

Estudios Jurídico-Legislativos

Accesibilidad a medicamentos no autorizados en el tratamiento de enfermedades raras en España y otros países: análisis jurídico comparativo

Bonet F*, Bel Prieto E**

Resumen

Las continuas novedades en el campo de la farmacología hacen que, en ocasiones, el médico se vea obligado a administrar al enfermo medicamentos que todavía no han sido comercializados, por lo que se han de seguir unas condiciones específicas y limitadas desde el punto de vista jurídico. La utilización de estos medicamentos está regulada de forma distinta en diferentes países. Recientemente un Reglamento de la UE establece las bases para la utilización de medicamentos en uso compasivo que servirá de guía en el desarrollo legislativo de los estados miembros de la UE. En el caso de enfermedades raras la utilización de este tipo de medicamentos se da de forma muy frecuente, lo que comporta que los enfermos no tienen las mismas posibilidades de acceso en todos los países de la UE; por tanto, ha parecido conveniente realizar un estudio comparativo sobre la utilización de medicamentos no autorizados en los países que tienen una experiencia importante sobre el tema, como son Francia y Estados Unidos, para compararlo con Alemania y España, que presentan una reglamentación más limitada.

Palabras clave: Enfermedad rara. Medicamento no comercializado.

* Dr. en Farmacia
** Profesora Titular

Miembros del grupo GITER de la red REPIER
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona

Recibido: 19 de julio de 2004
Aceptado: 27 de julio de 2004

Summary

The continuous innovations in the field of pharmacology imply that, sometimes, the doctor is forced to administer to the patient medicines that have still not been commercialised, reason why it is necessary to comply with specific and limited conditions from the legal point of view. The use of these medicines is regulated in different form in different countries. Recently a regulation of the European Union establishes the bases for the "compassionate use" of these medicines, which will serve as guide in the legislative development of the different countries of the EU. In the case of rare diseases the use of this type of medicines occurs frequently, which means/implies that the patients do not have the same possibilities of access in all the countries of the EU. Therefore it seemed desirable to make a comparative study on the non-authorized use of medicine in the countries that have an important experience in the subject, like France and the United States or Germany and Spain, which apply a more limited regulation.

Key words: Rare disease. No commercialised medicine.

I. Introducción

Las continuas novedades en el campo de la farmacología hacen que, en ocasiones, el médico se vea obligado a administrar al enfermo medicamentos en condiciones muy especiales y limitadas desde el punto de vista jurídico; es el caso de la prescripción de un medicamento para una indicación no recogida en la ficha técnica, o bien la utilización de medicamentos

en fase de investigación y que todavía no han sido autorizados. Estas situaciones se dan frecuentemente en enfermos que padecen una enfermedad rara. En estas circunstancias, no tiene sentido exigir las mismas condiciones para un medicamento destinado a un enfermo cuya vida peligra y que lo necesita desesperadamente que las que se exigirían en condiciones normales.

Esta situación se regula de manera diferente en cada país europeo, pues existen divergencias en cuanto a las condiciones mínimas que se han de cumplir para que un enfermo tenga acceso a un medicamento en investigación, lo que lleva a una disparidad de situaciones en cuanto al acceso a nuevas terapias, que en muchos casos pueden salvar una vida o mejorar de forma apreciable la calidad de vida del paciente.

La preocupación por este tema se reflejaba en la nota de prensa IP/01/1027 de 18 de julio de 2001 de la Comisión Europea (1) en la que se comentaba que un sistema europeo para la disponibilidad de medicamentos aún no autorizados para el uso compasivo, asegurará que los pacientes no estarán discriminados según el lugar en donde se realicen los ensayos clínicos.

El Reglamento (CE) 726/2004 (2) en su artículo 83 regula la utilización como uso compasivo de medicamentos no autorizados, siendo la primera vez que una normativa europea recoge este término utilizado desde hace muchos años en España.

"1. No obstante lo dispuesto en el artículo 6 de la Directiva 2001/83/CE, los Estados miembros podrán facilitar, con fines de uso compasivo, un medicamento de uso humano perteneciente a las categorías mencionadas en el apartado 1 y 2 del artículo 3 del presente Reglamento (3).

2. A efectos de lo dispuesto en el presente artículo, se entenderá como "uso compasivo", la dispensación, por motivos compasivos, de un medicamento perteneciente a las categorías mencionadas en los apartados 1 y 2 del artículo 3, a un grupo de pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitadora o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización con arreglo al artículo 6, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.

...

Por tanto, en el momento que el Reglamento regula el uso compasivo los Estados miembros deberán seguir lo establecido en el mismo,

aunque lo establecido en este capítulo no es de aplicación hasta el 20 de noviembre de 2005. La novedad en relación con la legislación española vigente hasta el momento de la aprobación del Reglamento es que la autorización del uso compasivo puede realizarse para un grupo de enfermos que padezcan una enfermedad crónica o gravemente debilitadora y que el medicamento en cuestión aunque no autorizado se encuentra sometido a ensayos clínicos o ya en solicitud de autorización de comercialización.

El Reglamento no aclara quién deberá facilitar el medicamento en uso compasivo, es decir, a quién corresponderá la financiación. Sin embargo, el artículo 19 de la Directiva 2001/20/CE, sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos, indica que el promotor suministrará a título gratuito los medicamentos en investigación, incluso los dispositivos utilizados para emplearlos, a menos que los Estados miembros hayan establecido condiciones precisas aplicables en casos excepcionales, que deberán informar a la Comisión. Esta directiva no menciona la utilización del uso compasivo y sólo hace referencia a los ensayos clínicos, por lo que no se puede deducir que el fabricante del medicamento en investigación deba facilitar gratuitamente el medicamento a este grupo de enfermos. Si bien, en el artículo 83.4 del Reglamento se prevé que el Comité de medicamentos de uso humano de la Agencia Europea del Medicamento, tras consultar con el fabricante o al solicitante, podrá adoptar dictámenes sobre las condiciones de uso, las condiciones de distribución y los pacientes destinatarios de medicamentos en uso compasivo. Los dictámenes se actualizarán regularmente y se publicarán en la página web de la Agencia. Los Estados miembros deberán tener en cuenta dichos dictámenes.

Las condiciones de distribución que podrán fijar los dictámenes van a ser de suma importancia para aclarar esta situación que tanto afecta a los enfermos sometidos a este tipo de tratamientos, de manera especial a los que sufren enfermedades raras puesto que son un colectivo que en muchas ocasiones recurren a la utilización del uso compasivo. Realmente es una discriminación el hecho que un enfermo que se encuentre dentro de un ensayo clínico reciba gratuitamente la medicación, mientras que el que la recibe como uso compasivo no tenga derecho a ella. En el uso compasivo, el fabricante del medicamento en investigación no es promotor sino que debe considerarse como tal el solicitante del

uso compasivo que, de acuerdo con la normativa española, es el médico prescriptor del mismo, con la autorización del Centro, lo que implicaría que el centro donde se administra el medicamento de uso compasivo es el que debería cargar con el gasto del mismo; como se ha comentado nada específica al respecto el reglamento, aunque el artículo 83.8 aclara que, cuando se establezca un programa de uso compasivo, el solicitante velará para que los pacientes admitidos en dicho programa dispongan del nuevo medicamento durante el período que medie entre la autorización y la comercialización.

II. Situación en España

Las bases que establece el Reglamento (CE) 726/2004 regirán, como ya se ha indicado, directamente en los Estados miembros, si bien cada país podrá desarrollarlas. Actualmente la legislación que regula la utilización de un medicamento como uso compasivo en España parte de la Ley del Medicamento (4) que en el artículo 38.5 prevé la autorización con carácter excepcional de la utilización de medicamentos en fase de investigación fuera de un ensayo clínico:

5. Excepcionalmente, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá conceder autorización, con las condiciones que en ella se expresen, para la prescripción y la aplicación de "medicamentos en investigación" a pacientes no incluidos en un ensayo clínico, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad y con el consentimiento expreso del paciente, considere indispensable tratarlos con ellos y justifique ante la autoridad sanitaria los motivos por los que decide tal tratamiento.

El Real Decreto 223/2004 que regula los ensayos clínicos con medicamentos (5) también lo prevé en el artículo 28, procedimiento que denomina uso compasivo de medicamentos, definiéndolo de la siguiente forma:

"1. Se entiende por *uso compasivo* de medicamentos 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, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización"

En el mismo artículo se establecen las condiciones para su utilización, que se exponen en el Cuadro I:

CUADRO I

- Consentimiento informado del paciente o de su representante legal.
- Informe clínico.
- Conformidad del director del centro donde se aplique el tratamiento.
- Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Conviene analizar los siguientes aspectos:

a) El consentimiento informado deberá ser por escrito, de acuerdo con el artículo 2 apartado m) del mismo Real Decreto.

b) El informe clínico recogerá toda la información necesaria para justificar la necesidad de dicho tratamiento; por tanto será necesario que el médico acompañe la máxima información documentada que avale dicha motivación, para poder cumplir el postulado de la medicina basada en la evidencia científica. El hecho que se indique entre las condiciones la conformidad del director del centro puede dar lugar a diferentes interpretaciones. Monedero (6) señala que "los tratamientos de uso compasivo los pueden solicitar los médicos especialistas del ámbito hospitalario a través de los Servicios de Farmacia de los Hospitales para pacientes en régimen interno o ambulatorio". En nuestra opinión, esta interpretación ha de considerarse muy limitativa en determinadas circunstancias. Sin duda, en muchos tratamientos con uso compasivo se requerirá el procedimiento que indica Monedero, pero se puede pensar en situaciones en que el seguimiento del paciente no se realice en un centro hospitalario. En estas situaciones, de acuerdo con lo que expone Monedero, se limitaría el acceso de la medicación a determinados pacientes, que les obligaría acceder al mismo a través del centro hospitalario con servicio de farmacia sin poder recurrir a las oficinas de farmacia. Según Monedero (6) los tratamientos compasivos no pueden ser dispensados con receta médica, puesto que este documento es utilizado para la prescripción de medicamentos en las indicaciones para las que haya sido autorizada su comercialización por el Ministerio de Sanidad y Consumo. En nuestra opinión este punto tampoco queda bien especificado en la legislación vigente porque el Real Decreto 1910/1984 (7) que regula la receta médica, en la definición de la misma nada dice al respecto y tan sólo especifica que es el documento donde se prescribe la medicación al paciente para su dispensación en las farmacias. El punto 3 del artículo 1 dice que quedan sujetos a este

Real Decreto toda clase de recetas que extiendan los médicos: las utilizadas en hospitales, centros sanitarios, servicios médicos de la administración pública... En la información de la receta no obliga a señalar el diagnóstico o indicación diagnóstica; tan sólo si lo estima oportuno el médico y sólo en el volante de la receta, que va destinado al paciente.

c) La autorización debe solicitarse para cada caso. De acuerdo con el reglamento de la UE se prevé a grupos de pacientes.

A continuación se analizan algunas situaciones que se dan en la práctica clínica en el tratamiento de enfermedades raras:

1. Medicamentos calificados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como huérfanos.
2. Medicamentos no calificados como huérfanos por la EMA.
3. Utilización de materias primas que formaban parte de especialidades farmacéuticas retiradas del mercado.
4. Productos no calificados como medicamentos.

1. Medicamentos calificados por la EMA como huérfanos

Existe la posibilidad de prescripción de un principio activo cuya acción e indicación no se encuentran reconocidas en España, pero el medicamento se ha declarado como huérfano por la EMA para esa indicación. ¿Se podrá realizar la preparación sin infringir la normativa vigente?

El hecho que tenga el calificativo de huérfano no significa que la Agencia Europea del Medicamento haya dado su autorización de comercialización; para que esto suceda se debe presentar la documentación acreditativa de la calidad, eficacia y seguridad del medicamento. Por tanto, para poderse formular será necesario que el enfermo al que va destinada la formulación pertenezca a un ensayo clínico o que se le haya autorizado el uso compasivo.

No entramos en el ensayo clínico, puesto que ya existirá autorización para este fin. Ahora bien, para el uso compasivo se debe solicitar, lo que cabe pensar que la justificación documental que se exige para esta autorización pudiera estar compensada con la demostración del calificativo de huérfano de la EMA, aunque siempre dependiendo de la fase en la que se encuentre la investigación del medicamento en el momento de la solicitud de huérfano, y que la misma quede patente en la documentación de solicitud.

En estas situaciones se podrá, de acuerdo

con el Reglamento, solicitar la autorización para el conjunto de enfermos que trata el centro con esa preparación, aunque el consentimiento informado fuese de cada enfermo, es decir, realizar una solicitud de uso compasivo para unos enfermos, que al tratarse de una enfermedad rara, siempre serán pocos, acompañando el consentimiento de cada uno.

Tal vez sería interesante que Sanidad exigiese que el médico responsable, después de un determinado tiempo desde la autorización del tratamiento, presentase un informe sobre beneficio/riesgo; de esta forma y según los informes, Sanidad podría considerar declarar dicha sustancia como medicamento, tal como prevé el artículo 6 de la Ley del Medicamento, lo que significaría que a partir de ese momento se podría elaborar la fórmula magistral sin más requisitos que el cumplimiento de las normas técnicas que rigen la formulación. Se ha de tener presente las características especiales de estos medicamentos que, en muchas ocasiones, años después de tener el calificativo de huérfanos, no llegan a comercializarse.

2. Medicamentos no calificados como huérfanos por la EMA

En esta situación será necesario que en la documentación para solicitar el uso compasivo se presente la justificación del médico para la utilización de dicho tratamiento tal como dispone la normativa; en esta documentación será importante la información sobre si el medicamento en cuestión ha sido calificado como huérfano por otras agencias, como la FDA o la Japonesa, si se encuentra en alguna fase de ensayo clínico, o si se encuentra en proceso de autorización o ya autorizado en algún país.

También puede aplicársele lo comentado en el apartado anterior de declaración de medicamento por Sanidad previo informe positivo sobre beneficio/riesgo del medicamento.

3. Utilización de materias primas existentes en especialidades farmacéuticas retiradas del mercado

Muchas enfermedades raras al no existir una medicación destinada concretamente a la enfermedad, el enfermo sufre una serie de síntomas que se tratan con medicamentos destinados a enfermedades comunes. En muchas ocasiones se encuentran con el problema que especialidades farmacéuticas que utilizaban han sido retiradas del mercado, por lo que una solución es la elaboración de fórmulas magistrales; conviene analizar las diversas situaciones que pueden presentarse:

A) Utilización de sustancias que figuraban en especialidades farmacéuticas retiradas del mercado por motivos no sanitarios

En el caso que el laboratorio haya retirado del mercado la especialidad por considerarla obsoleta al existir otras preparaciones que para la enfermedad común son más adecuadas; sin embargo la especialidad funcionaba bien para el tratamiento sintomático de una enfermedad rara.

En estas circunstancias la sustancia que figuraba en la especialidad farmacéutica retirada ha de considerarse de acción e indicación reconocidas por lo que se puede elaborar la fórmula magistral.

La legislación estatal nada dice al respecto, pero sí que lo hace la Ley de ordenación farmacéutica de la Comunidad de Madrid (LOCM) (8), que en su artículo 13.6 indica:

"En caso de que la materia prima se haya retirado del mercado por motivos no sanitarios tales sustancias podrán fabricarse", pero "la formulación de estos preparados se acomodará a los términos de la autorización legal de las especialidades farmacéuticas que pretendan sustituir en el tratamiento, de tal forma que siempre quede asegurado el cumplimiento de los requisitos de calidad, seguridad y eficacia".

B) Utilización de sustancias que han sido retiradas por razones sanitarias

Las materias primas eliminadas del mercado por razones sanitarias NO pueden utilizarse en la elaboración de fórmulas magistrales. Es el caso de algunas de las incluidas en los PRO-SEREME (9) o los órganos y glándulas humanas y animales o derivados, prohibidas por la Orden de 14 de febrero de 1997 (10). Sí que se podría utilizar si se solicitase el uso compasivo para ese tratamiento en base a una justificación científica y se autorizase.

4. Productos no calificados como medicamentos

Es un aspecto que se debe tener bien presente, puesto que en estas enfermedades muchas veces se realizan "pruebas" de productos que se utilizan en otros países y que de acuerdo con la normativa europea no tienen la consideración de medicamentos.

La fórmula magistral y el preparado oficial son medicamentos y por tanto se parte de sustancias medicinales; en el caso que no lo fueran no les regirá la legislación de medicamentos; pudieran ser productos cosméticos, dieté-

uticos, etc; les regirá la legislación específica de cada caso. Sin embargo, si el farmacéutico les da el tratamiento de fórmula, se le puede sancionar por dispensación de productos o preparados que se presentan como medicamentos sin estar legalmente reconocidos. Así lo considera la Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Madrid de 13 de febrero de 1998 (11) que ratifica la sanción del Consejero de Sanidad y Seguridad Social de la Generalidad de Cataluña de multa de 3.000.000 PTA por comisión de infracción grave de la Ley del Medicamento y multa de 2.500.000 PTA por comisión de infracción muy grave tipificada en el Reglamento Técnico Sanitario de productos cosméticos.

En las alegaciones se decía que eran medicamentos puesto que se debían considerar preparados oficinales por estar en la farmacopea de Gran Bretaña o fórmula magistral por cuanto el médico recurrente a la vista del paciente podía prescribir una dosis mayor, realizándose la individualización en el propio centro (se utilizaban en un centro de estética).

En relación con el primer argumento, el Tribunal lo considera no aceptable puesto que no se acredita con la documentación apropiada (sólo se presentan fotocopias en inglés, sin traducir); en estos casos el tribunal considera que se debe acreditar las pruebas por informes de peritos, puesto que son necesarios conocimientos científicos sobre el tema. El segundo argumento tampoco lo acepta el Tribunal por considerar que de los argumentos de la propia autora se deduce que no se trata de un medicamento destinado a un paciente individualizado.

III. Situación en Estados Unidos

En este país existió el uso compasivo durante muchos años, sin que hubiese claramente una base legal; la Food and Drug Administration (FDA) lo permitía en situaciones especiales para medicamentos no registrados (12). En 1987, la FDA cambió la normativa para autorizar expresamente el tratamiento con nuevos medicamentos en investigación (IND, investigational new drugs) (13) modificando la parte 312 del título 21 del Code of Federal Regulations. El término "Treatment IND" se aplica a un medicamento en investigación cuando se utiliza para tratar pacientes enfermos de gravedad.

La sección 312.2(d) es importante porque deja fuera del "Treatment IND" lo que se conoce como "off-label use" de un medicamento ya

autorizado por la FDA, de acuerdo con la parte 314 del mismo título 21:

"d. Indicación no autorizada. Esta parte no se aplica a la utilización en la práctica de la medicina de una indicación no autorizada de un nuevo medicamento o producto biológico aprobado de acuerdo con la parte 314".

El objetivo de la normativa es hacer disponible los medicamentos en investigación lo más pronto posible a pacientes gravemente enfermos, pero al mismo tiempo asegurar que continuarán haciéndose ensayos clínicos para demostrar la seguridad y efectividad del medicamento (párrafo (a) de la sección 312.34 del capítulo I del título 21 del Código de Regulaciones Federales).

"Durante la investigación clínica con un medicamento nuevo puede ser apropiada su utilización como tratamiento para pacientes no incluidos en un ensayo clínico.

El propósito de esta sección es facilitar la disponibilidad de un prometedor medicamento nuevo en investigación para pacientes desesperadamente enfermos, lo más pronto posible en su desarrollo antes de la comercialización generalizada del mismo, además de obtener información adicional sobre su seguridad y eficacia".

Esta misma sección señala en qué momento de un ensayo clínico se puede utilizar un medicamento en investigación:

- En el caso de una enfermedad seria, el medicamento podrá utilizarse a partir de la fase III, pero bajo determinadas circunstancias a partir de la fase II.
- En el caso de una enfermedad que presente un peligro inminente para la vida del paciente, la utilización puede ser antes de la fase III, pero normalmente no antes de la fase II.

Como en el caso de los ensayos clínicos, es necesario obtener el consentimiento informado del paciente, y el medicamento no puede ser comercializado ni promovido comercialmente. El laboratorio se ha de comprometer a intentar comercializar el medicamento.

El tratamiento con un medicamento en investigación puede ser solicitado por el promotor del ensayo clínico o bien por el médico para sus pacientes; el primer caso supone una ampliación del concepto de uso compasivo tal como se entiende en España.

En el caso de solicitud por parte del promotor, según el párrafo a) de esta sección, el protocolo del tratamiento ha de contener:

(i) La utilización que se pretende hacer del medicamento.

(ii) La explicación razonada del uso, incluyendo las razones por las cuales se prefiere el uso de un medicamento en investigación a medicamentos ya en el mercado.

(iii) Una descripción breve de los criterios de elección de los pacientes.

(iv) La vía de administración del medicamento y la dosis.

(v) Una descripción de los medios con los que se monitorizará los efectos del medicamento y se minimizará el riesgo.

La solicitud de tratamiento ha de ir acompañada de lo siguiente:

(i) Un prospecto informativo para los médicos.

(ii) Información técnica relevante para la seguridad y eficacia del medicamento.

(iii) Un compromiso del promotor de que los investigadores respetarán el consentimiento informado de los pacientes.

Si la solicitud procede de un médico, siempre en paralelo a un ensayo clínico controlado, el párrafo b) de esta sección establece que primero ha de intentar conseguir el medicamento del promotor del ensayo clínico, pero si el promotor no establece un protocolo de tratamiento de acuerdo con el párrafo (a), el médico puede solicitar el medicamento al promotor del ensayo clínico y presentar una solicitud de tratamiento con el nuevo medicamento en investigación a la FDA.

En este caso, la solicitud ha de contener lo siguiente:

(i) Documento de solicitud.

(ii) Información (si no la proporciona el promotor del ensayo clínico) de la composición química del medicamento, su elaboración y controles y la experiencia clínica y no clínica con el medicamento.

(iii) Declaración de las medidas tomadas por el médico para intentar conseguir el medicamento mediante un protocolo de tratamiento del promotor del medicamento.

(iv) Un protocolo de tratamiento con la misma información listada en el párrafo (a/1) de esta sección.

(v) Una declaración de cualificación del médico para administrar el medicamento en investigación para la indicación que se pretende.

(vi) Una declaración de la familiaridad del médico con la información sobre la seguridad y eficacia del medicamento, "derivada de la experiencia clínica y no clínica con el medicamento".

(vii) Compromiso de proporcionar información a la FDA sobre la seguridad del producto.

También es necesario el consentimiento informado (312.35 (b/2)).

Para las situaciones de emergencia, en las que existe un peligro inmediato para la vida de un paciente y sea necesaria la administración de un medicamento en investigación, y sin que se disponga de tiempo suficiente para tramitar la solicitud de IND, la sección 312.36 contempla que se pueda solicitar a la FDA dicha administración (telefónicamente o por otro medio de comunicación rápido) y presentar más tarde la solicitud formal de IND.

Otra vía para facilitar la accesibilidad de medicamentos es la denominada "fast-track" (vía rápida) de autorización de un medicamento, aprobada de acuerdo con la sección 112 de la Modernization Act de la FDA (14) de 21 de noviembre de 1997. Este procedimiento se reserva para facilitar la comercialización de un nuevo medicamento en el tratamiento de una afección seria o mortal; corresponde al promotor demostrar el potencial del medicamento para curar la enfermedad en donde no hay alternativas terapéuticas, basándose en la mejora de algún síntoma o parámetro clínico pero sin tener que demostrar que tiene un beneficio terapéutico.

El promotor ha de solicitar la declaración del medicamento en investigación como "fast-track product" que se concede a un medicamento para una determinada indicación.

La solicitud puede presentarse al mismo tiempo que la que se presenta para realizar ensayos clínicos. La FDA tiene 60 días para decidir; se concederá cuando:

- Se puede predecir razonablemente que el medicamento será efectivo.
- El promotor realizará estudios después de la declaración de "fast-track" para confirmar la efectividad del medicamento.
- El promotor proporcionará copias de todo el material promocional cuando así lo determine la FDA, al menos 30 días antes de la distribución del material promocional.

Por último, existe una vía para facilitar el acceso de medicamentos, que es el "parallel track" (vía paralela) (12), pero que queda reservada a los enfermos de SIDA y que permite autorizar la utilización de medicamentos en investigación que se encuentran todavía en la fase preclínica; en este caso, también es necesario el consentimiento informado.

Una reciente modificación legislativa, fruto de los atentados del 11 de septiembre de 2001(15) permite la utilización de medicamen-

tos sin que se hayan hecho ensayos clínicos en seres humanos, pero sólo en el caso de medicamentos para tratar enfermedades graves o mortales causadas por la exposición a sustancias tóxicas de carácter biológico, químico, radiológico o nuclear y además en el caso de que no fuese ético llevar a cabo ensayos clínicos en voluntarios. Se establece muy claramente que esta modificación legislativa no se aplica a sustancias que pueden ser comercializadas por el procedimiento de la vía rápida ("fast-track")

No cabe duda de que la legislación americana se muestra bastante concreta en recoger las diferentes situaciones que facilitan el acceso de medicamentos a la población.

IV. Situación en Alemania

Al contrario que en otros países, no existe ninguna normativa que expresamente regule la utilización de medicamentos o sustancias para casos aislados cuando aún no han sido autorizados (16). En estos casos, se recomienda solicitar permiso a las autoridades y además informar adecuadamente al paciente y solicitar su consentimiento. Ahora bien, el artículo 34 del código penal alemán, exime de responsabilidad penal por no cumplir con la legislación en estado de necesidad, para evitar un mal propio o ajeno siempre que exista una proporción entre los medios utilizados y el fin que se persigue (17).

En la Ley del Medicamento alemana se contempla algo parecido al fast-track, puesto que el artículo 28.3 contempla la rápida autorización de medicamentos "de gran valor terapéutico" (18).

3. Las correspondientes autoridades federales pueden decidir que de manera adicional se lleven a cabo ciertas pruebas analíticas, tóxico-farmacológicas o clínicas, y sobre los resultados de las mismas decidir, cuando existan suficientes indicios de ello, que el medicamento tiene un gran valor terapéutico y por ello que existe un interés público en su inmediata comercialización, pese a que para su completa evaluación se necesite una información más completa. (...).

V. Situación en Francia

La utilización terapéutica de medicamentos no autorizados existe en Francia desde 1994, con el Decreto nº 94-568 de 8 de julio de 1994 relativo a las autorizaciones temporales de utilización (ATU) (19). Actualmente vienen regula-

das por el Decreto nº 98-578 de 9 de julio de 1998 (20) y por el artículo L5121-12 (antiguo 601-2) del *Code de la santé publique* (21) promulgado a partir de la Ley nº 92-1279 de 8 de diciembre (22) y modificado por la Ley nº 96-452 de 28 de mayo de 1996 (23).

Como se deduce del nombre, las ATU se conceden temporalmente y además a título excepcional y siempre que se den las siguientes condiciones:

- que el medicamento sirva para el tratamiento de enfermedades graves o raras.
- que no haya alternativas terapéuticas con medicamentos autorizados en Francia.
- que la seguridad y eficacia sean muy presumibles por estudios existentes.

Este tipo de medicamentos no está disponible en las oficinas de farmacia, sólo se dispensan en los servicios de farmacia de los establecimientos sanitarios y su prescripción puede reservarse a médicos especialistas (24).

El artículo L5121-12 del *Code de la santé publique*, determina en qué condiciones excepcionales se puede llevar a cabo la utilización terapéutica "de ciertos medicamentos destinados a tratar enfermedades graves o raras para las cuales no existe un tratamiento apropiado", distinguiéndose dos tipos de ATU:

- ATU denominadas de *cohorte*: se prevé de manera clara la eficacia y la seguridad de estos medicamentos, vistos los resultados de los ensayos terapéuticos realizados para obtener la autorización de comercialización, y que esta solicitud se ha depositado o que el demandante de la ATU, que es el titular de los derechos de explotación del medicamento, se compromete a depositarla.

Afecta a medicamentos cuyo informe para la comercialización se está redactando o bien están en proceso de registro, es decir medicamentos cuyo desarrollo está muy avanzado.

En este caso existe un protocolo de utilización terapéutica, propuesto por el laboratorio y estudiado por la Agencia del Medicamento.

- ATU denominadas *nominativas*: concedida para un solo enfermo, que se indica en la solicitud, y para los cuales en algunos casos se importa el medicamento, bajo la responsabilidad de un médico.

Por tanto, la situación en Francia es bastante similar a la que existe en Estados Unidos, pues también en Francia existe la posibilidad de que el laboratorio solicite la autorización para que

un medicamento en investigación esté al alcance de los médicos prescriptores, aparte de la autorización solicitada por el médico.

Es de destacar que en el caso francés, como en los Estados Unidos, la utilización terapéutica de un medicamento para una indicación no autorizada depende de la responsabilidad del médico y quedan fuera de las ATU (24). La novedad en el caso francés es que se añade la posibilidad del tratamiento de las enfermedades raras.

En el caso de las ATU de cohorte la autorización temporal es por un año (art R5142-25 del Code) pero puede ser renovada (art R5142-27 del Code).

En la solicitud a la AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), el laboratorio ha de acompañar un resumen de las características del producto, de la información para los pacientes, del etiquetado y un protocolo de utilización terapéutica y de recogida de información. El dossier para la solicitud es muy parecido al que existe en Francia cuando se solicita la comercialización de un producto (22), con diferente documentación química, toxicológica, clínica... e información sobre los ensayos clínicos en curso.

El titular de la autorización ha de difundir el protocolo de utilización terapéutica con un resumen de las características del producto a los médicos prescriptores y a los farmacéuticos.

El farmacéutico de hospital, aparte de pedir, almacenar los medicamentos y gestionar las existencias de acuerdo con las Buenas Prácticas de la Farmacia de Hospital, ha de conocer el protocolo de utilización terapéutica y vigilar que se cumpla, y ha de asegurarse que tiene toda la información sobre el desarrollo del tratamiento de los pacientes.

En el caso de las ATU nominativas, la autorización tiene una duración igual a la del tratamiento y como máximo de un año, pero renovable como las de cohorte (art R5142-27). Las demandas las centraliza el farmacéutico de hospital; en la solicitud ha de incorporar las características del tratamiento actual y los ya utilizados. En el caso de medicamentos extranjeros, se ha de adjuntar una copia de la autorización; si no está autorizado, el máximo de información posible.

En este caso, el farmacéutico de hospital dirige la petición de ATU nominativa a la unidad de ATU de AFSSAPS, con las informaciones complementarias si se da el caso y la recibe una vez concedida, informando posteriormente al médico prescriptor.

Es de destacar que en Francia, en las ATU nominativas no existe la necesidad de que haya constancia del consentimiento informado

del paciente cuando se hace la solicitud, pero el médico ha de informar al paciente de las características del medicamento y de la excepcionalidad de la autorización temporal.

VI. Conclusiones

La utilización de medicamentos no autorizados se encuentra en situaciones distintas en los diferentes países europeos, por lo que la aprobación de la normativa comunitaria favorecerá la unificación de los criterios básicos para el acceso de este tipo de medicación.

El Reglamento de la Unión Europea utiliza la terminología española de "uso compasivo", si bien ésta contempla la experiencia francesa y americana al permitir su autorización a grupos de pacientes de un medicamento en investigación, mientras que en España se debía solicitar para cada enfermo, de acuerdo con la normativa vigente.

Se demuestra conveniente que en España se contemplase de forma semejante a lo que sucede en Francia la autorización temporal de medicamentos que se encuentran en fase de investigación, procedimiento que también recoge la legislación de Estados Unidos de América y que siguiendo el modelo francés se incluyan dentro de este procedimiento los tratamientos para enfermedades raras.

La utilización del consentimiento informado por parte del enfermo que accede a estos tratamientos no queda regulado de manera igual en todos los países, pero se demuestra una necesidad, puesto que el paciente ha de conocer que será sometido a un tratamiento con medicamentos cuya utilización terapéutica no es lo suficientemente estudiada como la de los medicamentos ya comercializados.

Correspondencia:
 Prof. Elvira Bel
 Legislación y Economía Farmacéuticas
 Facultad de Farmacia
 Avda. Joan XXIII, s/n
 E-08028 Barcelona
 E-mail: elvirabelpri@ub.edu

Bibliografía

- 1 IP/01/1027 Commission proposes comprehensive reform of EU pharmaceutical legislation. http://pharmacos.eudra.org/F2/review/doc/pr_i01_1027_en.pdf. Visitado el 21 de agosto de 2004.
- 2 Reglamento (CE) Nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, DO L136, de 30 de abril, por el que se establecen los 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.
- 3 El artículo 3 apartados 1 y 2 indica que no podrá comercializarse en la Comunidad, ningún medicamento que figure en el anexo a no ser que la Comunidad hay concedido una autorización de comercialización; sin embargo cualquier medicamento que no figure en el anexo podrá ser objeto de comercialización expedida por la Comunidad si cumple una serie de requisitos que indica el propio Reglamento.
- 4 Ley 25/1990, de 20 de diciembre, BOE del 22, del medicamento. Modificada, entre otras, por Ley 53/2002, de 30 de diciembre, BOE de 31 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y del orden social.
- 5 Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, BOE del 7, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- 6 Monedero Mateo MA: Uso compasivo. En *Formación continuada para farmacéuticos de hospital*. Dirigida por JM Suñé Arbussà y E Bel Prieto. Fundación Promedic y Sanired. Barcelona, 2001. Módulo 2; 107-16.
- 7 Real Decreto 1910/1984 de 26 de septiembre, BOE de 29 de octubre, de receta médica.
- 8 Ley 19/1998, de 25 de noviembre, BOCM de 3 de diciembre, corrección de errores en BOCM de 17 de febrero, BOE de 25 de mayo de 1999, de Ordenación y Atención farmacéutica de la Comunidad de Madrid.
- 9 Sánchez Osorio FI y Martín Castilla D: Revisión de medicamentos en España: Prosereme y nuevos enfoques. *Farm Hosp* 1994; 18(3):162-5.
- 10 Orden de 14 de febrero de 1997, BOE del 26, que establece los requisitos en la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares.
- 11 Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Madrid, nº 136/1998, de 13 de febrero, jurisdicción contencioso administrativo (RJCA Aranzadi 1998/659).
- 12 Flieger K: FDA finds new ways to speed treatments to patients. <http://www.fda.gov/fdac/special/newdrug/speeding.html>. Visitado el 21 de agosto de 2004.
- 13 21 CFR312 Investigational new drug application. <http://www.fda.gov/cber/ind/21cfr312.pdf>. Visitado el 21 de agosto de 2004.
- 14 FDA Modernization Act de 21 de noviembre de 1997. <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm>. Visitado el 21 de agosto de 2004.
- 15 New Drug and Biological Drug Products; Evidence Needed to Demonstrate Effectiveness of New Drugs When Human Efficacy Studies Are Not Ethical or Feasible. *Federal Register* 2002; 67(105)(may31).
- 16 Voeller R: *Off-label Use und Compassionate Use in der Dermatologie-Straf- und haftungsrechtliche Risiken für Arzt und Apotheker*. <http://www.gd-online.de/german/veranstalt/abstracts2000/Voeller.htm>. Visitado el 21 de agosto de 2004.
- 17 Código penal alemán de 15 de mayo de 1871, en la publicación de 13 de noviembre de 1998 (BGBl I:3322).

18 Ley del Medicamento (alemana) de 24 de agosto de 1976 (BGBl I:2445) actualizada a 14 de noviembre de 2003. <http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/amg-1976/index.html>. Visitado el 21 de agosto de 2004.

19 Décret nº 94-568 de 8 de julio de 1994, Journal Officiel del 10, relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le Code de la santé publique.

20 Décret nº 98-578 de 9 de julio, Journal Officiel del 11, relatif aux autorisations d'importation et aux autorisations temporaires d'utilisation de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique.

21 Code de la santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/RechercheSimpleCode?commun=CSAN-PU&code=>. Visitado el 21 de agosto de 2004.

22 Loi nº 92-1279 de 8 de diciembre, JO del 11, modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament..

23 Loi nº 96-452 de 28 de mayo de 1996, JO del 29, con rectificaciones aparecidas el 12 de junio, portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire.

24 Les Autorisations Temporaires d'Utilisation. <http://ag-med.sante.gouv.fr/pdf/5/atu1.pdf>. Visitado el 21 de agosto de 2004.