

Reacondicionamiento de un medicamento para su uso al margen de su autorización de comercialización (*off label use*)

Ángel García Vidal

Profesor acreditado como catedrático de Derecho Mercantil de la Universidad de Santiago de Compostela
Consejero académico (asesor externo) de Gómez-Acebo & Pombo

El Tribunal de Justicia ha analizado el reacondicionamiento de un medicamento para su uso en un tratamiento para el cual no está autorizado y ha establecido los supuestos en los que queda sujeto al Derecho de la Unión Europea y los casos en los que es precisa una autorización de fabricación y una nueva autorización de comercialización.

1. Preliminar

- 1.1. La autorización de comercialización de un medicamento se refiere siempre al uso de éste para una o varias indicaciones terapéuticas, una determinada dosificación, presentación, forma de administración, etcétera. Cualquier uso del medicamento que exceda de las condiciones de la autorización de comercialización recibe el nombre de *off label use*, un tipo de uso en el que las compañías están interesadas, por ejemplo, cuando la indicación *off label* no tiene un potencial comercial como para que a la compañía farmacéutica le compense solicitar su autorización o cuando comporta importantes costes en ensayos y pruebas (como sucede de manera destacada en el ámbito pediátrico o en el oncológico).

Pues bien, aunque estos usos no encajan en la autorización de comercialización, son admitidos en condiciones excepcionales. Así, en el ordenamiento español, el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en

Advertencia legal: Este análisis sólo contiene información general y no se refiere a un supuesto en particular. Su contenido no se puede considerar en ningún caso recomendación o asesoramiento legal sobre cuestión alguna.

N. de la C.: En las citas literales se ha rectificado en lo posible —sin afectar al sentido— la grafía de ciertos elementos (acentos, mayúsculas, símbolos, abreviaturas, cursivas...) para adecuarlos a las normas tipográficas utilizadas en el resto del texto.

situaciones especiales, permite prescribir un medicamento para una indicación no autorizada previa solicitud a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y cumpliendo una serie de requisitos (por ejemplo, en el caso del uso compasivo, 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). Y también se autoriza el uso de fármacos en condiciones diferentes a las de la ficha técnica.

- 1.2. En muchas ocasiones, para poder utilizar un fármaco al margen de su autorización de comercialización, es preciso previamente reacondicionar el medicamento alterando su presentación y dosificación original. Tal proceder genera importantes dudas jurídicas, algunas de las cuales han sido examinadas recientemente por el Tribunal de Justicia en su Sentencia de 21 de noviembre del 2018, en el asunto C-29/17, *Novartis Farma SpA y Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roche Italia SpA, Consiglio Superiore di Sanità*.

El litigio en cuyo seno se plantean las cuestiones prejudiciales resueltas por el Tribunal de Justicia surge en relación con un medicamento biotecnológico, Avastin, del cual es titular Novartis Farma Spa y que está autorizado exclusivamente en indicaciones oncológicas. Pese a ello, el Avastin se prescribe con frecuencia para el tratamiento de enfermedades oftálmicas que no están indicadas en la autorización de comercialización, en especial la degeneración macular asociada a la edad, una indicación para la que sí existen otros fármacos autorizados, como el Lucentis de Roche Italia Spa. Este tipo de usos del Avastin requiere su reacondicionamiento, ya que debe extraerse del vial original y distribuirse en jeringuillas de un solo uso con un determinado contenido para su inyección intravítrea.

Pues bien, el Avastin utilizado al margen de su autorización de comercialización para el tratamiento de enfermedades oculares es incluido en la lista de medicamentos reembolsables por el Servicio Nacional de Salud de Italia (el Avastin, así reacondicionado para uso oftalmológico, le cuesta a dicho servicio 82 euros por dosis; frente a los 902 euros que le cuesta el Lucentis).

Así las cosas, el litigio se inicia porque Novartis Farma entiende que se produce una vulneración del Derecho de la Unión Europea y, en concreto, de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre del 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, y de la Directiva 89/105/CEE del Consejo, del 21 de diciembre de 1988, relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad.

2. Derecho de la Unión Europea, prescripción de un medicamento al margen de su autorización de comercialización, reacondicionamiento para su uso y normativa de los Estados miembros en materia de gestión sanitaria

La primera cuestión que analiza el Tribunal de Justicia es si el Derecho de la Unión se opone a la aplicación de una ley nacional que, para la consecución de objetivos de contención de los gastos, incentiva, mediante su inclusión en la lista de medicamentos reembolsables por el

Servicio de Salud, la utilización de un medicamento fuera de la indicación terapéutica autorizada para la generalidad de los pacientes, con independencia de cualquier consideración de las exigencias terapéuticas del paciente concreto y pese a la existencia y la disponibilidad en el mercado de fármacos autorizados para la indicación terapéutica específica.

A este respecto, el Tribunal de Justicia reitera dos extremos que ya había avanzado en pronunciamientos anteriores. En primer lugar, pone de manifiesto que el Derecho de la Unión —en particular, la Directiva 89/105/CEE— no afecta a la competencia de los Estados miembros tanto en materia de organización y gestión de los servicios de salud como en materia de asignación de los recursos que se destinan a dichos servicios. Estas materias son competencia de los Estados miembros, incluida, por tanto, la fijación de los precios de los medicamentos y su inserción en los sistemas nacionales de seguridad social por motivos sanitarios, económicos y sociales. Sin embargo, al ejercer esta competencia, los Estados miembros deben respetar el Derecho de la Unión. Así se había pronunciado ya la Sentencia del Tribunal de Justicia del 2 de abril del 2009, *A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite y otros*, C-352/07 a C-356/07, C-365/07 a C-367/07 y C-400/07, EU:C:2009:217, apartados 19 y 20.

Del mismo modo, el Tribunal de Justicia recuerda —como afirmó ya en su reciente Sentencia de 23 de enero del 2018, *F. Hoffmann-La Roche y otros*, C-179/16, EU:C:2018:25, apartado 59— que la normativa de la Unión en materia de productos farmacéuticos no prohíbe ni la prescripción de un medicamento al margen de su autorización de comercialización ni su reacondicionamiento con vistas a tal uso, pero supedita estas acciones al cumplimiento de una serie de requisitos definidos en dicha normativa.

3. El reacondicionamiento de un medicamento autorizado y las fórmulas magistrales y oficinales

Una de las cuestiones que se le pregunta al Tribunal de Justicia es si el Avastin, después de haber sido reacondicionado conforme a lo establecido en las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal, está comprendido en el ámbito de aplicación de dicha Directiva 2001/83/CE. La duda surge porque la propia directiva dispone en su artículo 3 que no será de aplicación a los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una prescripción médica destinada a un enfermo determinado (denominada comúnmente *fórmula magistral*) ni a los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea y destinados a su dispensación directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia (denominada comúnmente *fórmula oficial*). Y, así las cosas, se trata de determinar si el reacondicionamiento del Avastin encaja o no en la excepción de las fórmulas magistrales.

Con ese presupuesto, el Tribunal de Justicia concluye que el Avastin sometido a las operaciones de reacondicionamiento que constituyen el objeto de las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal no es un medicamento preparado en una farmacia y, en consecuencia, no encaja en el concepto de fórmula magistral (ni en el de fórmula oficial). Ello es así porque no se fabrica en oficinas de farmacia ni en farmacias hospitalarias, sino de manera industrial en

los laboratorios de la empresa titular de su autorización de comercialización. Señala además el tribunal que una interpretación contraria impediría el control que la Directiva 2001/83/CE introduce en toda la cadena de distribución del medicamento.

4. Reacondicionamiento y autorizaciones: ¿el medicamento reacondicionado requiere nueva autorización de comercialización?, ¿es precisa una autorización de fabricación para reacondicionar el medicamento?

Una vez determinada la aplicación de la directiva, es preciso examinar si el medicamento, después de ser reacondicionado, requiere una nueva autorización de comercialización y si es precisa una autorización de fabricación específica para poder reacondicionar el medicamento:

4.1. Recuérdese, en este sentido, que el artículo 6, apartado 1, párrafo primero, de la Directiva 2001/83/CE dispone que no podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado haya concedido una autorización de comercialización. Y, cuando un medicamento ha obtenido una autorización de comercialización inicial, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan, deberán también obtener una autorización o incluirse en la autorización de comercialización inicial.

Pues bien, en la sentencia ahora analizada, el Tribunal de Justicia destaca que la actividad de reacondicionamiento del Avastin tiene lugar con posterioridad a la comercialización de este medicamento y después de que un médico haya prescrito su utilización en estas condiciones a un paciente mediante una receta individual. Y que las operaciones de extracción de los medicamentos líquidos contenidos en los viales originales y de trasvase de dichas extracciones sin modificar las sustancias a jeringuillas listas para su uso corresponden en realidad a actos que, sin la intervención de una sociedad tercera, podrían o habrían podido ser llevadas a cabo de otro modo por los médicos prescriptores y bajo su responsabilidad o por las propias farmacias en sus laboratorios o en los centros hospitalarios. Por lo tanto, el Tribunal de Justicia entiende que el reacondicionamiento del Avastin en las condiciones previstas por las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal no requiere la obtención de una autorización de comercialización cuando dicha operación sea prescrita por un médico mediante una receta individual y realizada por farmacéuticos para la administración de este medicamento en el medio hospitalario.

4.2. Por su parte, el artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE dispone que la fabricación de medicamentos está supeditada, en general, a la obligación de estar en posesión de una autorización, aunque la autorización de fabricación no se exige en el caso de las preparaciones, divisiones y cambios de acondicionamiento o de presentación, en la medida en que estas operaciones sean realizadas —únicamente con vistas a su despacho al por menor— por farmacéuticos en un laboratorio o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar dichas operaciones.

Así las cosas, dado que el Avastin es reacondicionado por una farmacia debidamente facultada al efecto para su administración en el medio hospitalario sobre la base de una receta individual y con el fin de utilizarse al margen de su autorización de comercialización para el tratamiento de enfermedades oculares, tal operación está cubierta por la excepción que establece el artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE y no requiere autorización de fabricación.