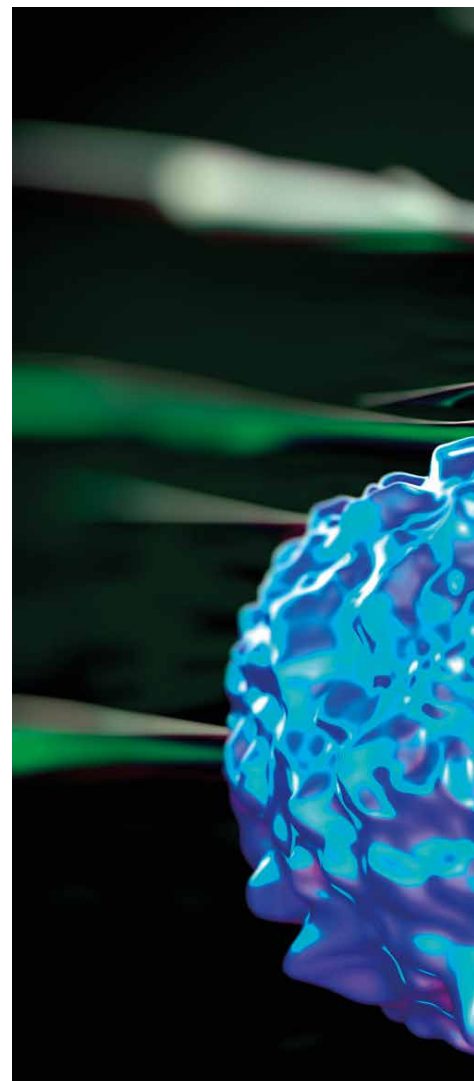


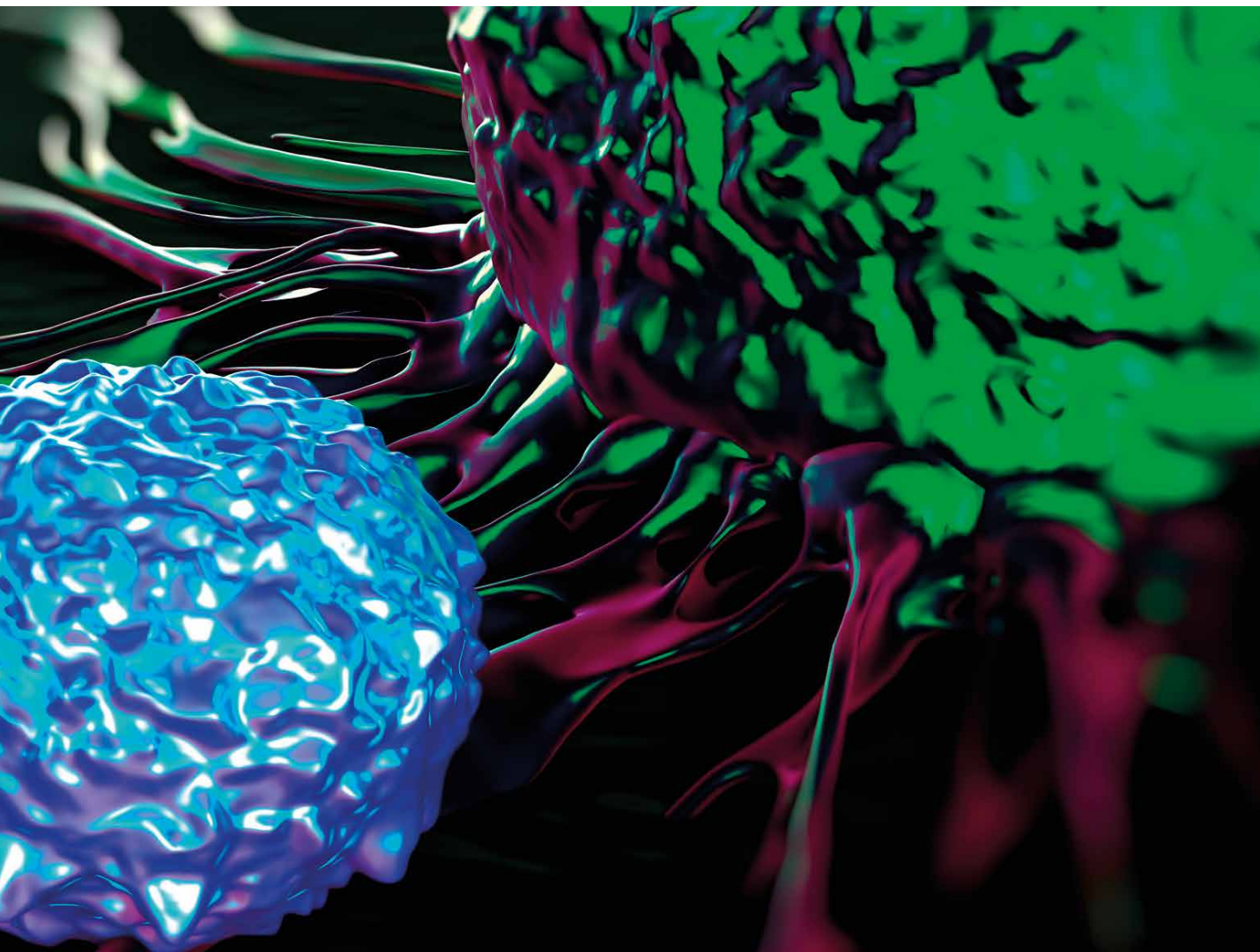
LA EXENCIÓN HOSPITALARIA APLICADA A LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA: ¿HACIA DÓNDE VAMOS?



Jordi Faus Santasusana*

Socio Faus Moliner

* Con agradecimiento especial a la colaboración prestada por Joan Carles Bailach y Claudia Gonzalo.



FECHA DE RECEPCIÓN: 12 SEPTIEMBRE 2023

FECHA DE ACEPTACIÓN Y VERSIÓN FINAL: 18 SEPTIEMBRE 2023

RESUMEN: Este artículo tiene por objeto analizar el borrador de la nueva Directiva relativa a medicamentos de uso humano en relación con la llamada exención hospitalaria aplicada a los medicamentos de terapia avanzada. Asimismo, se ofrece una visión crítica sobre los interrogantes que genera la coexistencia en España de medicamentos de terapia avanzada preparados bajo una exención hospitalaria y las terapias avanzadas que cuentan con una autorización de comercialización, especialmente, cuando ambos comparten las mismas indicaciones.

PALABRAS CLAVE: Medicamentos de terapia avanzada; exención hospitalaria; reforma de la legislación farmacéutica europea; acceso a medicamentos; medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

ABSTRACT: This article aims to analyse the draft of the new Directive on medicinal products for human use in relation to the so-called hospital exemption applied to advanced therapy medicinal products. It also offers a critical view of the questions raised by the coexistence in Spain of advanced therapy medicinal products prepared on the basis of a hospital exemption and advanced therapies with a marketing authorisation, especially when both share the same indications.

KEYWORDS: Advanced therapy medicinal products; hospital exemption; reform of European pharmaceutical legislation; access to medicinal products; non-industrially manufactured advanced therapy medicinal products.

1. INTRODUCCIÓN

El diccionario de la Real Academia Española define “*candente*” como alguna cosa que “*provoca el interés general por su actualidad y, en ocasiones, su carácter polémico*”. Asumiendo que una norma es una “*cosa*”, no me cabe duda de que la futura regulación de la llamada exención hospitalaria aplicable a los medicamentos de terapia avanzada (“MTA”) entra de lleno en el ámbito de esta definición. En los últimos meses hemos asistido a debates de cierto calado en relación con esta cuestión. En marzo, el denominado TERA¹ publicó en Bone Marrow Transplantation una carta titulada “*Role of Hospital Exemption in Europe: position paper from the Spanish Advanced Therapy Network*”² recogiendo la opinión de nada menos que de 20 autores de reconocido prestigio en el ámbito que nos ocupa. A principios de abril, el tema fue objeto de una sesión especial en el “*Cell & Gene Meeting on the Mediterranean*” organizado por la Alliance for Regenerative Medicine (“ARM”), una organización con cerca de 500 miembros en más de 25 países, dedicada al estudio de cuestiones que las terapias avanzadas plantean en relación con los pacientes, los sistemas de salud, las empresas y la sociedad en general. En aquella ocasión, participaron en el coloquio profesionales de gran relevancia en este ámbito acompañados de una representante de la DG Sante de la Comisión Europea. A finales de abril, la Comisión Europea publicó su propuesta de Directiva relativa a medicamentos de uso humano, llamada a reemplazar las Directivas 2001/83/CE y 2009/35/CE³, en la que se insertan disposiciones específicas sobre esta materia (la “*Propuesta de Directiva*”)⁴. Pocas semanas después, en el mes de julio, nada menos que EFPIA (Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas),

EuropaBio, EUCOPE (Confederación Europea de Empresarios Farmacéuticos), la ARM, e ISCT (Sociedad Internacional de Terapia Celular y Génica), presentaron un documento expresando su posición común sobre la exención hospitalaria⁵. No cabe duda de que se trata de una cuestión de actualidad y de una cuestión que provoca debates intensos.

¿Cuáles son los aspectos de mayor calado en estos debates?

Según el Informe de Impacto de la Comisión Europea, presentado conjuntamente con la Propuesta de Directiva, se trataría de abordar cuestiones tales como la amplia aplicación de la exención hospitalaria, los métodos de fabricación de estos productos y la supuesta carga que pueden representar los procedimientos administrativos a los que están sometidos; todo ello con el objetivo de que la investigación se traduzca en una mayor disponibilidad de MTAs para los pacientes en toda la UE, manteniendo al mismo tiempo un alto nivel de protección de la salud pública. Por otro lado, la Comisión también señala que la forma de aplicar y controlar las normas de calidad, seguridad y eficacia a estos productos no es uniforme en los Estados miembros, haciendo referencia expresa a un estudio realizado en siete países que muestra dichas diferencias. Esta evidencia, señala la Comisión, “*suscita preocupación en torno a su impacto potencial sobre la salud pública y los riesgos para la seguridad de los pacientes*”.

En esta línea, el Considerando 18 de la Exposición de Motivos de la Propuesta de Directiva señala que “*la experiencia ha demostrado que existen grandes diferencias en la aplicación de la exención hospitalaria entre los Estados miembros*”; y por otro lado se apunta a la necesidad de mejorar la recogida y notificación de datos.

En la carta publicada por TERA V en Bone Marrow Transplantation (que los autores presentan como un *position statement*) también se pone de manifiesto la falta de armonización en los requisitos establecidos para la Exención Hospitalaria en los diferentes Estados miembros, algo que se caracteriza como un “*problema potencial no resuelto*”. Este documento también hace referencia a la necesidad de mejorar la recogida y notificación de datos. En este sentido, los autores apoyan de forma especialmente intensa la creación de un registro público en la UE que recoja los usos y las características de los MTAs disponibles a través de la exención hospitalaria. Paralelamente, consideran que los pacientes tratados con MTAs acogidos a la exención hospitalaria deberían ser objeto de seguimiento mediante registros que recojan resultados sanitarios liderados por sociedades científicas con sede en la UE. Para concluir, TERA V se manifiesta claramente a favor de que los pacientes puedan ser tratados con medicamentos acogidos a la exención hospitalaria incluso en el caso de indicaciones que pueden ser tratadas con medicamentos que cuentan con una autorización de comercialización ordinaria, a los que los autores se refieren como productos comerciales aprobados. La carta de TERA V apoya esta opción por cuanto, según se indica, “*muchos pacientes no tienen acceso, por diversas razones, a los productos comerciales aprobados*”.

En cuanto al documento de posición común de EFPIA, EuropaBio, EUCOPE, ARM e ISCT, este pone el acento en la idea de que la exención hospitalaria es un instrumento que supone una excepción al régimen general bajo el cual los medicamentos requieren una autorización de comercialización antes de ser utilizados con el fin de prevenir o tratar una enfermedad. Partiendo de esta constatación, este documento cuestiona varias de las ideas



En cuanto al documento de posición común de EFPIA, EuropaBio, EUCOPE, ARM e ISCT, este pone el acento en la idea de que la exención hospitalaria es un instrumento que supone una excepción al régimen general bajo el cual los medicamentos requieren una autorización de comercialización antes de ser utilizados con el fin de prevenir o tratar una enfermedad.

que subyacen en la propuesta que ha presentado la Comisión Europea⁶.

Estamos por tanto ante un tema candente que puede tratarse desde muchos ángulos: la mejora de la salud de los pacientes y el cambio que supone contar con terapias potencialmente curativas de enfermedades graves; el reto que supone su desarrollo; el acceso a los tratamientos y su impacto económico en los sistemas públicos sanitarios; o el papel que pueden y deben jugar los hospitales. Los juristas, entre otras cosas, podemos aportar algunas ideas técnicas con cierto valor, que es lo que precisamente pretende este artículo.

2. LA SITUACION ACTUAL Y LA PROPUESTA DE LA COMISIÓN

Actualmente, la Directiva 2001/83/CE dispone (artículo 2) que se aplica a *“los medicamentos de uso humano destinados a ser comercializados en los Estados miembros y preparados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial”*. Sin perjuicio de ello, el artículo 3 señala que sus disposiciones no se aplicarán a las fórmulas magistrales⁷, a las fórmulas oficinales⁸, ni a los medicamentos de terapia avanzada, preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente⁹. Por tanto, la Directiva 2001/83/CE no se aplica a estos productos. Ello supone, especialmente, la no aplicación de su artículo 6, conforme al cual no puede comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro o la

Comisión Europea hayan concedido una autorización de comercialización. Ahora bien, el propio artículo 3 de la Directiva 2001/83/CE señala (a) que la fabricación de estos productos deberá contar con la autorización de las autoridades competentes del Estado miembro; (b) que los Estados miembros se asegurarán de que la trazabilidad nacional y los requisitos de farmacovigilancia así como las normas de calidad específicas, son equivalentes a los previstos a escala comunitaria con respecto a los medicamentos de terapia avanzada para los que se requiere autorización de comercialización.

En definitiva, los MTAs acogidos a la exención hospitalaria son medicamentos cuyo uso requiere que se respeten ciertas normas especiales, pero no exige una autorización de comercialización.

Frente a esta situación actual, la Comisión Europea, en la Propuesta de Directiva, ha optado por un planteamiento ligeramente distinto pero que a su vez deriva en una sistemática que, en mi opinión, presenta ciertos riesgos.

De entrada, la Comisión propone que la nueva directiva, el nuevo código de medicamentos de uso humano a nivel europeo, no se aplique únicamente a los productos *“preparados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial”*. Es decir, el nuevo código se aplicará, sin más, a los medicamentos de uso humano destinados a ser comercializados. Se abandona pues el requisito de fabricación industrial, que ha provocado diversos conflictos¹⁰, con el objetivo de asegurar que los requisitos de calidad, seguridad y eficacia se exijan de todos los medicamentos, incluidos los productos personalizados que no implican un proceso de fabricación industrial, los productos que se

preparan a pie de cama, o aquellos que pueden fabricarse de forma individualizada¹¹.

La consecuencia natural de esta ampliación del ámbito de aplicación de la norma es la necesidad de interrogarse sobre posibles excepciones y regularlas.

Es así como, por ejemplo, se mantiene la regla que excluye las fórmulas magistrales del ámbito de aplicación incluso si se preparan anticipadamente, en casos debidamente justificados, por una farmacia hospitalaria, en base a la estimación de prescripciones médicas para los siete días siguientes. Entramos pues en el terreno de los conceptos jurídicos indeterminados, un terreno arriesgado (la interpretación de “*casos debidamente justificados*” sin duda será objeto de litigio), y a su vez un entorno de complicidad hacia el mundo hospitalario.

Es también por esta vía de regular las excepciones que la Comisión propone insertar un artículo especialmente dedicado a los productos fabricados bajo la exención hospitalaria. Se trata del artículo 2 de la Propuesta de Directiva.

Este artículo comienza señalando que no obstante lo dispuesto en el apartado 1 del artículo 1 (el nuevo código se aplicará a todos los medicamentos de uso humano destinados a ser comercializados, incluidos los que no se fabriquen industrialmente), a los MTA preparados de forma no rutinaria y utilizados en el mismo Estado miembro en un hospital bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un facultativo, con el fin de cumplir una prescripción médica individual de un producto a medida para un paciente individual, sólo se les aplicará lo que dispone este artículo 2; que además define estos productos como “*medicamentos de terapia avanza-*

da preparados con exención hospitalaria” (“MTAEH”).

Los MTAEH, por tanto, son productos a los que se aplicaría la directiva, pero a los cuales, en virtud del artículo 2 de la misma directiva sólo se les aplica dicho artículo. He aquí pues una categoría de productos especiales, sin duda de gran relevancia tanto desde el punto de vista de la investigación, el desarrollo de nuevas terapias, y su encaje en los sistemas asistenciales, respecto de los cuales la Comisión Europea propone que queden regulados por un único artículo del nuevo código comunitario, y respecto de los cuales no se aplicarían el resto de disposiciones de la nueva directiva.

Expondremos a continuación cómo la Comisión Europea propone regular los MTAEH en dicho artículo 2, pero creemos importante identificar, antes de hacerlo, los riesgos que se derivan de la opción que recoge la propuesta.

En primer lugar, si los MTAEH entran dentro del ámbito de aplicación de la directiva, pero a estos solo se les aplica el artículo 2, la primera consecuencia es que los destinatarios de la directiva, que son los Estados miembros, podrán regular cualquier otro aspecto que pueda tener incidencia en relación con los MTAEH sin estar sometidos a las condiciones que se deriven de otros artículos de la nueva directiva. Estas condiciones son muchas, y muy relevantes. Por ejemplo, el artículo 200 de la Propuesta de Directiva contempla que las autoridades competentes de los Estados miembros deben cooperar entre sí y con la Agencia Europea de Medicamentos (“EMA”) y la Comisión en el desempeño de las tareas que les incumben en virtud de la directiva y que se transmitirán mutuamente toda la información necesaria. El artículo 204 obliga a motivar y publicar adecuadamente las deci-

siones administrativas. El artículo 206 obliga a los Estados miembros a disponer de un sistema adecuado de sanciones en caso de que las normas nacionales que desarrollen lo dispuesto en la directiva sean incumplidas. El artículo 208 señala que se debe garantizar la debida transparencia en las decisiones adoptadas en la materia. No me parece razonable que estas disposiciones generales no se apliquen a los MTAEH, igual que tampoco es razonable que otras normas de la directiva, por ejemplo, las relativas a publicidad de medicamentos (art. 175 y siguientes de la Propuesta de Directiva), no rijan respecto de los MTAEH.

En segundo lugar, limitar la regulación de los MTAEH a un sólo artículo de la directiva provoca la necesidad de que cuestiones de gran relevancia queden diferidas a instrumentos normativos posteriores. Recuerda, a nivel europeo, aquello que decía el Conde de Romanones: *“hagan ustedes las leyes y déjenme los reglamentos”*. De hecho, la Propuesta pretende habilitar a la Comisión para que adopte actos de ejecución para especificar cuestiones tan importantes como las pruebas que deben exigirse para acreditar la calidad, seguridad y eficacia de los MTAEH antes de autorizar su fabricación, las modalidades de intercambio de conocimientos entre los titulares de autorizaciones de exención hospitalaria del mismo Estado miembro o de Estados miembros diferentes, o las modalidades de preparación y uso de MTAEH de forma no rutinaria.

Estos dos riesgos son en sí mismos suficientes como para justificar que se reconsidere la opción escogida por la Comisión para regular los MTAEH; pero también considero que si uno de los problemas claramente identificados en este ámbito es el de superar las diferencias existentes en la regulación de los MTAEH en los distintos Estados miembros, más que dedicar un único artículo en la di-

rectiva, lo procedente hubiera sido asumir el reto de incluir las normas relativas a los MTAEH, con el mayor grado de detalle posible, en un reglamento.

En el apartado introductorio de este artículo nos hemos referido a este problema, el cual es bien conocido por la administración europea. Hace más de cuatro años, en julio de 2019, el Comité Farmacéutico reconoció que los Estados miembros podían seguir o no las recomendaciones que se hicieran desde la Comisión Europea en una materia tan importante como la fabricación de estos productos¹². En 2014, de hecho, al presentar al Parlamento Europeo y al Consejo su informe sobre el Reglamento (CE) 1394/2007 de medicamentos de terapia avanzada, la Comisión señaló expresamente la preocupación por la falta de armonización de las condiciones exigidas por los Estados miembros para aplicar la exención hospitalaria, reconociendo que el uso que se hacía de ella varía mucho según los distintos países¹³. Más recientemente, la preocupación sobre cómo se aplica la exención hospitalaria ha entrado en el peligroso terreno de la eficacia y seguridad. El Comité

Estos dos riesgos son en sí mismos suficientes como para justificar que se reconsidere la opción escogida por la Comisión para regular los MTAEH (...)



En base a todo ello, reitero que lo procedente hubiera sido asumir el reto de incluir las normas relativas a los MTAEH, con el mayor grado de detalle posible, en un reglamento, lo que permitiría dar respuesta a una de las inquietudes en esta materia, manifestada de forma consistente por parte de diversos stakeholders como hemos visto anteriormente.

de Terapias Avanzadas, en su reunión de 19 de febrero de 2020, expresó dudas acerca del uso, al amparo de la exención hospitalaria, de productos basados en células madre mesenquimales para toda una serie de enfermedades para las que no existe un mecanismo de acción claro y, por tanto, para las que la indicación clínica alegada no está probada por el momento. El redactado del acta me permite

al menos sospechar que el Comité preferiría abordar estas situaciones con instrumentos jurídicos más sólidos de los que están actualmente a su alcance¹⁴.

En base a todo ello, reitero que lo procedente hubiera sido asumir el reto de incluir las normas relativas a los MTAEH, con el mayor grado de detalle posible, en un reglamento¹⁵, lo que permitiría dar respuesta a una de las inquietudes en esta materia, manifestada de forma consistente por parte de diversos *stakeholders* como hemos visto anteriormente.

Sea como fuere, en su redactado actual, la propuesta de la Comisión Europea se centra en los siguientes aspectos:

En primer lugar, se mantiene la idea de que los MTAEH no son objeto de una autorización de comercialización, pero su fabricación sí que requiere la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro, la cual deberá notificar a la EMA cualquier aprobación de este tipo, así como los cambios posteriores. La solicitud de aprobación de esta fabricación se presentará a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté situado el hospital.

En cuanto a los requisitos relativos a fabricación y trazabilidad de los MTAEH, la propuesta de la Comisión es imponer a los Estados miembros la obligación de asegurar que se cumplen con las buenas prácticas de fabricación y los requisitos de trazabilidad aplicables con carácter general a cualquier MTA.

Respecto del intercambio de datos, se prevé que los Estados miembros velen por que el titular de la autorización de exención hospitalaria recoja y comunique a la autoridad competente del Estado miembro, al menos una vez al año, los datos sobre el uso, la seguridad y la eficacia de cada MTAEH. La au-

toridad competente del Estado miembro revisará dichos datos y verificará que se cumplen los requisitos relativos a fabricación y trazabilidad. Por otro lado, dando respuesta a las inquietudes relativas a la información disponible sobre estos productos, la Comisión propone que, si se revoca una autorización de exención hospitalaria debido a problemas de seguridad o eficacia, la autoridad competente del Estado miembro que aprobó la exención hospitalaria informará de ello a la EMA y a las autoridades competentes de los demás Estados miembros. Además, se prevé que la autoridad competente del Estado miembro transmitirá anualmente a la EMA los datos relativos al uso, la seguridad y la eficacia todos los MTAEH que se hayan fabricado en su territorio; y se contempla que la EMA, en colaboración con las autoridades competentes de los Estados miembros y la Comisión Europea, mantenga un registro de dichos datos.

Finalmente, se contempla que la EMA presentará a la Comisión Europea un informe sobre la experiencia adquirida con las autorizaciones de MTAEH basándose en las contribuciones de los Estados miembros. El primer informe se presentará tres años después de que haya concluido el plazo para implementar la directiva y, a continuación, cada cinco años.

3. LA DEFINICIÓN DE LOS MTAEH Y SU IMPACTO EN SU REGULACIÓN

Tal y como hemos apuntado al inicio, una de las cuestiones candentes en el ámbito que nos ocupa es el de la convivencia (o no) entre MTAEH y MTAs que cuentan con una autorización de comercialización ordinaria. TERA, como hemos visto, se pronuncia claramente a favor haciendo referencia a la conveniencia de exportar el llamado “*modelo español*”; mientras que las asociaciones empresaria-

les se pronuncian claramente en sentido opuesto.

La cuestión está íntimamente vinculada a la definición de los MTAEH. Las definiciones, ya se sabe, siempre juegan un papel determinante, y se utilizan habitualmente no para definir sino para regular. En este caso, los MTA a los que sólo se aplicará el artículo 2 de la futura directiva, aquellos a los que no se exigirá una autorización de comercialización sino una autorización de fabricación conforme a lo regulado en dicho artículo 2, son aquellos productos:

- Preparados de forma no rutinaria.
- Utilizados en el mismo Estado miembro en un hospital bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un facultativo.
- Con el fin de cumplir una prescripción médica individual de un producto a medida para un paciente individual.

Desgranar esta definición, integrar los conceptos indeterminados que se contienen en la misma, no será tarea sencilla. Por otro lado, es evidente que ni en la definición ni en ningún otro de los apartados del artículo 2 de la Propuesta de Directiva encontramos una norma relativa a la convivencia (o no) entre los MTAEH y los MTAs que cuentan con una autorización de comercialización ordinaria. Con el redactado actual, un paciente aquejado de una enfermedad para la cual se dispone de un MTA que cuenta con una autorización de comercialización concedida tras evaluar los resultados de los ensayos pre-clínicos y clínicos relevantes; podría ser tratado con dicho producto autorizado o con un producto que no cuenta con una autorización de comercialización sino con una autorización de fabricación al amparo de la exención hospitalaria.



Desgranar esta definición, integrar los conceptos indeterminados que se contienen en la misma, no será tarea sencilla. Por otro lado, es evidente que ni en la definición ni en ningún otro de los apartados del artículo 2 de la Propuesta de Directiva encontramos una norma relativa a la convivencia (o no) entre los MTAEH y los MTAs que cuentan con una autorización de comercialización ordinaria.

En el caso de España, el llamado “*modelo español*” ha sido objeto de descripción y análisis en un magnífico artículo publicado en esta misma revista¹⁶.

En España, como es sabido, la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (LGURMPS) se ha apoyado en la distinción entre MTAs que se fabriquen industrialmente y aquellos que no se fabriquen de este modo. La LGURMPS señala, en su artículo 47, que reglamentariamente se determinará la aplicación de esta ley a los medicamentos de terapia avanzada cuando, aun concurriendo en ellos las características y condiciones establecidas en las definiciones de «*medicamento de terapia génica*» o de «*medicamento de terapia celular somática*», no hayan sido fabricados industrialmente. Por otro lado, el artículo 3.2. del Real Decreto 1345/2007¹⁷ dispone que quedan excluidos de su ámbito de aplicación los MTAs preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en España, en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente, tanto si se trata de medicamentos en fase de investigación clínica o de medicamentos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considere que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información. El régimen aplicable a los MTAEH queda completado, en España, con el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

Este conjunto normativo, y este es el aspecto que desearía destacar, ha sido implementado de un modo tal que actualmente,



En España, como es sabido, la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (LGURMPS) se ha apoyado en la distinción entre MTAs que se fabriquen industrialmente y aquellos que no se fabriquen de este modo.

en España, la diferencia entre los MTAs y los MTAEH, en términos de regulación administrativa, ha quedado notablemente difuminada. No es de extrañar, por ello, que los medios de comunicación, e incluso en foros especializados, se hable de los MTAEH como productos autorizados e incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de

Salud, como si se tratasen de MTAs que han obtenido una autorización de comercialización ordinaria; cuando lo correcto, dentro de lo establecido por la Directiva 2001/83/CE, y desde un punto de vista estrictamente regulatorio, sería señalar no que estos productos han sido autorizados, sino que lo que se ha autorizado es su fabricación y su uso en unas condiciones determinadas. A esta confusión contribuye, obviamente, que el propio Real Decreto 177/2014 se titule “... por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial” y que se refiera a las autorizaciones que se conceden no como autorizaciones de fabricación (que es lo que señala la Directiva 2011/83/CE) sino como autorizaciones de uso. En todo caso, al proceso de difuminación de la frontera entre unos productos y otros contribuye el hecho de que la AEMPS publica, para los MTAEH, una “ficha técnica” como si se tratase de productos que cuentan con una autorización de comercialización¹⁸, y que

(...) desde un punto de vista estrictamente regulatorio, sería señalar no que estos productos han sido autorizados, sino que lo que se ha autorizado es su fabricación y su uso en unas condiciones determinadas.

el Ministerio de Sanidad haya establecido un procedimiento específico para determinar la inclusión de estos productos en la prestación farmacéutica del SNS y la fijación de su precio¹⁹; algo que no se ha hecho nunca, a mi conocimiento, en el caso de fórmulas magistrales, de otras preparaciones hospitalarias, o de ciertos tratamientos donde la frontera entre medicamento, producto sanitario e intervención asistencial no es del todo diáfana.

El “modelo español”, entre otras cuestiones, se está caracterizando por este proceso de difuminación de la frontera entre MTAs y MTAEH.

El “modelo español”, entre otras cuestiones, se está caracterizando por este proceso de difuminación de la frontera entre MTAs y MTAEH. Como cualquier opción, la que se ha escogido presenta ventajas y riesgos o inconvenientes. Entre las ventajas, qué duda cabe, se encuentra el impulso a la actividad de equipos investigadores y asistenciales de primerísimo nivel y la contribución a reforzar el papel que desempeñan dotándolo de una legitimidad regulatoria que es más que necesaria en este ámbito. El paciente tratado con un MTAEH, en España, no es un paciente tratado con una preparación hospitalaria sometida a cierto control administrativo, es un



El *quid* de la cuestión, llegados a este punto, es cómo interpretar la condición de que los MTAEH deben ser productos preparados de forma no rutinaria; y, en su caso, cómo actuar cuando un paciente puede ser tratado con un MTA que ha sido objeto de evaluación ordinaria y que ha recibido su autorización de comercialización.

paciente tratado con un producto autorizado por la AEMPS e incluido en la prestación farmacéutica del SNS, al igual que ocurre con el resto de productos de fabricación industrial. En cuanto a los inconvenientes o los riesgos, no me cabe duda de que este proceso de difuminación de la frontera entre MTAs y MTAEH genera interrogantes serios en relación con la convivencia de los mismos productos para el tratamiento de pacientes aquejados de la misma situación; y por ende con el encaje de los MTAEH que responden a este “*modelo español*” con las bases sobre las que se ha asentado la posibilidad que tratar a ciertos pacientes con productos que no han recibido una autorización de comercialización. El *quid* de la cuestión, llegados a este punto, es cómo interpretar la condición de que los MTAEH deben ser productos preparados de forma no rutinaria; y, en su caso, cómo actuar cuando un paciente puede ser tratado con un MTA que ha sido objeto de evaluación ordinaria y que ha recibido su autorización de comercialización.

En cuanto a la primera cuestión, la frontera entre fabricar un producto de forma rutinaria o no es ciertamente difícil de establecer en el ámbito de las terapias avanzadas, pero me temo que la cuestión se planteará un día en algún procedimiento judicial.

La segunda cuestión tiene mayor enjundia en la medida en que nos encontramos ante un triángulo con tres vértices interesantes. Por un lado, el “*modelo español*” no incluye una disposición normativa que establezca que el uso de un MTAEH sólo puede autorizarse en caso de que estén indicados para el tratamiento de situaciones para las que no exista un medicamento autorizado. Por otro lado, la práctica seguida por la AEMPS con el CAR-T denominado ARI-0001 ha incluido, al menos sobre el papel, una separación entre las in-

dicaciones aprobadas para el ARI-0001 y las aprobadas para tisagenlecleucel, un medicamento que fabricación industrial indicado, según consta en su ficha, para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída post-trasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad. La indicación aprobada para ARI-0001 se refiere al “*tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B CD19+ en recaída o refractaria tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída post-trasplante en pacientes adultos mayores de 25 años*”. Finalmente,

Finalmente, como hemos visto, TERAV se manifiesta claramente a favor de que los pacientes puedan ser tratados con medicamentos acogidos a la exención hospitalaria incluso en el caso de indicaciones que pueden ser tratadas con medicamentos que cuentan con una autorización de comercialización ordinaria.

como hemos visto, TERA V se manifiesta claramente a favor de que los pacientes puedan ser tratados con medicamentos acogidos a la exención hospitalaria incluso en el caso de indicaciones que pueden ser tratadas con medicamentos que cuentan con una autorización de comercialización ordinaria.

El debate está abierto, y las posiciones están claras. Mi contribución al mismo parte, en primer lugar, de la constatación que la posición actualmente mantenida por TERA V no ha sido la que alentó los trabajos que sirvieron para moldear el llamado “*modelo español*”. Cuando la AEMPS publicó su nota de prensa sobre la aprobación de ARI-0001²⁰, se señaló que “*la autorización de uso que se concede en base a esta legislación (...) debe permitir, tanto el acceso de pacientes que no tienen otras alternativas de tratamiento, como continuar generando conocimiento sobre el medicamento para que, eventualmente, se consiga una autorización de comercialización centralizada para toda Europa*”. En un artículo publicado en Human Gene Therapy en 2021²¹, leemos que “*ARI-0001 (was) developed as a nonindustrial way with the same quality and safety standards of the European ATMP regulation, (and) conditionally authorized because it addressed an unmet medical need: the treatment of “adults” (>25 years old) with R/R ALL. (...) The HE authorization might also mean a step forward for approvals of ATMPs for specific medical needs not covered by drugs that are awaiting authorization by the EMA, or for orphan indications that, due to a potential small number of patients’ tributary of that ATMP, no pharmaceutical company is interested in investing the huge resources needed for applying to the EMA. Thus, ARI-0001 can become not only a model closer to real clinical practice than industrial proposals, but also a key tool for EU national health systems to*



No hay duda de que cualquier esfuerzo que se haga para facilitar el acceso de los pacientes a los MTAs debe ser valorado positivamente; pero también es necesario no perder de vista la necesidad de lograr un equilibrio entre las actividades llevadas a cabo al amparo de la exención hospitalaria y las que llevan a cabo las compañías que desarrollan MTAs de fabricación industrial.

increase patient access to ATMPs". No hay duda de que cualquier esfuerzo que se haga para facilitar el acceso de los pacientes a los MTAs debe ser valorado positivamente; pero también es necesario no perder de vista la necesidad de lograr un equilibrio entre las actividades llevadas a cabo al amparo de la exención hospitalaria y las que llevan a cabo las compañías que desarrollan MTAs de fabricación industrial.

Inmersos en este debate, conviene volver a leer el Informe de la Comisión de 2014, al que nos hemos referido anteriormente (véase Nota 13). En este documento se ponen de manifiesto las dificultades intrínsecas del desarrollo de un MTA y se reconoce que *"gracias a la excepción hospitalaria, los pacientes pueden recibir un MTA en condiciones controladas en caso de que no haya ningún medicamento autorizado disponible"*. Además, señala el Informe que *"esta excepción facilita la investigación sobre terapias avanzadas y su desarrollo por organizaciones sin ánimo de lucro (como el mundo académico o los hospitales) y puede ser una valiosa herramienta para obtener información antes de solicitar una autorización de comercialización"*. Dicho esto, la Comisión concluye que *"la experiencia desde la entrada en vigor del Reglamento evidencia el riesgo de que una utilización demasiado amplia de la excepción hospitalaria haga desistir de la presentación de solicitudes de autorización de comercialización"*, que *"los MTA que se comercializan con autorización tienen costes de desarrollo y mantenimiento más elevados que los comercializados conforme a la excepción hospitalaria, ya que la autorización implica requisitos de datos y obligaciones posteriores a la comercialización más estrictos"* y que por consiguiente, *"los promotores que solicitan una autoriza-*

ción de comercialización quedan en una situación de desventaja competitiva frente a los que comercializan los medicamentos al amparo de la excepción hospitalaria".

La necesidad de encontrar un equilibrio entre ambas opciones (MTA con autorización de comercialización y MTAEH) es innegable. Para ello nada mejor que intensificar el diálogo entre todos los agentes implicados.

[1] La Red Española de Terapias Avanzadas (RICORS/TERAV) se define como *"un proyecto colaborativo y traslacional que integra a más de 350 investigadores, repartidos en 11 comunidades autónomas diferentes, con el propósito de impulsar la innovación y desarrollo en este campo y trasladar los avances científicos al Sistema Nacional de Salud"*, vid. <https://www.redterav.es>

[2] Bone Marrow Transplantation; <https://doi.org/10.1038/s41409-023-01962-0>

[3] Vid la Comunicación de la Comisión al respecto COM (2023) 190 final, en <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52023DC0190>

[4] *Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the Union code relating to medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/83/EC and Directive 2009/35/EC, 2023/0132 (COD)*.

[5] Este documento se puede localizar en diversas páginas web, entre otras <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/efpia-news/joint-position-paper-on-the-hospital-exemption-scheme-for-atmps/> y <https://alliancerm.org/joint-position-paper-on-the-hospital-exemption-scheme-for-atmps/>

[6] No nos vamos a pronunciar aquí de forma expresa en relación con estas propuestas, habida cuenta de que Faus Moliner, en el año 2023, ha prestado servicios a alguna de estas organizaciones en relación precisamente con la cuestión que nos ocupa.

[7] Definidas como medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una prescripción médica destinada a un enfermo determinado.

[8] Definidas como medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacia, destinados a su dispensación directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia.

[9] Esta previsión se incluyó en la Directiva 2001/83/CE por el Reglamento (CE) 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada.

[10] Vid. el capítulo dedicado a la autorización de comercialización en Faus, J. y Vida, P. (Dir.) *“Tratado de Derecho Farmacéutico”*, Madrid, 2018. Se ha considerado que son productos fabricados industrialmente aquellos que se fabrican mediante *“una secuencia de operaciones que pueden ser en particular mecánicas o químicas, para obtener un producto estandarizado en cantidades significativas”*. En su sentencia de 16 de julio de 2015, en los asuntos acumulados C544/13 y C545/13, Abcur y Apoteket Farmaci, el Tribunal de Justicia de la UE señaló la necesidad de que dichos términos sean objeto de una interpretación autónoma y uniforme, que debe buscarse teniendo en cuenta el tenor de la disposición, su contexto y los objetivos perseguidos por la Directiva 2001/83; y considera que la interpretación del término *“fabricados industrialmente”* no podía ser restrictiva.

[11] Véase el apartado (12) de la Exposición de Motivos de la Propuesta de Directiva.

[12] Vid. Acta de la 83a reunión, de 11 de julio de 2019, en https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-09/ev_20190711_sr_en_0.pdf

[13] Informe de 18 de marzo de 2014 de la Comisión al Parlamento europeo y al Consejo de conformidad con el artículo 25 del Reglamento (CE) 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) 726/2004; disponible en <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1634543929070&uri=CELEX%3A52014DC0188>

En el Informe, se señala, por ejemplo, que en algunos Estados miembros se hace una interpretación restrictiva del término *“preparados ocasionalmente”* y se fija un número máximo de pacientes, mientras que en otros no existen límites y la excepción se aplica caso por caso.

[14] En el acta de la reunión se señala lo siguiente: *“El CTA debatió si debía revisarse la declaración existente de la EMA sobre la preocupación que suscitan los medicamentos basados en células madre no regulados. El*

CTA consideró que esta declaración sigue siendo válida, pero que podría actualizarse a todos los MTA (no sólo a los basados en células madre). Se acordó trabajar en la actualización de la declaración. Como siguiente paso, podría elaborarse una publicación o comunicación en una revista científica”. El Acta está disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-cat-meeting-22-24-january-2020_en.pdf

[15] En cuanto a las diferencias entre directivas y reglamentos, y como ilustración del efecto práctico que se puede derivar del mayor poder normativo de los reglamentos, me remito a la Sentencia de la Audiencia Nacional de 2 de diciembre de 2021 en el recurso 2136/2019 interpuesto por Farmaindustria contra la Orden SBC/953/2019 de actualización del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud donde se declaró la prevalencia del Reglamento (CE) 141/2000 relativo a los medicamentos huérfanos sobre las disposiciones del artículo 98.2 del RD Legislativo 1/2015 resultando todo ello en la exclusión de los medicamentos huérfanos del sistema de precios de referencia.

[16] Abad Fernández de Valderrama, Alvaro; *“Reflexiones en torno a la cláusula de exención hospitalaria de medicamentos car-t”*, Cuadernos de Derecho Farmacéutico, nº 80. 2022.

[17] Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

[18] Véase <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/>

[19] Me remito a la descripción que ofrece Alvaro Abad Fernández de Valderrama en su artículo antes citado.

[20] <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-autoriza-el-car-t-ari-0001-del-hospital-clinic-para-pacientes-con-leucemia-linfoblastica-aguda>

[21] Manel Juan, et al., *“Is Hospital Exemption an Alternative or a Bridge to European Medicines Agency for Developing Academic Chimeric Antigen Receptor T-Cell in Europe? Our Experience with ARI-0001”*, HUMAN GENE THERAPY, VOLUME 32, NUMBERS 19–20.

Jordi Faus Santasusana