Referenciación internacional

Los principales aspectos de la referencia internacional se resumen en el cuadro 1, junto con las políticas públicas de algunos países respecto a prescripción y uso en INR. De los siete países revisados, ninguno tiene una prohibición explícita del uso *off-label* y, en general, se considera que el responsable de esta práctica es el médico que atiende al paciente. El prescriptor, en el ejercicio de la autonomía médica responsable e independiente, debe evaluar la necesidad del uso en indicaciones no aprobadas de acuerdo con los mejores resultados esperados para el paciente y sobre la base de las pruebas científicas disponibles. Los médicos, cuando prescriben un medicamento en una INR,

deben regirse por los códigos de práctica profesional y de ética y por los estándares de práctica de la institución a la cual pertenecen.

El papel de las agencias reguladoras es estimular las mejores prácticas de prescripción evitando sancionar a los prescriptores y establecer niveles de responsabilidad, educando y sensibilizando a los prescriptores acerca de aspectos éticos de la práctica en INR. Por ejemplo, en el establecimiento de estándares en el Reino Unido participan sociedades científicas, organizaciones gremiales y empleadores.

Alemania, España e Italia han establecido grupos de expertos para evaluar las pruebas científicas en que se sustentan las indicaciones como mecanismo para reconocer las aprobadas en sus respectivos sistemas de salud, mientras que en los Estados Unidos de América el reconocimiento se basa en información extraída de los compendios oficiales de medicamentos. Respecto a la cobertura, todos los países analizados, a excepción de Australia, cubren indicaciones no aprobadas. En Alemania, Italia y en los Estados Unidos de América la cobertura se basa en listados establecidos, en Canadá y España, en las políticas de cada provincia o comunidad autónoma, y en el Reino Unido, en las recomendaciones emitidas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Revisión bibliográfica

La revisión de la bibliografía realizada muestra que el uso en INR está justificado en dos situaciones clínicas extremas en las cuales no existen tratamientos eficaces que satisfagan las necesidades de los pacientes: 1) aquellos casos en que las pruebas científicas muestran que se trata de la mejor intervención para el paciente y dicho uso se considera estándar de cuidado o única alternativa terapéutica, y 2) aquellos sin pruebas científicas que sustenten el uso eficaz y seguro del medicamento en dicha INR, lo cual las convierte en INR cuestionables y problemáticas que se recomienda evitar.

En la primera situación, la indicación no autorizada puede representar de hecho una innovación (7) y facilitar el acceso al medicamento (1). La no autorización por la agencia reguladora no significa siempre que el medicamento no sea efectivo y seguro en cierta indicación, como ha ocurrido en el caso del bevacizumab

en el cual las pruebas científicas han demostrado que es eficaz y seguro para el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad (DMAE) (8). Sobre la segunda situación, existen casos de uso en INR en ausencia de información sobre su eficacia y seguridad. Ejemplo de ello es el caso de eculizumab empleado en trasplante y rechazo de órganos: a pesar de que las pruebas científicas sobre su eficacia y seguridad son de baja calidad, su consumo es similar al de otros medicamentos autorizados en estas indicaciones (9, 10). Además de las consecuencias para la salud de falta de efectividad y de seguridad, estas prácticas pueden generar mayores costos e ineficiencia para los financiadores (7).

Si bien existen limitaciones para obtener pruebas científicas de eficacia y seguridad en poblaciones especiales como niños, ancianos o embarazadas, es frecuente, por ejemplo, que en las guías y manuales de terapéutica en pediatría se recomienden medicamentos en INR (11). En Europa, la frecuencia de las prescripciones pediátricas de medicamentos aprobados para adultos que podrían considerarse uso en INR se encuentra, según los países, entre 3,3 y 56% a nivel ambulatorio, y entre 36 y 100% en hospitales (7); en Australia, estos porcentajes oscilan entre 40 y 90% (12).

Se ha documentado que las prescripciones en INR alcanzan 11% del total de las generadas en los Estados Unidos de América (1), 21% en Canadá (4), y 40% en Australia (12). Cerca de un tercio de los tratamientos en oncología en una cohorte de pacientes en Europa fueron INR (13) y, según diversos estudios, en los Estados Unidos de América 73% de prescripciones de "INR" están basadas en la experiencia clínica, en informes anecdóticos y en recomendaciones de líderes de opinión (2, 7, 12).

La falta de interés del titular del registro sanitario como consecuencia de las deficiencias de los incentivos económicos y la larga duración del proceso de autorización de los medicamentos se identifican en algunos estudios como posibles causas del bajo interés en registrar nuevas indicaciones (1, 2).

En algunos contextos, proceder en contra de lo estipulado por las agencias reguladoras implica incurrir en prácticas ilegales, a pesar de no existir sanciones explícitas. En principio, estas agencias no deberían interferir en el criterio de los prescriptores, (7, 14-16), ya que se supone

que son autónomos y están capacitados para decidir el mejor tratamiento (17). Esta perspectiva entra en conflicto con las recomendaciones de congruencia y coherencia de las políticas farmacéuticas y con la operativa de las decisiones de cobertura y de evaluación de tecnologías de las instituciones (18, 19). Por ello es apropiado desarrollar modelos no punitivos que promuevan dicha coherencia.

La promoción de las INR por parte de la industria farmacéutica es una práctica punible (10, 14). Entre 2008 y 2010, la FDA investigó estas prácticas y generó sanciones por una cuantía cercana a 2 000 millones de dólares (20). Los titulares del registro sanitario defienden estas actividades apelando a la libre expresión y a la libertad de empresa (21).

Análisis del contexto colombiano

En Colombia, la información sobre las prácticas de INR es insuficiente, aunque según algunas estimaciones entre 2 y 30% de las prescripciones de medicamentos no cubiertos por el plan de beneficios son INR (3). Entre 2003 y 2009, el crecimiento medio anual del valor de los reembolsos por medicamentos no incluidos en el Plan de Beneficios fue 68% y correspondió, aproximadamente, a \$US 1 317 millones.

Marco regulatorio. Desde el punto de vista regulatorio, el MinSalud establece en el Plan de Beneficios que “solo se suministrarán medicamentos autorizados por el INVIMA” (4). Adicionalmente, el INVIMA establece que “el término *off-label* no es aceptado en castellano, y que traducido como “fuera de etiqueta” o “indicación no aceptada”, corresponde a un uso diferente al autorizado oficialmente; sólo es aceptable si está sustentado con estudios clínicos adecuadamente realizados” (5).

Además, existe la categoría de “medicamentos vitales no disponibles”, creada para garantizar el acceso a medicamentos con baja frecuencia de uso y poca rentabilidad, no registrados en el país y definidos como aquellos “indispensables e irremplazables para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes” (6). Bajo esta figura se pueden presentar prácticas de uso en INR, aunque sean categorías legales

diferentes. Otra situación del contexto legal corresponde a la modificación de los contenidos de los registros sanitarios por el titular, que es potestad exclusiva del mismo, y cuya información puede ser considerada de interés público.

En Colombia se han avalado de forma excepcional indicaciones de interés, previa evaluación de la evidencia, para solucionar necesidades de la población vulnerable. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA conceptuó que los suplementos de zinc están indicados para la diarrea en niñas y niños (22) y que misoprostol puede utilizarse como oxitócico para la interrupción voluntaria del embarazo en situaciones no constitutivas de delito de aborto (23). La Ley 1753 de 2015 del Plan Nacional de Desarrollo 2015-2018 incluyó la posibilidad de que la agencia reguladora reconozca estas indicaciones cuando existan pruebas científicas suficientes (24).

Publicidad y promoción. El INVIMA, al igual que otras agencias, prohíbe la promoción y la publicidad para usos en INR. La Política Farmacéutica Nacional identifica la monitorización y la vigilancia insuficientes de la publicidad y la promoción como causas del acceso inequitativo y del uso inadecuado de los medicamentos (3). En dicha política se referencian algunos estudios locales que muestran que la promoción y la publicidad de los laboratorios no siempre se corresponden con lo aprobado por el INVIMA (25).

Acceso. La sensibilidad de la población colombiana respecto a su acceso a este tipo de intervenciones es alta. A menudo, los medios de comunicación se hacen eco de casos de solicitudes de medicamentos con escasas pruebas científicas de su utilidad terapéutica (26).

También son frecuentes los procesos de judicialización (27) para solicitar la cobertura de INR de medicamentos para los cuales se dispone de pruebas científicas de eficacia, como los relativos a bevacizumab en la DMAE (8) y el tratamiento del cáncer de ovario (13), tacrolimus para el síndrome nefrótico corticorresistente (28), y rituximab en el lupus eritematoso (29). Lo son asimismo aquellos en que se demanda el uso de medicamentos sin pruebas científicas de eficacia y con riesgos claros para la salud, como, por ejemplo, del ácido hialurónico en cosmética en zonas de aplicación diferentes a los pliegues nasolabiales o para aumentar la

sensibilidad sexual (30). En algunos de estos casos, la Corte Constitucional ha fallado estableciendo la obligatoriedad del suministro y la cobertura del medicamento y ha solicitado al MinSalud revisar su uso en indicaciones no aprobadas en Colombia (27). Estas decisiones representan un reto para garantizar la gestión eficiente de los recursos públicos en el país.

Son numerosos y diversos los elementos que se han incorporado a este debate en el contexto jurídico de sentencias de la Corte Constitucional y del Consejo de Estado (31). Aunque las decisiones del Consejo de Estado son de carácter individual y de menor categoría vinculante, se han emitido sentencias asociadas con la autorización de uso *off-label* que ilustran la necesidad de disponer de un modelo de gestión para el país. El caso más reciente es el de una paciente de la tercera edad que requería sorafenib para el tratamiento de un cáncer gástrico con metástasis hepáticas. El Consejo de Estado falló indicando que “el suministro de medicamento sin registro sanitario del INVIMA es procedente cuando dicho insumo, en específico, es necesario para la salud y vida del paciente que sufre enfermedad catastrófica”.

En estas sentencias se mezclan elementos asociados con el acceso a medicamentos sin distinguir entre el uso en INR frente a otros conceptos como “ausencia de registro sanitario de un medicamento” o la “no inclusión de una indicación para una patología específica”, cuyas repercusiones en la salud son distintas. Esta divergencia de conceptos en Colombia se ha resuelto en los países analizados definiendo esquemas explícitos que reconocen esta práctica si está respaldada con pruebas científicas (cuadro 1).

Cuando existen pruebas científicas suficientes de eficacia y seguridad del medicamento en indicaciones no aprobadas, surgen interrogantes carentes aún de respuesta a escala global como los siguientes: si el uso en indicaciones no aprobadas es el estándar de cuidado, ¿por qué no está incluido en el registro sanitario?; si el registro sanitario se concede por producto farmacéutico y no por principio activo, ¿a quién corresponde gestionar la información sobre las pruebas científicas que sustentan cada uso en indicaciones no aprobadas del principio activo?; ¿cuál es el papel de cada actor de la cadena de comercialización en la gestión de indicaciones no aprobadas?; ¿quién debe asumir los

costos económicos del uso en indicaciones no aprobadas? (2).

Los esquemas internacionales revisados intentan responder a estas preguntas y pueden tenerse en cuenta para resolver los vacíos de la regulación colombiana en el marco de un modelo que reconozca la autonomía médica, que tiene rango constitucional en el país, como se consigna en la Ley Estatutaria en Salud (32).

Es este el contexto en que se diseñó un modelo de gestión que adopta directrices para asegurar que el uso de medicamentos en INR garantice por un lado el acceso efectivo a ellos y por otro la racionalidad terapéutica.

MODELO DE GESTIÓN PROPUESTO

La siguiente corresponde a la propuesta para gestionar y coordinar, desde el punto de vista técnico y legal, los casos y las situaciones en que es posible autorizar el uso de medicamentos en INR y su reembolso, así como para reducir zonas grises entre las pruebas científicas y la normativa vigente, a sabiendas de que en algunas circunstancias se requerirá obtener pruebas científicas mediante la investigación clínica. La propuesta que aquí se presenta incluye una definición del uso de INR para el contexto colombiano, dada la diversidad de interpretaciones del término y la necesidad de diferenciarlo de otras definiciones regulatorias nacionales. Se plantea utilizar la expresión "Uso No Incluido en el Registro Sanitario" (UNIR), definido como el uso de un medicamento con registro sanitario vigente en condiciones, situaciones o formas diferentes a las autorizadas.

El modelo conceptual se fundamenta en tres pilares (educación, monitorización y seguimiento, y responsabilidades), que se describen a continuación.

Educación. Se pretende educar a todos los agentes participantes (médicos, aseguradores, prestadores de salud, comunidad, miembros del sistema judicial y otros organismos gubernamentales como defensorías y personerías) con objeto de garantizar el uso racional de los medicamentos UNIR basado en la selección, el análisis y la evaluación de las mejores pruebas científicas disponibles, así como gestionar riesgos y responsabilidades individuales. Las dos acciones principales en este sentido son la capacitación activa sobre el concepto de UNIR y el proceso para validar su posible uso.

Monitorización y seguimiento. Ambas actividades se realizan a lo largo del proceso mediante la implementación de una plataforma de notificación en la cual se registrarán las prescripciones y los consentimientos informados con el fin de analizarlos y cotejarlos con las pruebas científicas disponibles. Además, se incluirán los resultados de los tratamientos, para compararlos con los resultados de las revisiones sistemáticas realizadas. Otra finalidad importante que se persigue es que la agencia reguladora analice activamente la promoción y la publicidad de las tecnologías innovadoras.

Responsabilidades. El modelo involucra a diferentes organismos estatales y no estatales vinculados con él (el MinSalud, el INVIMA, el Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS), COLCIENCIAS, los gremios y las asociaciones científicos, y los prescriptores) y les asigna la responsabilidad de recabar información farmacoterapéutica independiente para los profesionales de la salud. Las responsabilidades frente al proceso se describen más adelante.

La ejecución del proceso de gestión será responsabilidad de un "Comité UNIR" compuesto por representantes del INVIMA, la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias del MinSalud (DMTS) y el Instituto para la Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Para implementar la propuesta, se diseñó un proceso que se inicia con la identificación pasiva de casos de UNIR con fines de reembolso (figura 1).

Identificación y confirmación del caso. Todo caso detectado debe ser notificado a la DMTS, para iniciar el proceso de revisión y análisis. En este proceso se verificarán la existencia de registro sanitario en Colombia, las indicaciones incluidas en el registro sanitario, las formas farmacéuticas y las concentraciones, así como la existencia de otras alternativas terapéuticas disponibles en el país.

Evaluación de la evidencia. Una vez identificado un caso UNIR, el IETS evaluará las pruebas científicas existentes considerando la relevancia y los costos para el sistema de salud con el fin de valorar el impacto de la potencial autorización del UNIR. Cuando se identifique un vacío terapéutico y la ausencia de dichas pruebas, se informará a la entidad de promoción de la investigación del país,

COLCIENCIAS, de forma que se facilite el desarrollo de propuestas de investigación clínica. Estas iniciativas podrían activar mecanismos de investigación entre varios países.

Decisión priorización para la cobertura y la monitorización. La DMTS, junto con el INVIMA y el IETS, establecerá categorías de prioridad de cobertura de los UNIR. Se propone que la cobertura contemple las categorías de prioridad según criterios de equidad usados en Italia, Reino Unido, España y los Estados Unidos de América (cuadro 1). El comité establecerá los requisitos de farmacovigilancia activa de los UNIR y su monitorización.

Divulgación e información. El INVIMA publicará un listado de los UNIR con las pruebas científicas valoradas, que constituiría la lista de prioridad de cobertura. Asimismo, estimulará a los productores e importadores de medicamentos para que incluyan indicaciones UNIR en el registro sanitario y soliciten el desarrollo de planes de riesgo.

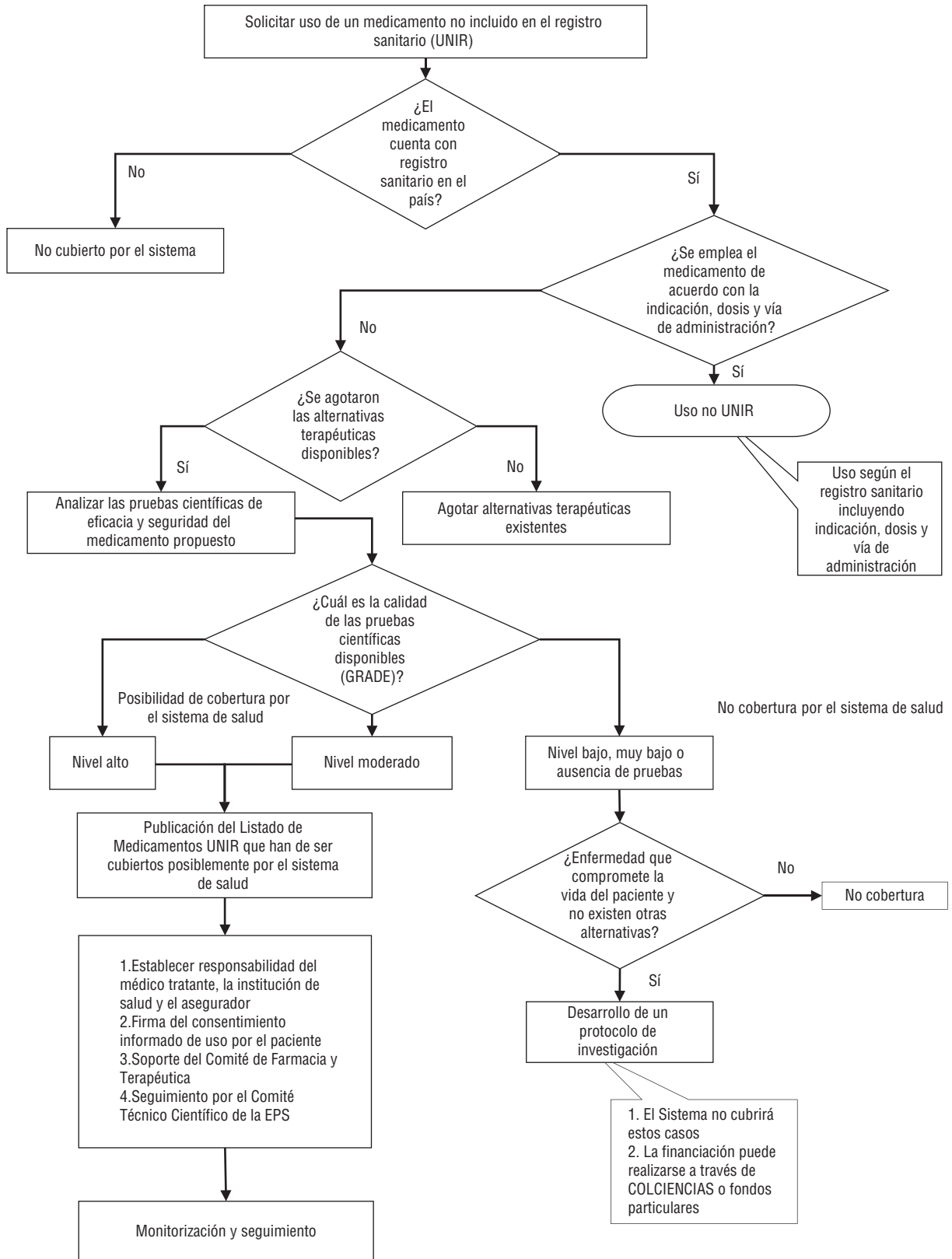
Consentimiento informado. El médico y la institución hospitalaria deberán brindar al paciente información completa acerca del tratamiento y tramitar su consentimiento informado en todos los casos.

Consulta y validación. El modelo no incluye el diseño de consultas que se realicen a personas interesadas para garantizar su aplicabilidad y legitimidad. Dicho proceso puede afectar a todas las partes interesadas (prestadores de servicios de salud, aseguradores, agremiaciones en representación de profesionales de la salud, pacientes, industria y veedurías ciudadanas, otras estancias del gobierno como la Defensoría y la Corte Constitucional) a través de un proceso de participación informativa vehiculado con diálogos deliberativos. Este proceso consultivo marcaría el inicio de la sensibilización y educación para todos los actores y en él se hará hincapié en las responsabilidades individuales y de grupo.

Conclusiones

A partir de la revisión de prácticas y normativas internacionales, del contexto regulatorio y del acceso a los servicios de salud en Colombia, se propone un modelo de gestión de carácter no punitivo, respaldado por una metodología de casos, para valorar las pruebas científicas disponibles

FIGURA 1. Algoritmo para el uso de medicamentos en indicaciones no registradas (INR) en Colombia.



sobre la efectividad y seguridad de los medicamentos con un UNIR. Su propósito es garantizar la racionalidad terapéutica y la cobertura, especialmente de la población vulnerable en los casos en que las pruebas científicas justifican el UNIR. La implantación del modelo exige un proceso de consulta y validación, así como farmacovigilancia activa y monitorización de los resultados.

Dado que el problema de la prescripción y el uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas es global,

se considera que modelo propuesto puede servir como punto de partida a otros países de la Región de las Américas para establecer una política al respecto.

Agradecimientos. Los autores agradecen a Mónica Patricia Moreno, estudiante de Maestría Farmacología, de la Universidad Nacional de Colombia, a José Gilberto Orozco Díaz, Profesor del Departamento de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, y a Johann Castañeda Sanabria, de la Université Pierre et Marie

Curie, Sorbonne Universités, su apoyo en la obtención de la información y la referenciación internacional y sus comentarios acerca de la propuesta inicial.

Conflictos de interés. Ninguno declarado por los autores.

Declaración. Las opiniones expresadas por los autores son de su exclusiva responsabilidad y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RPSP/PAJPH o de la OPS.

REFERENCIAS

- Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use-Rethinking the Role of the FDA. *NEJM*. 2008;358(14):1427-9.
- Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982-90.
- Consejo Nacional de Política Económica y Social. Política Farmacéutica Nacional. Bogotá: CNPES; 2012. (Documento Compes Social 155.)
- Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5521 “Por la cual se define, aclara y actualiza integralmente el Plan Obligatorio de Salud (POS)”. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2013.
- Fletscher P. Uso de psicofármacos fuera de las indicaciones aprobadas en una entidad promotora de salud de Bogotá. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2012. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/7102/> Acceso el 12 de febrero de 2015.
- Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Decreto 481 de 2004. INVIMA “Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país”. Bogotá: INVIMA; 2004.
- Dresser R, Frader J. Off-label prescribing: A call for heightened professional and government oversight. *J Law Med Ethics*. 2009;37(3):476-86.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *NEJM*. 2015;372(13):1193-203.
- Castaneda J, Tubach F, Hajage D, Perozziolo A, Buzi JC. Tendences temporales de l'utilisation hors indications de l'autorisation de mise sur Le marche (AMM) de L'Éculizumab (Soliris®) et etude de l'impact des publications. *Revue d'Epidémiologie Sante Publique*. 2015;63 (S42).
- Blanco Reina E. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos “off-label”. *Actualidad Farmacol Ter*. 2012;10(1):43-9.
- Novak E, Allen PJ. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. *Pediatr Nurs*. 2007;33(1):64-70.
- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10):544-8.
- Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):719-25.
- O'Malley PG. What Does Off-label Prescribing Really Mean? *Arch Intern Med*. 2012;172(10):759-60.
- Brown A. Understanding pharmaceutical research manipulation in the context of accounting manipulation. *J Law Med Ethics*. 2013;41(3):611-9.
- Rodwin MA. Rooting out institutional corruption to manage inappropriate off-label drug use. *J Law Med Ethics*. 2013;41(3):654-64.
- Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med*. 2009;150(5):344-7.
- Asamblea Mundial de la Salud. Evaluación de las intervenciones y las tecnologías sanitarias en apoyo de la cobertura universal. Ginebra: Organización Mundial de la salud; 2014. (Documento WHA67.3.)
- Eichler H-G, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(10):818-26.
- Osborn JE. Can I Tell You the Truth? A Comparative Perspective on Regulating Off-Label Scientific and Medical Information. *Yale J Health Policy Law Ethics*. 2010;10(2):299-356.
- Boumil MM. Off-label marketing and the First Amendment. *NEJM*. 2013;368(2):103-5.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta No. 48. Sesión extraordinaria -presencial. Bogotá: INVIMA; 2013.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta No. 20. Bogotá: INVIMA; 2007.
- Congreso de la República. Ley 1753 de 2015. Bogotá: Congreso de la República; 2015. Disponible en : http://sidegap.com.co/sitio/wp-content/uploads/2015/06/plan_nacional_desarrollo.pdf Acceso el 13 de febrero de 2015.
- Vacca C, Vargas C, Cañas M, Reveiz L. Drug advertising and promotion: regulations and extent of compliance in five Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29(2):76-83.
- Bésame Colombia. Niño con cáncer necesita medicamento del que depende su vida. Hablan Invima y EPS. Disponible en <http://www.besame.fm/musica/canta-conbesame/20130529/oir/1907141.aspx> Acceso el 10 de enero de 2016.
- Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-539/13. Bogotá: Corte Constitucional de Colombia; 2013. Disponible en: <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2013/T-539-13.htm> Acceso el 13 de febrero de 2015.
- Wu B, Mao J, Shen H, Fu H, Wang J, Liu A, et al. Triple immunosuppressive therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome children with tacrolimus resistance or tacrolimus sensitivity but frequently relapsing. *Nephrology*. 2015;20(1):18-24.
- Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2010;29(7):707-16.
- Pons-Guiraud A. Complications associated with injectable hyaluronic acid. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139(1):6-8.
- Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud, Ministerio de Salud y Protección Social. Jurisprudencia de la Corte Constitucional sobre inaplicación de las normas del Plan Obligatorio de Salud en los casos en los que el médico tratante de un paciente prescribe un medicamento para un uso que no se encuentra contemplado en su Registro Sanitario. Bogotá: Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud; 2014.
- Congreso de la República. Ley 1751 de 2015. “Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones”. Bogotá: Congreso de la República; 2015.

Manuscrito recibido el 15 de marzo de 2015. Aceptado para publicación, tras revisión, el 29 de diciembre de 2015.

ABSTRACT

**Proposed model for
managing drugs used for
unregistered indications
in Colombia**

The use of drugs for unregistered indications, known as “off-label” use, is a practice that creates problems of rational use and access when other options are not available. Health systems should address this situation, particularly in connection with decisions concerning coverage, while trying to minimize health risks and clearly define the roles and responsibilities of the parties involved. Colombia's Ministry of Health and Social Protection (MinSalud), together with the National University of Colombia and national experts, developed a proposal for a model for managing drugs being used for unregistered indications (off-label) and their potential reimbursement with public resources, taking into account international practices and country characteristics. The management model is non-punitive and is geared toward promoting the rational use of these drugs so that barriers to access are reduced whenever their use is supported by solid scientific evidence. The model addresses patient safeguards in the bioethical domain and the roles and responsibilities of the prescriber and government entities.

Key words Off-label use; national drug policy; drug utilization; Colombia.
