

1.6. Responsabilidad civil

El Tribunal de Justicia de la Unión Europea se pronuncia sobre el uso fuera de ficha técnica de un medicamento por razones económicas

*The Court of Justice of the European Union
decides on the use off label of a medicine for
economic reasons*

por

CRISTIANO VÁZQUEZ BULLA

Licenciado y Doctor en Farmacia

Licenciado en Derecho

Programa de Doctorado en Derecho y Ciencias Sociales EEES UNED

RESUMEN: La reciente sentencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea de 23 de enero de 2018, determinó que el acuerdo entre los grupos farmacéuticos Roche y Novartis dirigido a reducir los usos oftalmológicos del medicamento Avastin® y a aumentar los del Lucentis® en Italia, podría constituir una restricción de la competencia «por su objeto». A continuación analizaremos pormenorizadamente los antecedentes del caso, la normativa aplicable y el contenido de la sentencia. Finalmente, se hará un repaso al actual marco jurídico español sobre la materia.

ABSTRACT: *The recent judgment of the Court of Justice of the European Union of January 23, 2018, determined that the agreement between the Roche and Novartis pharmaceutical groups aimed at reducing ophthalmic uses of the drug Avastin® and increasing those of Lucentis® in Italy, could constitute a restriction of the competition «for its purpose». Following, we will analyze in detail the background of the case, the applicable regulations and the content of the judgement. Finally, a review of the current Spanish legal framework on the subject will be made.*

PALABRAS CLAVE: Avastin®. Lucentis®. Sustituibilidad. Fuera de ficha técnica. Restricción de la competencia «por su objeto».

KEY WORDS: *Avastin®. Lucentis®. Substitutability. Off label. Restriction of competition «for its purpose».*

SUMARIO: I. ANTECEDENTES: MEDICAMENTOS DE ALTO IMPACTO SOCIOECONÓMICO.—II. RECURSO Y CUESTIÓN PREJUDICIAL. EL CÓDIGO COMUNITARIO SOBRE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO Y NORMATIVA

APLICABLE AL CASO.—III. LA SENTENCIA DE 23 DE ENERO DE 2018 DEL TJUE: NO PUEDE COMERCIALIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO EN UN ESTADO MIEMBRO SIN QUE SU AUTORIDAD COMPETENTE HAYA CONCEDIDO UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.—IV. EL ACTUAL MARCO JURÍDICO ESPAÑOL: LA PRESCRIPCIÓN Y APLICACIÓN DE MEDICAMENTOS NO AUTORIZADOS A PACIENTES NO INCLUIDOS EN UN ENSAYO CLÍNICO.—VI. BIBLIOGRAFÍA.—VII. ÍNDICE DE RESOLUCIONES CITADAS.

I. ANTECEDENTES: MEDICAMENTOS DE ALTO IMPACTO SOCIOECONÓMICO

La crisis económica ha obligado a las distintas administraciones sanitarias españolas y europeas¹ a *«explorar nuevas vías para el uso de medicamentos fuera de ficha técnica»², especialmente cuando el medicamento que se desea emplear fuera de dicha ficha técnica es igual de eficaz desde el punto de vista clínico que el medicamento autorizado específicamente para el tratamiento de esa determinada patología, y además a menor precio*. En este sentido, *«la ficha técnica del medicamento reviste una gran importancia tanto desde el punto de vista asistencial como desde una vertiente jurídica, pues en cierto modo condiciona la válida actuación del profesional prescriptor, y determina la responsabilidad en la que puede incurrir el laboratorio, como así puso de manifiesto la STS de 17 de junio de 2011»³.*

En torno a las anteriores apreciaciones, la Agencia Valenciana de Salud emitió, el 29 de julio de 2010, en colaboración con la Consejería de Salud autonómica, una resolución que declaraba como *medicamentos de alto impacto socioeconómico* a los fármacos antiangiogénicos. Adicionalmente, estableció los criterios clínicos en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). De este modo, la Agencia Valenciana de Salud, *«con el fin de establecer una recomendación de cara a los facultativos del servicio valenciano, comparó el coste-efectividad de ranibizumab (Lucentis®), fármaco aprobado para el tratamiento de la DMAE, con el bevacizumab (Avastin®), que no está autorizado para dicha indicación... ante... el desinterés del fabricante del Avastin® en registrar la indicación»*. Los resultados del estudio posterior demostraron un perfil similar de eficacia entre ambas opciones, aunque reconociendo un perfil inferior de seguridad al Avastin®. Así, *«el coste anual del tratamiento con ranibizumab, en caso de que se fraccione el envase (práctica que lleva un riesgo de contaminación) y se aplique de forma mensual, ascendería a los 9.648 euros (5.690 si fuera a demanda). En cambio, el coste anual de un tratamiento con Avastin® fraccionado sería de 48 euros si se aplica con periodicidad mensual, y 31 si fuera a demanda»*. Por lo que la utilización de Avastin® frente a Lucentis® *«proporcionaría un ahorro al Sistema Nacional de Salud de entre 132 y 226 millones de euros al año»*.

Por tanto, *«desde el punto de vista de la seguridad del paciente y de la eficacia clínica... parece no existir duda alguna a la vista de los estudios científicos realizados. Tampoco resultaría rechazable esta opción desde una perspectiva ética; ninguno de los dos grandes principios bioéticos se resentiría con la implantación de la medida, más bien todo lo contrario, no se ocasionaría daño alguno al paciente (principio de no maleficencia), a la par que estaríamos ante una medida que permitiría destinar recursos para atender a más pacientes afectados por esta patología. Sin embargo el principal escollo cabría encontrarlo en el plano jurídico, ¿admitirían los tribunales la legalidad de una medida de estas características?... A la vista de los escasos precedentes judiciales, cabe aventurar que la implantación de una medida de estas características muy probablemente se vería abocada al fracaso»*.

En este sentido, la sentencia del Tribunal Superior de Justicia (STSUP.) de Madrid, de 19 de diciembre de 2013⁴, *«considera que el médico había llevado a cabo un ensayo clínico, actuando como promotor y como investigador principal, sin contar con autorización... y habiendo obtenido el consentimiento informado de los pacientes facilitando una información no veraz... en el proyecto presentado se pretendía administrar raltegravir en una sola toma diaria, cuando la AEMPS había autorizado la comercialización del medicamento para su administración en dos tomas diarias»*.

En su virtud, el TSUP. confirma la resolución sancionadora *a quo* mediante la que se le impuso al médico cinco sanciones por un importe total de 216.003 euros, *«por considerar que en realidad se trataba de un ensayo clínico que no se ha ajustado a las formalidades reglamentarias, y subraya asimismo la importancia de cumplir escrupulosamente con las exigencias impuestas por el ordenamiento jurídico, que también se hacen extensibles a los supuestos de uso de medicamentos para condiciones diferentes a las establecidas en ficha técnica (RD 1015/2009)»*.

Por el contrario y en cuanto a la posibilidad del empleo de fórmulas magistrales para uso *off label* (fuera de ficha técnica), *«estas, a diferencia de las especialidades farmacéuticas, constituyen un medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa, o como ha señalado la STS de 7 de noviembre de 1991, se trata de un preparado que se elabora de forma extemporánea para atender a un paciente individualizado, según prescripción médica. Este acto médico, que implica una orden al farmacéutico, configura la fórmula magistral en todo su contenido y circunstancias»*. De modo que *«no cabría apreciar obstáculo alguno en el empleo de fórmulas magistrales pese a estar ya autorizada una especialidad farmacéutica específica para esa indicación»*.

De manera que el Tribunal de Defensa de la Competencia en su Resolución de 23 de mayo de 2005, ante la negativa del *Laboratorio Abbott* a suministrar el principio activo *sibutramina* a los farmacéuticos formulistas, sostiene: *«quedan limitados los derechos conferidos por la patente, de forma que estos no se extienden, entre otros casos, a la preparación de medicamentos, realizada en las farmacias extemporáneamente y por unidad en ejecución de una receta médica ni a los medicamentos así preparados... El precepto citado, interpretado en sus términos literales, debe ser entendido en el sentido de que su aplicación en un caso concreto, exige como requisito previo de carácter imprescindible, la existencia de una receta médica que reúna las circunstancias establecidas en el ordenamiento jurídico... Esta interpretación también coincide con la legislación del sector sanitario que atribuye a la fórmula magistral un carácter meramente complementario de las especialidades farmacéuticas, vinculando sus efectos a la receta médica propia y única para cada paciente»*⁵.

De modo que en nuestro país, tanto la normativa (RD 2009, 1015, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales) como la jurisprudencia de los tribunales, no parece dejar lugar a duda interpretativa; sin embargo, en otros países de la Unión Europea (UE), como es el caso de Italia, la cuestión dista de esta claridad. Allí, la Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM), Autoridad de Defensa de la Competencia en Italia, mediante decisión de 27 de febrero de 2014, impuso dos multas, una a *Roche* y a su filial *Roche Italia*, de un importe de aproximadamente 90,6 millones de euros, y otra a *Novartis* y a su filial *Novartis Italia*, de un importe de aproximadamente 92 millones de euros, porque dichas empresas habían llevado a cabo una práctica colusoria contraria al artículo 101 del Tratado de Funciona-

miento de la UE (a partir de ahora TFUE), dirigida a obtener una diferenciación artificial de los medicamentos *Avastin*® y *Lucentis*®, manipulando la percepción de los riesgos asociados al uso del *Avastin*® en oftalmología. Dichas prácticas concertadas se iniciaron al menos en junio de 2011 y no habían cesado en la fecha de la decisión de la AGCM.

Los dos medicamentos en cuestión, compuestos por dos principios activos distintos aunque derivados de un mismo anticuerpo y que obedecen a un mismo mecanismo de acción terapéutica, fueron desarrollados por *Genentech*, sociedad domiciliada en Estados Unidos, que solo opera en el territorio de ese país. *Genentech* encomendó la explotación comercial del *Avastin*® fuera de Estados Unidos a *Roche*, su sociedad matriz. Dado que esta última no operaba en el sector de la oftalmología, *Genentech* también encomendó al grupo *Novartis* que garantizase la explotación comercial del *Lucentis*® fuera del territorio de Estados Unidos, mediante un contrato de licencia celebrado en junio de 2003.

La autorización de comercialización de los antedichos medicamentos en la UE está sujeta, a la vista de sus características biotecnológicas, al procedimiento centralizado previsto en el Reglamento 726/2004. Así, el 12 de enero de 2005, la Comisión concedió una autorización de comercialización al *Avastin*® para el tratamiento de determinadas patologías tumorales. El 26 de septiembre de 2005, la Agenzia Italiana del Fármaco (AIFA) —Agencia Italiana del Medicamento— inscribió al *Avastin*® en la lista de medicamentos totalmente cubiertos por el sistema nacional de salud. El 22 de enero de 2007, la Comisión concedió también una autorización de comercialización al *Lucentis*® para el tratamiento de patologías oculares, y el 31 de mayo de 2007, la AIFA lo inscribió en la lista de medicamentos no reembolsables.

Con carácter previo a la comercialización del *Lucentis*®, algunos médicos, reacondicionando en dosis inferiores, habían comenzado a prescribir el *Avastin*® a pacientes afectados por enfermedades oculares. Esta prescripción del *Avastin*® para indicaciones que no se correspondían con las mencionadas en su autorización de comercialización, comenzó a difundirse a escala mundial. A causa del precio unitario inferior del *Avastin*®, su uso para esas patologías continuó tras la comercialización del *Lucentis*®.

De conformidad a la normativa italiana, que permitía el reembolso de un uso al margen de su autorización de comercialización de un medicamento si no había una alternativa terapéutica válida autorizada para el tratamiento de la patología en cuestión, en mayo de 2007, la AIFA inscribió en la lista de medicamentos reembolsables el uso del *Avastin*® para el tratamiento de maculopatías húmedas.

Tras la incorporación en Italia, el 4 de diciembre de 2008, a la lista de medicamentos reembolsables del *Lucentis*® y de otros autorizados para el tratamiento de las patologías oculares en cuestión, la AIFA excluyó progresivamente el reembolso del *Avastin*® utilizado al margen de su autorización de comercialización para esas patologías. Posteriormente, mediante decisión de 30 de agosto de 2012, la Comisión, tras obtener el dictamen favorable de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), modificó el resumen de las características del *Avastin*®, para mencionar determinadas consecuencias adversas asociadas al uso de dicho medicamento para el tratamiento de patologías oculares no cubiertas por la autorización de comercialización de este. A raíz de esta modificación del resumen de las características del *Avastin*®, el 18 de octubre de 2012, la AIFA lo retiró de la lista de medicamentos reembolsables para las indicaciones terapéuticas no cubiertas por su autorización de comercialización.

En este periodo, según la decisión de la AGCM, los grupos *Roche* y *Novartis* celebraron un acuerdo de reparto de mercado, constitutivo de una restricción de la competencia *por su objeto*. En particular, a tenor del apartado 177 de dicha decisión, el *Avastin*® y el *Lucentis*® eran desde todos los puntos de vista equivalentes por lo que atañe al tratamiento de las enfermedades oculares. Según la decisión, la práctica colusoria tenía por objeto elaborar y difundir noticias que podían suscitar inquietud en el público sobre la seguridad de las utilizaciones oftálmicas del *Avastin*® y minusvalorar las opiniones científicas contrarias. En la decisión se afirma que esa práctica colusoria afectaba también al procedimiento de modificación del resumen de las características del *Avastin*® en curso ante la EMA y al subsiguiente envío de una comunicación formal a los profesionales sanitarios (direct healthcare professional communication), iniciado por *Roche*.

Según dicha decisión, y, en particular, su apartado 88, el *Avastin*® se había convertido, debido a su uso al margen de su autorización de comercialización, ampliamente extendido en Italia en el ámbito oftalmológico, en el principal competidor del *Lucentis*®. La AGCM constató, en los apartados 82 a 88 de su decisión, que la práctica colusoria dio lugar a una bajada de las ventas del *Avastin*® (*off-label*) y provocó un desplazamiento de la demanda hacia el *Lucentis*® (*on-label*). A tenor del apartado 229 de la decisión de la AGCM, ese efecto generó un sobre coste para el servicio nacional de salud evaluado, solo en 2012, en aproximadamente 45 millones de euros.

II. RECURSO Y CUESTIÓN PREJUDICIAL. EL CÓDIGO COMUNITARIO SOBRE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO Y NORMATIVA APLICABLE AL CASO

Tras la desestimación por el Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio, Tribunal Regional de lo Contencioso-Administrativo del Lazio, de los recursos que interpusieron contra la referida decisión, *Roche* y *Novartis* y sus filiales italianas recurrieron en apelación ante el Consiglio di Stato, Consejo de Estado. Los laboratorios recurrentes sostenían en ese momento que, sin el contrato de licencia entre *Genentech* y *Novartis*, esta última no habría podido entrar en el mercado de referencia en un breve plazo. En esas circunstancias, no podía considerarse que las empresas *Roche* y *Novartis* fueran competidoras, ni siquiera potencialmente. Las recurrentes en el litigio principal estiman entonces que las partes del contrato de licencia habrían podido legítimamente pactar contractualmente que *Roche* no haría la competencia a *Novartis*, la licenciataria, en el mercado de referencia. A su entender, una restricción como esa queda completamente excluida de la aplicación de la prohibición contemplada en el artículo 101 TFUE apartado 1.

Seguidamente, el *Consiglio di Stato* decidió suspender el procedimiento y plantear el 25 de marzo de 2016, al TJUE (Tribunal de Justicia de la Unión Europea), las cuestiones prejudiciales siguientes⁶:

1) Si, según el artículo 101 TFUE, correctamente interpretado, pueden considerarse competidores a las partes de un contrato de licencia cuando la empresa licenciataria únicamente opera en el mercado de referencia en virtud de dicho contrato. Si en tal situación, y eventualmente dentro de qué límites, las eventuales limitaciones a la competencia impuestas por el licenciante al licenciario, aunque no consten expresamente en el contrato de licencia, están excluidas del ámbito de aplicación del artículo 101 TFUE apartado 1, o están incluidas, en todo caso,

en el ámbito de aplicación de la excepción legal establecida en el artículo 101 TFUE apartado 3.

2) Si el artículo 101 TFUE faculta a la autoridad nacional de defensa de la competencia para definir el mercado de referencia de manera autónoma con respecto al contenido de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos expedidas por las autoridades reguladoras de los medicamentos competentes AIFA y EMA o si, por el contrario, en lo que respecta a los medicamentos autorizados, el mercado de referencia a efectos del artículo 101 TFUE debe ser el mercado definido y configurado en primer lugar por la correspondiente autoridad reguladora de un modo que vincula también a la autoridad nacional de defensa de la competencia.

3) Si, a la luz de las disposiciones contenidas en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano y, en particular, en su artículo 5 relativo a la autorización de comercialización de medicamentos, el artículo 101 TFUE permite considerar sustituibles e incluir por tanto en el mismo mercado de referencia un medicamento utilizado *off label* y un medicamento que dispone de una autorización de comercialización para las mismas indicaciones terapéuticas.

4) Si, a efectos del artículo 101 TFUE, para delimitar el mercado de referencia es preciso apreciar, además de la sustituibilidad sustancial de los productos farmacéuticos por el lado de la demanda, si la oferta de los mismos en el mercado se ha efectuado o no de conformidad con el marco reglamentario relativo a la comercialización de medicamentos.

5) Si puede considerarse en cualquier caso restrictivo de la competencia por su objeto un comportamiento concertado que tiene por finalidad poner de relieve la menor seguridad o la menor eficacia de un medicamento, cuando esa menor eficacia o seguridad, pese a no estar respaldada por resultados científicos ciertos, tampoco puede sin embargo excluirse de forma irrefutable a la luz de los conocimientos científicos disponibles en la época de los hechos.

A continuación, mediante escrito de 14 de noviembre de 2017, *Roche Italia* solicitó la reapertura de la fase oral, lo cual fue desestimado por el TJUE. Además, la AGCM, la Associazione Italiana delle Unità Dedicate Autonome Private di Day Surgery e dei Centri di Chirugia Ambulatoriale (Aiudaps) y la Regione Emilia-Romagna alegaron que la petición de decisión prejudicial era inadmisibile, no obstante, esta contenía una descripción de los elementos de hecho y de derecho suficientes por lo que el TJUE admitió y siguió adelante con la cuestión prejudicial.

Ante la exposición de los hechos anteriores, el marco jurídico de la decisión prejudicial pasó a girar en torno a: el artículo 101 TFUE⁷; los artículos 5 apartado 1⁸, 6 apartado 1⁹, 40 apartados 1 y 2¹⁰, 101 apartado 1¹¹, y 106 bis¹² de la Directiva 2001/83; los artículos 16¹³, 17¹⁴, 22¹⁵, 24 apartado 5¹⁶, 28 apartado 4¹⁷, y 84¹⁸ del Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos; los artículos 1 punto 1¹⁹, y 16 apartado 1²⁰ del Reglamento (CE) 658/2007 de la Comisión, de 14 de junio, relativo a las sanciones financieras en caso de incumplimiento de determinadas obligaciones fijadas en el marco de las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al Reglamento 726/2004.

III. LA SENTENCIA DE 23 DE ENERO DE 2018 TJUE: NO PUEDE COMERCIALIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO EN UN ESTADO MIEMBRO SIN QUE SU AUTORIDAD COMPETENTE HAYA CONCEDIDO UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ya en el marco de la sentencia, el razonamiento jurídico del TJUE sobre el litigio principal comienza deliberando sobre las cuestiones prejudiciales segunda a cuarta. Aquí, el TJUE recuerda, en los apartados 49 a 52 de la presente sentencia, que en aplicación del artículo 101 TFUE apartado 1, la definición del mercado de referencia «*tiene como único objeto determinar si el acuerdo puede afectar al comercio entre los Estados miembros y tiene por objeto o como efecto impedir, restringir o falsear el juego de la competencia dentro del mercado interior*»²¹. Este mercado de productos de referencia «*comprendería la totalidad de los productos y servicios que los consumidores consideren intercambiables o sustituibles en razón de sus características, el precio o el uso que se prevea hacer de ellos*»²². A su vez, el concepto de mercado de referencia implicaría que «*pueda existir una competencia efectiva entre los productos que forman parte del mismo...*»²³. A este respecto, el TJUE también subraya, el hecho de que los productos farmacéuticos se fabriquen o vendan de manera ilícita impide, en principio, que se consideren sustituibles o intercambiables, «*habida cuenta, en particular, de los riesgos para la salud pública que generan para los profesionales sanitarios y los pacientes*».

En efecto, según el artículo 6 de la Directiva 2001/83, se desprende que no puede comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que su autoridad competente haya concedido una autorización de comercialización con arreglo a dicha Directiva 2001/83 o al Reglamento 726/2004. En el caso de autos, el Avastin® tenía una autorización de comercialización válidamente concedida por la Comisión, para el tratamiento de patologías tumorales pero no así, para tratar patologías oculares. A este respecto, la Directiva 2001/83 no prohíbe que los medicamentos sean utilizados para indicaciones terapéuticas no cubiertas por su autorización de comercialización.

En concreto, su artículo 5 apartado 1, establece que los Estados miembro podrán, con vistas a atender necesidades especiales, excluir del ámbito de aplicación de la Directiva a los medicamentos que se suministren atendiendo a una solicitud de *uso compasivo*. No obstante, el TJUE considera (apartado 57) que dicha disposición, en aras a la salvaguardia de la salud pública, «*solo puede referirse a situaciones en las que el médico determine que el estado de salud de sus pacientes individuales exige la administración de un medicamento que carece de equivalente en el mercado nacional o que no se halla disponible en ese mercado*»²⁴.

Por otra parte, para que el Avastin® pueda ser objeto de un reacondicionamiento con el fin de permitir su inyección intravítrea, el TJUE (apartados 58 y 59), apoyándose en el artículo 40 de la Directiva 2001/83, determina que «*la fabricación de un medicamento está supeditada a un régimen de autorización, salvo con respecto a las operaciones de reacondicionamiento realizadas con vistas a su despacho al por menor por profesionales sanitarios*»²⁵. De lo cual se desprende que «*la normativa de la UE 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*».

Con cierta anterioridad, el Abogado General HENRIK SANGMANDSGAARD, en el punto 88 de sus conclusiones sobre el caso, afirmaba en este sentido, respecto a la conformidad con el Derecho de la UE de las condiciones de un

medicamento como el Avastin®, que «*tal tarea es ajena a la aplicación de las normas sobre competencia y normalmente no está comprendida en las facultades de las autoridades encargadas de aplicar estas normas ...el derecho de competencia de la UE persigue objetivos autónomos distintos de los que persigue la normativa farmacéutica*»²⁶.

Por consiguiente, el TJUE considera ahora en el apartado 61 de la sentencia comentada, que «*la autoridad nacional de defensa de la competencia debe, en el supuesto de que las autoridades o los órganos jurisdiccionales competentes para ello hayan realizado un examen de la conformidad del producto en cuestión con las disposiciones aplicables que regulan su fabricación o su comercialización, tener en cuenta el resultado de dicho examen, evaluando sus eventuales efectos en la estructura de la oferta y la demanda*».

Sin embargo, por lo que atañe al litigio principal, ningún elemento de los autos sugiere al TJUE (apartados 62 y 63) que, cuando la AGCM aplicó el artículo 101 TFUE, «*las autoridades competentes para controlar el cumplimiento de la normativa farmacéutica o los órganos jurisdiccionales nacionales hubiesen constatado el eventual carácter ilícito, alegado por Roche, de las condiciones de reacondicionamiento y de prescripción del Avastin® destinado a ser utilizado al margen de su autorización de comercialización*». Al contrario, cuando se adoptó dicha decisión por la AGCM, «*la EMA y la Comisión no habían estimado la solicitud de Roche dirigida a que se incluyesen en la lista de reacciones adversas que figuran en el resumen de las características del Avastin® determinadas consecuencias adversas derivadas de la utilización intravítrea de ese medicamento y consideraron que tales consecuencias únicamente justificaban una mención entre las advertencias especiales y precauciones de empleo*».

En estas circunstancias, el TJUE continúa exponiendo (apartados 64 a 66), que la incertidumbre acerca de la licitud de las condiciones de reacondicionamiento y de prescripción del Avastin® para el tratamiento de patologías oculares «*no se oponía a que, a efectos de aplicar el artículo 101 TFUE apartado 1, la AGCM concluyese que ese producto estaba comprendido dentro del mismo mercado que otro medicamento cuya autorización de comercialización cubre específicamente esas indicaciones terapéuticas*». Es más, durante el periodo de la infracción contemplado en la decisión de la AGCM, «*el Avastin® se prescribía frecuentemente para el tratamiento de enfermedades oculares, a pesar de que no cubría esas indicaciones*». Esta circunstancia muestra al TJUE la existencia de una relación concreta de sustituibilidad, entre ese medicamento y los autorizados para esas patologías oculares, entre los que se encuentra el Lucentis®. «*Máxime habida cuenta de que, al estar el Avastin® sujeto a prescripción, la demanda de dicho medicamento para el tratamiento de enfermedades oculares no cubiertas por su autorización de comercialización podía evaluarse de manera precisa*».

Por todo ello, el TJUE responde a las cuestiones prejudiciales segunda a cuarta que el artículo 101 TFUE debe interpretarse en el sentido: «*que una autoridad nacional de defensa de la competencia puede incluir en el mercado de referencia, además de los medicamentos autorizados para el tratamiento de las patologías de que se trate, otro medicamento cuya autorización de comercialización no cubre dicho tratamiento, pero que se utiliza con ese fin, y guarda, por tanto, una relación concreta de sustituibilidad con los primeros. Para determinar si existe esa relación de sustituibilidad, dicha autoridad debe, en el supuesto de que las autoridades o los órganos jurisdiccionales competentes para ello hayan realizado un examen de la conformidad del producto en cuestión con las disposiciones aplicables que regulan su fabricación o su comercialización, tener en cuenta el*

resultado de dicho examen, evaluando sus eventuales efectos en la estructura de la oferta y la demanda».

En cuanto a la primera parte de la primera cuestión prejudicial, el TJUE, hurgando en su jurisprudencia, señala en los apartados 69 a 71 de la sentencia, que *«si una operación o una actividad determinada no está comprendida en el principio de prohibición previsto en el artículo 101 TFUE apartado 1, por su neutralidad o por su efecto positivo en el ámbito de la competencia, una restricción de la autonomía comercial de uno o varios de los participantes en dicha operación o actividad tampoco está comprendida en dicho principio si tal restricción es necesaria objetivamente para llevar a cabo la mencionada operación o actividad y proporcionada a los objetivos de una u otra»*.

Por ello, *«... debe averiguarse si sería imposible llevar a cabo dicha operación sin la restricción en cuestión. Por el hecho de que dicha operación solo sería más difícilmente realizable, o generaría menos beneficios sin la restricción en cuestión, no puede considerarse que dicha restricción tenga el carácter de objetivamente necesaria exigido... tal interpretación llevaría a ampliar dicho concepto a restricciones que no son estrictamente imprescindibles para llevar a cabo la operación principal. Ese resultado sería contrario al efecto útil de la prohibición prevista en el artículo 101 TFUE apartado 1»*²⁷.

En el caso de autos, la difusión de información supuestamente engañosa sobre los efectos adversos del Avastin® en caso de administración de dicho medicamento para el tratamiento de patologías oculares, según el TJUE (apartado 72), *«tenía como objetivo limitar, no la autonomía comercial de las partes del contrato de licencia relativo al Lucentis®, sino los comportamientos de terceros y, en particular, de los profesionales sanitarios, con el fin de lograr que el uso del Avastin® para este tipo de tratamiento dejara de provocar una reducción del uso del Lucentis® para esos mismos fines»*. Por otra parte, el TJUE opina (apartados 73 y 74), que no puede considerarse que un comportamiento como el descrito haya sido objetivamente necesario para la aplicación del contrato de licencia celebrado entre Genentech y Novartis, ya que esto no se había acordado en el contrato, sino varios años después de su celebración, con el fin de frenar la sustituibilidad creada. Así, el hecho de que el comportamiento sancionado por la AGCM tuviese por objeto reducir el uso del Avastin® y aumentar el del Lucentis® para así hacer más rentable la explotación por parte de Novartis de los derechos sobre la tecnología de Genentech, *«no puede llevar a considerar que el comportamiento en cuestión era objetivamente necesario para la aplicación del contrato de licencia»*.

Ante los hechos, el TJUE resuelve sobre la primera parte de la primera cuestión prejudicial que el artículo 101 TFUE apartado 1, debe interpretarse en el sentido: *«que una práctica colusoria acordada entre las partes de un contrato de licencia relativo a la explotación de un medicamento, que, con el fin de reducir la presión competitiva sobre el uso de dicho medicamento para el tratamiento de determinadas patologías, tiene por objeto limitar los comportamientos de terceros consistentes en promover el uso de otro medicamento para el tratamiento de esas mismas patologías, no está excluida del ámbito de aplicación de la referida disposición por el hecho de que esa práctica colusoria fuera accesoria al mencionado contrato»*.

Sobre la quinta cuestión prejudicial, el TJUE recuerda, en los apartados 78 a 80 de la presente sentencia, que el concepto de restricción de la competencia *por el objeto «debe interpretarse de manera restrictiva y solo puede aplicarse a ciertos tipos de coordinación entre empresas que revelen un grado de nocividad para la competencia suficiente para que se pueda considerar innecesario el examen de sus*

efectos»²⁸. Por ello, *«debe atenderse al contenido de sus disposiciones, a los objetivos que pretende alcanzar y al contexto económico y jurídico en el que se integra»*²⁹. Cuando se trata de determinar si existe una práctica colusoria en el sector de los productos farmacéuticos, *«debe tomarse, por tanto, en consideración la incidencia de la normativa de la UE relativa a esos productos»*³⁰.

Esta normativa somete un medicamento como el Avastin® a un sistema de farmacovigilancia controlado por la EMA, en coordinación con las agencias nacionales competentes en materia farmacéutica, tal como regula el artículo 101 apartado 1, de la Directiva 2001/83. Además, el artículo 28 apartado 4, del Reglamento 726/2004, confiere a la EMA y a la Comisión, competencia exclusiva para examinar las solicitudes de modificación de una autorización de comercialización. También, el artículo 16 apartado 2, del Reglamento 726/2004, impone al TAC la obligación de transmitir de forma inmediata a la EMA, a la Comisión y a los Estados miembros cualquier información nueva que pueda implicar una modificación de la información requerida para la expedición de la autorización de comercialización, incluida la que figura en el resumen de las características del producto, obligación que se vio reforzada el 2 de julio de 2012 con el Reglamento 1235/2010.

Asimismo, con arreglo al artículo 17 del Reglamento 726/2004, el TAC es responsable de la exactitud de los documentos y datos que presente. Por otra parte, las condiciones de difusión de información relativa a medicamentos destinada a profesionales sanitarios y al público se regulan en el artículo 106 bis de la Directiva 2001/83, exigiendo al TAC que *«la información destinada al público se presente de forma objetiva y sin equívocos»*. Finalmente, el procedimiento y las sanciones financieras fueron precisados en el Reglamento 658/2007.

Así, en cuanto al litigio principal, el TJUE manifiesta, en los apartados 89 y 90 de la sentencia, que la valoración de los hechos corresponde exclusivamente comprobarla al órgano jurisdiccional competente. De modo que la AGCM en su decisión, consideró *«que las empresas implicadas, al adoptar una estrategia común destinada a contrarrestar la presión de la competencia ejercida sobre las ventas del Lucentis® por el uso del Avastin®... cometieron una infracción del artículo 101 TFUE. Según esa decisión, la colusión entre Roche y Novartis tenía como objetivo crear una diferenciación artificial entre esos dos medicamentos manipulando la percepción de los riesgos asociados al uso del Avastin®... mediante la elaboración y difusión de noticias, apoyándose en una interpretación alarmista de los datos disponibles, que pudiera generar en el público preocupación por la seguridad de determinados usos del Avastin® e influir así en las decisiones terapéuticas de los médicos, y minusvalorando los conocimientos científicos de sentido contrario... la colusión también tenía por objeto transmitir a la EMA información que pudiera amplificar la percepción de los riesgos asociados a ese uso con el fin de conseguir una modificación del resumen de las características del Avastin® y la autorización de remitir a los profesionales sanitarios una carta destinada a advertirles de esos efectos adversos... la decisión de la AGCM... se ve sustentada... por la circunstancia... de que la EMA y la Comisión no estimaron la solicitud de Roche...»*.

El TJUE prosigue en su alocución, y así en el apartado 91, en relación al posible carácter engañoso de la información transmitida a la EMA y al público por parte de Roche, nos indica *«que las obligaciones de farmacovigilancia que pueden implicar actuaciones como la difusión entre los profesionales y el público de información relativa a los riesgos asociados al uso de un medicamento al margen de su autorización de comercialización, así como la incoación de un procedimiento ante la EMA con vistas a incluir esa información en el resumen de las características*

del producto, se sustentan, ...exclusivamente en el TAC del referido medicamento y no en otra empresa que comercialice un medicamento competidor; cubierto por una autorización de comercialización distinta. Por tanto, el hecho de que dos empresas que comercializan productos farmacéuticos competidores se pongan de acuerdo para difundir información referente específicamente al producto comercializado por una sola de ellas puede constituir un indicio de que esa difusión persigue objetivos ajenos a la farmacovigilancia».

Según el TJUE, esta información transmitida a la EMA y al público, debería calificarse de engañosa si no cumple con los requisitos de exhaustividad y exactitud establecidos en el artículo 1 punto 1, del Reglamento 658/2007, extremo que corresponde al órgano jurisdiccional remitente comprobar. Por ello, según los hechos anteriormente relatados y habida cuenta de las características del mercado del medicamento, el TJUE, en los apartados 93 y 94 de la sentencia, sostiene que *«es previsible que la difusión de información de tales características incite a los médicos a renunciar a prescribir el referido medicamento, provocando así la disminución esperada de la demanda para ese tipo de uso. La transmisión de información engañosa a la EMA, a los profesionales sanitarios y al público constituye además... una infracción de la normativa farmacéutica de la UE que da lugar a sanciones. En estas circunstancias debe considerarse que una práctica colusoria que persigue los objetivos descritos... tiene un grado de nocividad para la competencia suficiente para que resulte superfluo el examen de sus efectos».*

Habida cuenta de lo anterior, el TJUE responde a la quinta cuestión prejudicial que el artículo 101 TFUE apartado 1, debe interpretarse en el sentido: *«que constituye una restricción de la competencia por su objeto (...) una práctica colusoria entre dos empresas que comercializan dos medicamentos competidores, que tienen como objetivo, en un contexto caracterizado por la incertidumbre científica, la difusión entre la EMA, los profesionales sanitarios y el público de información engañosa sobre los efectos adversos del uso de uno de esos medicamentos para el tratamiento de patologías no cubiertas por la autorización de comercialización de este, con el fin de reducir la presión de la competencia resultante de dicho uso sobre el uso del otro medicamento».*

Por último, sobre la segunda parte de la primera cuestión prejudicial, el TJUE señala (apartado 97), que la aplicabilidad de la exención prevista en el artículo 101 TFUE apartado 3, se supedita a cumplir cuatro requisitos acumulativos; que la práctica colusoria contribuya a mejorar la producción o la distribución de los productos o servicios de que se trate o a fomentar el progreso técnico o económico; que se reserve a los usuarios una participación equitativa en el beneficio resultante; que no se imponga a las empresas participantes ninguna restricción que no sea indispensable; y que no les ofrezca la posibilidad de eliminar la competencia respecto de una parte sustancial de los productos o servicios de que se trate. Tras lo que determina, en el apartado 98 de la comentada sentencia, que para el caso de autos *«la difusión de información engañosa relativa a un medicamento no puede considerarse indispensable, en el sentido del tercer requisito para poder acogerse a una exención...».*

Por tanto, el TJUE responde a la segunda parte de la primera cuestión prejudicial que el artículo 101 TFUE debe interpretarse en el sentido: *«que una práctica colusoria como la descrita... no puede acogerse a la exención prevista en el apartado 3 de dicho artículo»³¹.*

Tras el fallo del TJUE, es ahora la justicia italiana la que tenga que dar solución final a un conflicto próximo a cumplir una década. Como sostenía el Abogado General HENRIK SANGMANDSGAARD en sus Conclusiones, *«la legalidad de estas*

prácticas depende de la interpretación, que es objeto de polémicas entre diferentes interlocutores del sector, de determinadas disposiciones de Derecho italiano y de Derecho de la UE. Estas cuestiones solo pueden ser resueltas de forma definitiva por los tribunales», en este caso, por los órganos jurisdiccionales italianos que además deberán resolver sobre las costas del proceso.

Por otro lado, esta práctica pone de manifiesto la libertad terapéutica de los médicos, sin perjuicio de las eventuales limitaciones que introduzcan al respecto los Estados miembro en el ejercicio de sus competencias para definir sus políticas de salud. De forma que los Estados miembro siguen siendo competentes para decidir la admisión de un medicamento utilizado *off-label* al reembolso por sus sistemas de seguridad social. En este sentido, los Estados miembro han adoptado políticas divergentes relativas a la clasificación de los usos *off-label* de medicamentos en general, y de los del *Avastin*® en particular. Así, en virtud de la legislación italiana, esta práctica solo se admite cuando no existe un medicamento autorizado que permita tratar eficazmente al paciente determinado, sobre la base de una apreciación individual. Para este caso un medicamento prescrito *off-label* no se encontraría en una situación de sustituibilidad, sino más bien, de subsidiariedad respecto a un medicamento prescrito *on-label* para las mismas indicaciones.

Como reflexión final ante la STJUE comentada, podemos apreciar que las políticas nacionales que autorizan o incluso incentivan la prescripción *off-label* de medicamentos por razones presupuestarias *«resultan contrarias a la lógica que subyace al marco normativo del Derecho de la UE relativo a la comercialización de medicamentos»*³².

IV. EL ACTUAL MARCO JURÍDICO ESPAÑOL: LA PRESCRIPCIÓN Y APLICACIÓN DE MEDICAMENTOS NO AUTORIZADOS A PACIENTES NO INCLUIDOS EN UN ENSAYO CLÍNICO

El Reglamento (CE) 726/2004 estableció la conveniencia de un enfoque común en los Estados miembros en materia de criterios y condiciones para el uso compasivo de nuevos medicamentos antes de su autorización. Además, contempló un procedimiento de consulta al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, estableciendo la posibilidad de elaborar protocolos de utilización con el objetivo de garantizar la equidad en el acceso a estos medicamentos en la Unión Europea. Estos casos solo sería de aplicación en situaciones clínicas comprometidas, entendiéndose como tales las enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o aquellas que ponen en peligro la vida del paciente, y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado y comercializado³³.

A su vez, la Ley 29/2006, en el apartado 3 de su artículo 24, posibilitó la prescripción y aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico³⁴ con el fin de atender necesidades especiales de tratamientos de situaciones clínicas de pacientes concretos. Este acceso a medicamentos en investigación se conoce como *uso compasivo*. Para ello, se reservó establecer las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilizan en condiciones distintas a las autorizadas, lo que en cualquier caso tendría carácter excepcional. Este precepto tiene su origen en el hecho de que existen algunas circunstancias en las que los datos clínicos que avalan un determinado uso terapéutico para un medicamento autorizado, no se encuentran recogidos en la ficha técnica del medicamento. Ello puede ser especialmente relevante en áreas

terapéuticas en las que la actividad investigadora es muy intensa y el ritmo de evolución del conocimiento científico puede preceder a los trámites necesarios para incorporar dichos cambios en la ficha técnica del medicamento. También existen condiciones de uso establecidas en la práctica clínica, pero no contempladas en la autorización del medicamento, a menudo por ausencia de interés comercial para la realización de los estudios necesarios para obtener la autorización de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)³⁵.

Hay que tener en cuenta que «*el uso de medicamentos en condiciones no autorizadas (conocido como uso off label), supone la administración y consumo de medicamentos en condiciones distintas a las contenidas en la ficha técnica autorizada, pudiendo existir variación en la dosis administrada, la vía de administración utilizada, las indicaciones o patologías para las que se emplea el medicamento o la población receptora del mismo. Debemos tener en cuenta que el uso de medicamentos bajo las condiciones que se describen en la ficha técnica asegura que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente; sin embargo, cuando se prescribe el uso de un medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas en su ficha técnica*»³⁶, no pueden garantizarse ni la eficacia ni la seguridad de este uso»³⁷.

Por otra parte, la Ley 29/2006, en su apartado 4 del mismo artículo 24³⁸, estableció la posibilidad de autorizar la importación de medicamentos no autorizados y destinados a su utilización en España, siempre que estén legalmente autorizados en otros países, cuando ello resulte imprescindible para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de patologías concretas por no existir en España alternativa adecuada autorizada para esa indicación concreta o por situaciones de desabastecimiento. En virtud de todo ello se promulgó el RD 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales³⁹.

El objeto de este RD 1015/2009 reside tanto en establecer los requisitos para el *uso compasivo*, en condiciones excepcionales, de medicamentos en fase de investigación clínica en pacientes que no formen parte de un ensayo clínico, como en fijar las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, que en todo caso tendrá carácter excepcional; y a la vez, regular el acceso de medicamentos no autorizados en España siempre que estén legalmente comercializados en otros Estados⁴⁰. Queda excluido del RD 1015/2009, la utilización de un medicamento cuando su objetivo sea la investigación, considerándose este caso como un análisis clínico⁴¹.

Hay que tener en consideración que estos supuestos no cuentan con una autorización de comercialización de las autoridades españolas, lo que podría traducirse en una menor seguridad ante su uso, por ello la AEMPS autorizará o denegará en cada caso el acceso a estos medicamentos. Así, para los casos de *uso compasivo de medicamentos en investigación* que pueden ser autorizados, bien según el procedimiento individual, bien según el procedimiento temporal, la AEMPS; autorizará o denegará el acceso individualizado; modificará, suspenderá o revocará las autorizaciones temporales; notificará las autorizaciones temporales a la EMA, además de comunicárselo a las autoridades competentes de las comunidades autónomas y al promotor del ensayo clínico o solicitante de la autorización de comercialización, al que notificará también las sospechas de reacciones adversas; fomentando y facilitando para ello la inclusión de pacientes para los que se hubiera solicitado la utilización de estos medicamentos; y autorizando en su caso la importación del medicamento, estableciendo para ello un sistema de información⁴².

Cuando se trate de un *acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas*, es decir en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, este, como no puede ser de otro modo, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. Aquí, la AEMPS podrá elaborar recomendaciones de uso para el caso de preverse un riesgo, dichas recomendaciones se tendrán en cuenta para la elaboración de protocolos terapéuticos asistenciales de los centros sanitarios. Estas recomendaciones se basarán en los datos de eficacia y seguridad disponibles, revisándose los resultados de los análisis clínicos y el plan de gestión de riesgos del medicamento. De modo que la AEMPS se responsabiliza, además de elaborar y revisar las recomendaciones, de establecer un sistema de intercambio de información con el TAC y con las autoridades competentes de las comunidades autónomas, y de notificar las sospechas de reacciones adversas al TAC⁴³.

Para el caso de *medicamentos no autorizados en España*, la AEMPS podrá autorizar con carácter excepcional su utilización en España cuando; no se encuentre el medicamento autorizado en España con igual composición o que esté en una forma farmacéutica que no permita el tratamiento del paciente; o bien, que no exista en España un medicamento autorizado que constituya una alternativa para ese paciente. Asimismo, podrá autorizar el acceso a medicamentos que estando autorizados en España no se encuentren comercializados, siguiendo para ello el procedimiento para el acceso individualizado a medicamentos no autorizados en España o el procedimiento para el acceso a medicamentos no autorizados en España a través de un protocolo de utilización. De manera que la AEMPS se responsabiliza de: autorizar o denegar el acceso individualizado; elaborar o modificar el protocolo de utilización; autorizar la importación; y poner a disposición de las comunidades autónomas los protocolos de utilización, así como la información sobre las autorizaciones individuales de uso⁴⁴.

Estas situaciones especiales presentan en común la obligación del médico responsable del tratamiento de: prescribir y elaborar el informe clínico justificativo de la necesidad de tratamiento, garantizando en su caso que los pacientes tratados cumplen con las condiciones del protocolo terapéutico; notificar las sospechas de reacciones adversas; e informar al paciente en términos comprensibles acerca de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su *consentimiento informado* conforme a la 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 clínica⁴⁵. A su vez, en estos supuestos, el TAC deberá; notificar las sospechas de reacciones adversas; no realizar promoción del uso del medicamento; y aportar la documentación que le requiera la AEMPS⁴⁶.

Finalmente, la cobertura de la responsabilidad por los daños derivados de estas situaciones especiales se rige por lo dispuesto en el artículo 46⁴⁷ de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias⁴⁸. No obstante, la utilización del medicamento en estas situaciones especiales se fundamenta, por parte del médico responsable del tratamiento, en su conocimiento, experiencia y en la evidencia clínica, por lo que un daño derivado de su utilización no debería atribuirse a un defecto en el producto⁴⁹. Por tanto, el RD 1015/2009 otorga la responsabilidad en estos casos al médico prescriptor⁵⁰.

En este sentido, en la Sentencia del Juzgado de lo Contencioso-Administrativo de Sevilla (núm. 1) de 6 de febrero de 2006⁵¹, se condena a un médico por tratar con iloprost, por vía intravenosa, a una paciente que acabó falleciendo a los seis meses de comenzar el tratamiento. Aquí, el médico no acreditó que el tratamiento fuera indispensable y no siguió el protocolo establecido para los supuestos de autorización de *uso compasivo* de un medicamento que además, no estaba indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. El *consentimiento informado* tampoco se ajustó al modelo recogido en el anexo VI del RD 561/93, de 16 de abril, por el que se establecían los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Una modalidad de uso de medicamentos fuera de ficha técnica no contemplada por el RD 1015/2009, es la llamada *optimización de dosis*, consistente en la administración de medicamentos en dosis menores y a pautas de administración diferentes a las estipuladas en sus fichas técnicas, «una práctica que a juicio de MOLINER BERNADES y SUÁREZ FERNÁNDEZ⁵², resultaría contraria de Derecho por no respetar el doble requisito..., de una parte justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento, de otra la inexistencia de alternativas terapéuticas autorizadas. Según los referidos autores parece excluirse la posibilidad de que puedan llevarse a cabo optimizaciones de dosis sistemáticas por motivos de carácter exclusivamente económico. Al menos en aquellos casos en los que la presentación comercial y las estipulaciones de la ficha técnica del producto son ya las adecuadas para el tratamiento del paciente»⁵³.

Así, la ficha técnica «constituye una información que debe ser conocida obligatoriamente por los profesionales de la salud en el ejercicio de sus correspondientes funciones. Esto es, no puede existir una actuación correcta si no se parte del conocimiento adecuado de dicha información... En consecuencia, la actuación al margen de dicha información puede originar la responsabilidad civil o penal correspondiente. Además, hay que tener en cuenta que se trata de una información aprobada por la Administración y revisada periódicamente, lo que no puede ser entendido como una excusa para que el médico haga una dejación de funciones en materia de información terapéutica del fármaco»⁵⁴.

De manera que salvo en los tres supuestos anteriores, «el profesional médico tiene la obligación de atender las indicaciones del medicamento contenidas en la ficha técnica, pues la prescripción-administración de un medicamento al margen de la autorización de uso contenida en la ficha técnica constituye mala praxis médica⁵⁵. Es ilegal la utilización de un medicamento para indicaciones o condiciones de uso distintas a las aprobadas (las que aparecen en la ficha técnica), salvo los supuestos legalmente previstos (ensayo clínico o situaciones especiales)».

De esta forma, la STS de 4 de abril de 2001⁵⁶ «declaró no haber lugar al recurso de casación interpuesto por uno de los demandados, un médico que había prescrito la aplicación del medicamento Combitorax® de cuatro inyectables, que luego repitió con otros cuatro (ocho inyectables en total). El medicamento en su prospecto, además de las contraindicaciones, hacía la advertencia de que no debía inyectarse en niños menores de dos años y medio. La niña paciente no había alcanzado los tres años». La sentencia señala que: «la conducta del médico debe reputarse poco diligente al mandar ocho inyecciones a una menor de tres años, cuando una sola estaba contraindicada por el prospecto y por la ficha técnica a un menor de dos años y medio y no solo se prescriben cuatro inyecciones en días sucesivos, sino que se repite la dosificación... Así, cuando el médico prescribe un tratamiento consistente en el uso o consumo de un fármaco, incumbe a dicho facultativo la información sobre su utilización y dosificación y ello sin olvidar que también el medicamento está acompañado de una información... La selección del medicamento adecuado

para el tratamiento de una enfermedad supone un juicio clínico que ha de sopesar y valorar riesgos y beneficios en su operatividad. Conocer la enfermedad y los males que puede generar al paciente en el curso de su evolución, pero ello requiere un acertado diagnóstico, no limitado a un etiquetado o su denominación, sino con relación a los niveles de riesgo. En este punto entra la actividad del medicamento y de los efectos adversos que puedan presentarse en un cálculo de probabilidades que casi siempre tiene que ser aproximativo»⁵⁷.

Aquí, el fundamento de la condena al médico se basó en haber ignorado las indicaciones del prospecto y la ficha técnica. Por el contrario, si hubiera una omisión de estas indicaciones en el prospecto o en la ficha técnica y el paciente o usuario sufriera un daño, la responsabilidad se dirigiría contra el laboratorio, o en su caso, contra la administración⁵⁸.

V. CONCLUSIONES

I. El TJUE señala en esta sentencia que, en lo que respecta al tratamiento de enfermedades oculares, existe una relación concreta de sustituibilidad entre el *Lucentis*® y el *Avastin*® utilizado al margen de su autorización de comercialización. La normativa farmacéutica de la UE no prohíbe ni la prescripción de un medicamento al margen de los requisitos previstos para su autorización de comercialización ni su reacondicionamiento con vistas a tal uso, siempre que se respeten determinadas condiciones. A quién incumbe comprobar si se cumplen esas condiciones es a los órganos jurisdiccionales nacionales o a las autoridades competentes en la materia, en este caso farmacéutica.

II. A su vez, el TJUE subraya en la sentencia que un acuerdo entre dos empresas que comercializan dos medicamentos competidores, consistente en difundir entre la EMA, los profesionales sanitarios y el público en general, en un contexto de incertidumbre científica, información engañosa sobre los efectos adversos del uso al margen de la autorización de comercialización de uno de esos medicamentos con el fin de reducir la presión competitiva que ejerce sobre el otro, constituye una restricción de la competencia «por su objeto». Aquí, el TJUE también determina que un acuerdo que constituye una práctica colusoria no puede acogerse a la exención prevista en el artículo 101 TFUE, apartado 3, si comprende restricciones que no sean indispensables.

III. En nuestro país, tanto la normativa (RD 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales) como la jurisprudencia de los tribunales, no parecen dejar lugar a dudas de interpretación. Sin embargo, en el caso italiano la situación parece estar más abierta y es ahora la justicia de aquel país la que tenga que dar solución final a un conflicto próximo a cumplir una década. A su vez, del análisis de la STJUE y de las Conclusiones del Abogado General, podemos extraer que las políticas nacionales que autorizan o incluso incentivan la prescripción *off-label* de medicamentos por razones presupuestarias parecen resultar contrarias a la lógica que subyace al marco normativo del Derecho de la UE relativo a la comercialización de medicamentos.

VI. BIBLIOGRAFÍA

DONADO VARA (2014). Información contractual y características de los bienes y productos farmacéuticos: responsabilidad civil por daños a consumidores

- y usuarios y modificación del contenido de un prospecto en ciertas áreas de distribución comercial, *RCDI*, núm. 742, marzo de 2014, 715 a 747.
- JUBERÍAS SÁNCHEZ (2016). Los medicamentos como productos de consumo, *Revista General de Legislación y Jurisprudencia*, núm. 2, abril-junio de 2016, 306-310.
- LOMAS HERNÁNDEZ (2016). El uso de medicamentos fuera de ficha técnica y la sustitución de medicamentos biológicos por medicamentos biosimilares como medidas de ahorro económico. La responsabilidad del profesional y el papel de las comisiones de farmacia», *Gabilex*, núm. 6, Castilla-La Mancha, junio de 2016, 213-216 y 228-234.
- LUNA YERGA (2004). *La prueba de la responsabilidad civil médico sanitaria. Culpas y Causalidad*, Thomson Civitas, Madrid, 46-47.
- MOLINER BERNADES y SUÁREZ FERNÁNDEZ (2014). Administración de medicamentos en dosis o pautas de administración diferentes a las estipuladas en ficha técnica, *Cuadernos de Derecho farmacéutico*, núm. 48 (enero-marzo de 2014).
- OLIVERA MASSÓ (2009). Uso compasivo y *off label* de medicamentos en España: luces y sombras de su novedosa regulación, *Diario La Ley*, núm. 7259, de 9 de octubre de 2009.
- SÁNCHEZ-CARO y ABELLÁN (2007). La relación clínica farmacéutico-paciente. *Cuestiones prácticas de Derecho Sanitario y Bioética*, Comares, Granada, 57.
- SARRATO MARTÍNEZ (2014). *La responsabilidad administrativa, civil y penal en el ámbito del medicamento*, Thomson Reuters Aranzadi, Cizur Menor, 101-103.
- VÁZQUEZ BULLA (2015). La evolución de la responsabilidad civil por sangre y productos hemoderivados hasta la nueva Ley 3/2014. Perspectiva legal, doctrinal y jurisprudencial, *RCDI*, núm. 751, noviembre de 2015, 2968-2999.

VII. ÍNDICE DE RESOLUCIONES CITADAS

- STJCE de 13 de febrero de 1979, asunto 85/76, *Hoffmann-La Roche c/ Comisión*
- STJCE de 16 de septiembre de 2008, asunto C-468/06 a C-478/06, *Sot. Lélos kai Sia y otros*
- STJUE de 28 de junio de 2012, asunto C-7/11, *Caronna*
- STJUE de 28 de febrero de 2013, asunto C-1/12, *Ordem dos Técnicos Oficiais de Contas*
- STJUE de 11 de julio de 2013, asunto C-429/11, *Gosselin Group c/Comisión*
- STJUE de 11 de septiembre de 2014, asunto C-382/12, *MasterCard y otros c/Comisión*
- STJUE de 11 de septiembre de 2014, asunto C-67/13, *CB c/Comisión*
- STJUE de 16 de julio de 2015, asunto C-544/13 y C-545/13, *Abcur*
- STJUE de 27 de abril de 2017, asunto C-469/15, *FSL y otros c/Comisión*
- STJUE (Gran Sala) de 23 de enero de 2018, asunto C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche Ltd, Roche SpA, Novartis AG, Novartis Farma SpA c/Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato*
- Conclusiones del Abogado General Henrik Sangmandsgaard, presentadas el 21 de septiembre de 2017, asunto C-179/16
- *DOUE* de 20 de junio de 2016, «Petición de decisión prejudicial planteada por el Consiglio di Stato (Italia) el 25 de marzo de 2016», asunto C-179/16.- Recurrentes: F. Hoffmann-La Roche AG, La Roche SpA, Novartis AG y

Novartis Farma SpA. Recurrida: Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato

- STS de 7 de noviembre de 1991
- STS, Sala 1.^a de lo Civil, núm. 326/2001, de 4 de abril de 2001
- STS, Sala 1.^a, núm. 442/2011, de 17 de junio de 2011
- STSup. de Madrid, núm. 911/2013, rec. 1267/2011, de 19 de diciembre de 2013
- Sentencia núm. 39/2006, del Juzgado de lo Contencioso-Administrativo de Sevilla (núm. 1), rec. 588/2003, de 6 de febrero de 2006
- Resolución del Tribunal de Defensa de la Competencia de 23 de mayo de 2005

NOTAS

¹ Agradezco la inestimable colaboración prestada por mis Directoras las Profesoras Bárbara DE LA VEGA JUSTRIBÓ (Titular Acreditada de Derecho mercantil) y M.^a Fernanda MORETÓN SANZ, TU de Derecho civil UNED.

² La ficha técnica de los medicamentos está actualmente regulada en España por el RD 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; así como, por el RDL 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

³ La STS, Sala Primera, núm. 442/2011, de 17 de junio de 2011, confirmó la sentencia recurrida que consideraba al medicamento *Agreal*® defectuoso por insuficiencia de información en el contenido del prospecto. *Vid.*, DONADO VARA (2014), Información contractual y características de los bienes y productos farmacéuticos: responsabilidad civil por daños a consumidores y usuarios y modificación del contenido de un prospecto en ciertas áreas de distribución comercial, *RCDI*, núm. 742, marzo de 2014, 715 a 747.

⁴ Sentencia núm. 911/2013, rec. 1267/2011.

⁵ *Vid.*, LOMAS HERNÁNDEZ (2016), El uso de medicamentos fuera de ficha técnica y la sustitución de medicamentos biológicos por medicamentos biosimilares como medidas de ahorro económico. La responsabilidad del profesional y el papel de las comisiones de farmacia, *Gabilex*, núm. 6, Castilla-La Mancha, junio de 2016, pp. 228-234.

⁶ *DOUE* de 20 de junio de 2016, Petición de decisión prejudicial planteada por el Consiglio di Stato (Italia) el 25 de marzo de 2016, asunto C-179/16. Recurrentes: F. Hoffmann-La Roche AG, La Roche SpA, Novartis AG y Novartis Farma SpA. Recurrida: Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato.

⁷ «1. Serán incompatibles con el mercado interior y quedarán prohibidos todos los acuerdos entre empresas, las decisiones de asociaciones de empresas y las prácticas concertadas que puedan afectar al comercio entre los estados miembros y que tengan por objeto o efecto impedir, restringir o falsear el juego de la competencia dentro del mercado interior y, en particular, los que consistan en: a) fijar directa o indirectamente los precios de compra o de venta u otras condiciones de transacción; b) limitar o controlar la producción, el mercado, el desarrollo técnico o las inversiones; c) repartirse los mercados o las fuentes de abastecimiento; d) aplicar a terceros contratantes condiciones desiguales para prestaciones equivalentes, que ocasionen a estos una desventaja competitiva; e) subordinar la celebración de contratos a la aceptación, por los otros contratantes, de prestaciones suplementarias que, por su naturaleza o según los usos mercantiles, no guarda relación alguna con el objeto de dichos contratos. 2. Los acuerdos o decisiones prohibidos por el presente artículo serán nulos de pleno derecho. 3. No obstante, las disposiciones del apartado 1 podrán ser declaradas inaplicables a: cualquier acuerdo o categoría de acuerdos entre empresas; cualquier decisión o categoría de decisiones de asociaciones de empresas; cualquier práctica concertada o categoría de prácticas concertadas...

⁸ «Los Estados miembro podrán, de acuerdo con la legislación vigente y con vistas a atender necesidades especiales, excluir de las disposiciones de la presente Directiva a los medicamentos que se suministren atendiendo a una solicitud de *uso compasivo*, elaborados de acuerdo con la prescripción de un facultativo reconocido y que los destine a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa».

⁹ «No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización con arreglo a la presente Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento 726/2004... así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan deberán también obtener una autorización...».

¹⁰ «Los Estados miembro tomarán todas las disposiciones útiles para que la fabricación de medicamentos en su territorio se supedite a la posesión de una autorización... La autorización... se exigirá tanto para la fabricación total o parcial como para las operaciones de división, de acondicionamiento o de presentación. No obstante, esta autorización no se exigirá en el caso de las preparaciones, divisiones y cambios de acondicionamiento o de presentación, en la medida que estas operaciones fueran 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».

¹¹ «Los Estados miembros dispondrán de un sistema de farmacovigilancia para cumplir sus funciones en materia de farmacovigilancia y participar en las actividades de farmacovigilancia de la Unión. El sistema de farmacovigilancia se utilizará para recoger información sobre los riesgos de los medicamentos para la salud de los pacientes o la salud pública...».

¹² «Tan pronto tenga intención de realizar un anuncio público en el que informe sobre cuestiones de farmacovigilancia relacionadas con el uso de un medicamento y, en todo caso, al mismo tiempo o antes de realizarlo, el titular de una autorización de comercialización (TAC) estará obligado a informar a las autoridades nacionales competentes, a la EMA y a la Comisión. El TAC garantizará que la información destinada al público se presente de forma objetiva y sin equívocos...».

¹³ «Tras la concesión de una autorización con arreglo al presente Reglamento, el TAC del medicamento de uso humano deberá tener en cuenta, en relación con los métodos de fabricación y control previstos..., los avances técnicos y científicos e introducir las modificaciones que sean necesarias para que el medicamento se fabrique y verifique mediante métodos científicos generalmente aceptados. Deberá solicitar la autorización para tales modificaciones con arreglo al presente Reglamento. El TAC comunicará de forma inmediata a la EMA, a la Comisión y a los Estados miembros cualquier información nueva que pueda implicar una modificación de los datos o documentos... En particular, informará de manera inmediata... de cualquier prohibición o restricción impuesta por las autoridades competentes de cualquier país en el que se comercialice el medicamento de uso humano y de cualquier otra información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento de uso humano de que se trate...».

¹⁴ «El solicitante o el TAC será responsable de la exactitud de los documentos y los datos presentados».

¹⁵ «La EMA, en estrecha cooperación con los sistemas nacionales de farmacovigilancia..., recabará toda la información pertinente sobre las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos de uso humano que hayan sido autorizados por la Comunidad de conformidad con el presente Reglamento. Cuando corresponda, el Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá emitir dictámenes, con arreglo al artículo 5 del presente Reglamento, sobre las medidas necesarias. Estos dictámenes se pondrán a disposición del público... El TAC y las autoridades competentes de los Estados miembro velarán por que se ponga en conocimiento de la EMA, con arreglo a lo dispuesto en el presente Reglamento, toda información pertinente sobre las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos de uso humano autorizados con arreglo al presente Reglamento. Se alentará a los pacientes a comunicar las reacciones adversas a los profesionales de los servicios sanitarios».

¹⁶ «El TAC no podrá comunicar al público datos sobre cuestiones de farmacovigilancia relativos a su medicamento autorizado sin comunicarlo antes o simultáneamente a la EMA. En cualquier caso, el TAC se cerciorará de que la información sea presentada de manera

objetiva y no sea engañosa. Los Estados miembro adoptarán las medidas necesarias para garantizar que el TAC que incumpla estas obligaciones sea sometido a sanciones efectivas, proporcionales y disuasorias».

¹⁷ «En caso de que el informe de evaluación recomiende tomar medidas respecto de la autorización de comercialización, el Comité de Medicamentos de Uso Humano, en un plazo de treinta días a partir de la recepción del informe del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, estudiará el informe y adoptará un dictamen sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de la autorización de comercialización en cuestión, incluido un calendario para la ejecución del dictamen... Si el dictamen indica que son necesarias medidas reguladoras respecto de la autorización de comercialización, la Comisión adoptará una decisión que modifique, suspenda o revoque la autorización de comercialización...».

¹⁸ «Sin perjuicio del Protocolo sobre los privilegios y las inmunidades de las Comunidades Europeas, los Estados miembro determinarán el régimen de sanciones aplicables a las infracciones de las disposiciones del presente Reglamento... Los Estados miembro informarán inmediatamente a la Comisión del inicio de cualquier procedimiento contencioso en relación con las posibles infracciones al presente Reglamento. A petición de la EMA, la Comisión podrá someter a los TAC concedidos en virtud del presente Reglamento a penalizaciones financieras en caso de incumplimiento de determinadas obligaciones fijadas en el marco de dichas autorizaciones. Los importes máximos, así como las condiciones y disposiciones de recaudación de estas penalizaciones, serán fijados por la Comisión...».

¹⁹ «... obligación, cuando el incumplimiento afecte a una cuestión de fondo, de presentar datos y documentación exactos y completos, bien en la solicitud de autorización de comercialización que se presenta en la EMA en virtud del Reglamento 726/2004... o bien con arreglo a las obligaciones establecidas en el Reglamento 726/2004 y en el Reglamento 1901/2006».

²⁰ «Cuando, a raíz del procedimiento previsto en la subsección 1, la Comisión considere que el TAC ha cometido, de forma deliberada o por negligencia, una de las infracciones contempladas en el artículo 1, podrá adoptar una decisión por la que se imponga una multa no superior al 5% del volumen de negocios realizado por el TAC en la Comunidad durante el ejercicio económico precedente».

²¹ STJUE de 11 de julio de 2013, asunto C-429/11, *Gosselin Group c/Comisión*.

²² STJUE de 28 de febrero de 2013, asunto C-1/12, *Ordem dos Técnicos Oficiais de Contas*.

²³ STJCE de 13 de febrero de 1979, asunto 85/76, *Hoffmann-La Roche c/Comisión*.

²⁴ STJUE de 16 de julio de 2015, asunto C-544/13 y C-545/13, *Abcur*.

²⁵ STJUE de 28 de junio de 2012, asunto C-7/11, *Caronna*.

²⁶ Punto 88 de las Conclusiones del Abogado General HENRIK SANGMANDSGAARD, presentadas el 21 de septiembre de 2017, asunto C-179/16.

²⁷ STJUE de 11 de septiembre de 2014, asunto C-382/12, *MasterCard y otros c/Comisión*.

²⁸ STJUE de 27 de abril de 2017, asunto C-469/15, *FSL y otros c/Comisión*.

²⁹ STJUE de 11 de septiembre de 2014, asunto C-67/13, *CB c/Comisión*.

³⁰ STJCE de 16 de septiembre de 2008, asunto C-468/06 a C-478/06, *Sot. Lélos kai Sia y otros*.

³¹ *Vid.*, STJUE (Gran Sala) de 23 de enero de 2018, asunto C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche Ltd, Roche SpA, Novartis AG, Novartis Farma SpA c/Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato*.

³² *Vid.*, Conclusiones del Abogado General HENRIK SANGMANDSGAARD (2017), *op. cit.*

³³ El artículo 2.1 del RD 1015/2009 define de idéntica manera el uso *compasivo* de medicamentos en investigación.

³⁴ Los ensayos clínicos están regulados fundamentalmente por el RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, y por el RDL 1/2015 (arts. 58-62).

³⁵ Aquí, no confundir con el término medicamento huérfano. Los medicamentos huérfanos están destinados a combatir las enfermedades raras, no rentables para la industria farmacéutica, por lo que necesitan una especial protección mediante instrumentos legales que desarrollen la investigación y faciliten el acceso a los pacientes. La UE desarrolló el Reglamento (CE) 141/2000, de 16 de diciembre, sobre medicamentos huérfanos, buscando

incentivar a la industria farmacéutica a que desarrollen dichos medicamentos garantizándoles una protección de mercado de diez años.

³⁶ El artículo 2.2 del RD 1015/2009 define el *uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas* como el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada.

³⁷ Vid., JUBERÍAS SÁNCHEZ (2016), Los medicamentos como productos de consumo, *Revista General de Legislación y Jurisprudencia*, núm. 2, abril-junio de 2016, 306-310.

³⁸ El actual RDL 1/2015 aborda estas cuestiones con el mismo contenido y en el mismo artículo 24, apartados 3 y 4.

³⁹ BOE, de 20 de julio de 2009. Posteriormente algunas Comunidades Autónomas han regulado esta cuestión: Andalucía, Resolución SC 0369/09; Navarra, Instrucción 2/2009; La Rioja, Instrucción 2/2010; Valencia, Orden 15/2010.

⁴⁰ El artículo 2.3 del RD 1015/2009 define *acceso a medicamentos no autorizados en España* como 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.

⁴¹ Artículo 1 del RD 1015/2009.

⁴² Artículo 7-10.

⁴³ Artículos 13 y 14.

⁴⁴ Artículos 17-20.

⁴⁵ Artículos 11, 15 y 21.

⁴⁶ Artículos 12, 16 y 22.

⁴⁷ «Cobertura de responsabilidad. Los profesionales sanitarios que ejerzan en el ámbito de la asistencia sanitaria privada, así como las personas jurídicas o entidades de titularidad privada que presten cualquier clase de servicios sanitarios, vienen obligados a suscribir el oportuno seguro de responsabilidad, un aval u otra garantía financiera que cubra las indemnizaciones que se puedan derivar de un eventual daño a las personas causado con ocasión de la prestación de tal asistencia o servicios».

⁴⁸ Artículo 4.

⁴⁹ Vid., LUNA YERGA (2004), *La prueba de la responsabilidad civil médico sanitaria. Culpa y Causalidad*, Thomson Civitas, Madrid, 46-47.

⁵⁰ Vid., OLIVERA MASSÓ (2009), Uso compasivo y *off label* de medicamentos en España: luces y sombras de su novedosa regulación, *Diario La Ley*, núm. 7259, de 9 de octubre de 2009.

⁵¹ Sentencia núm. 39/2006, rec. 588/2003.

⁵² Vid., MOLINER BERNADES y SUÁREZ FERNÁNDEZ (2014), Administración de medicamentos en dosis o pautas de administración diferentes a las estipuladas en ficha técnica, *Cuadernos de Derecho farmacéutico*, núm. 48 (enero-marzo de 2014).

⁵³ LOMAS HERNÁNDEZ (2016), *op. cit.*, p. 213.

⁵⁴ SÁNCHEZ-CARO y ABELLÁN (2007), La relación clínica farmacéutico-paciente. *Cuestiones prácticas de Derecho Sanitario y Bioética*, Comares, Granada, 57.

⁵⁵ Aquella práctica clínica deficiente que ha ocasionado un daño al paciente.

⁵⁶ STS, Sala Primera de lo Civil, núm. 326/2001, de 4 de abril de 2001.

⁵⁷ Vid., SARRATO MARTÍNEZ (2014), *La responsabilidad administrativa, civil y penal en el ámbito del medicamento*, Thomson Reuters Aranzadi, Cizur Menor, 101-103; *vid.*, LOMAS HERNÁNDEZ (2016), *op. cit.*, 214-216.

⁵⁸ Vid., VÁZQUEZ BULLA (2015), La evolución de la responsabilidad civil por sangre y productos hemoderivados hasta la nueva Ley 3/2014. Perspectiva legal, doctrinal y jurisprudencial, *RCDI*, núm. 751, noviembre de 2015, 2968-2999.