



Capsulas

¿Cómo se debe interpretar el concepto “beneficio-riesgo” de un medicamento?

Sentencia del Tribunal General de la Unión Europea de 15 de mayo de 2024 (T-416/22)

Antecedentes

Esta sentencia versa sobre un recurso presentado contra la Decisión de Ejecución de la Comisión Europea relativa a las autorizaciones de comercialización (“ACs”) de los medicamentos que contienen el principio activo hidroxietilalmidón (“HEA”) y que están indicados para el tratamiento de la hipovolemia causada por la pérdida repentina de sangre. Todos los HEA habían sido autorizados en el ámbito nacional por los Estados miembros.

Para entender bien la controversia jurídica que se resuelve en esta sentencia, son relevantes los siguientes hechos.

Desde 2013, los medicamentos en cuestión han sido objeto de varias evaluaciones en lo que respecta a su relación beneficio-riesgo, en particular debido a un mayor riesgo de disfunción renal y de mortalidad si se administran a pacientes que padecen sepsis, quemaduras o que se encuentran en estado crítico. Ese mismo año, la Comisión Europea ordenó a los Estados miembros modificar las ACs de los HEA para incluir nuevas contraindicaciones y advertencias y para reducir su posología.

En 2018, la Comisión ordenó nuevamente a los Estados miembros la modificación de las ACs de los HEA para incluir otras medidas de minimización del riesgo, puesto que en la práctica clínica no se estaban respetando las medidas inicialmente adoptadas. Estas medidas adicionales incluían circunscribir el

suministro de los medicamentos en cuestión a aquellos profesionales sanitarios que hubieran seguido una formación específica obligatoria, así como incluir advertencias más visibles en los embalajes.

En 2022, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (“PRAC”), adoptó un informe de evaluación en el que concluyó que (i) persistía el incumplimiento de las medidas relativas a la información sobre el producto, (ii) los HEA seguían utilizándose en poblaciones en las que están contraindicados; y (iii), por lo tanto, presentaban un mayor riesgo de daños graves, incluida la mortalidad. El PRAC indicó que no se había podido identificar ninguna medida adicional capaz de garantizar suficientemente el uso seguro de los HEA. El PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los HEA era desfavorable y recomendó suspender sus ACs.

En vista de este informe y de las conclusiones también adoptadas por el CMDh, la Comisión adoptó la decisión de 15 de mayo mediante la cual ordenaba a los Estados miembros suspender las ACs de los HEA. Pese a ello, la decisión establecía una excepción: los Estados miembros podrán, con carácter excepcional, y por un período máximo de dieciocho meses a partir de la fecha de adopción de tal Decisión, aplazar la ejecución de la suspensión.

Fresenius, titular de diversas ACs de medicamentos conteniendo HEA, recurrió la decisión ante el TGUE. Ya avanzamos que el TGUE desestima todos los argumentos de



¿Cómo se debe interpretar el concepto “beneficio-riesgo” de un medicamento?

Pg. 2/3

Fresenius y desestima el recurso en su totalidad. Sin embargo, nos parece interesante detenernos en la interpretación que el TGUE realiza del concepto “beneficio-riesgo” en relación con los medicamentos de uso humano.

¿Se debe tener en cuenta el uso off-label para valorar el “beneficio-riesgo”?

Fresenius alegó que la Comisión había infringido lo dispuesto en el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE que faculta a las autoridades competentes a suspender, revocar o modificar una AC cuando se considere, entre otros, que la relación beneficio-riesgo no es favorable. En este sentido, Fresenius consideraba que la suspensión de una AC solo era posible si el producto en cuestión no ofrece una relación beneficio-riesgo favorable cuando se utiliza de conformidad con lo establecido en su ficha técnica. Según Fresenius, los riesgos derivados del uso “off label” no deberían influir en la decisión de suspensión de una AC.

El TGUE analiza cómo se debe interpretar el concepto “beneficio-riesgo” en función de la literalidad, contexto y objetivo perseguido en la Directiva 2001/83/CE y, concluye que los riesgos relacionados con la utilización off-label del medicamento sí pueden tenerse en cuenta en la valoración del beneficio-riesgo.

Sobre la interpretación literal

El TGUE señala que la Directiva 2001/83/CE define la relación beneficio-riesgo como “la evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento en relación con cualquier riesgo relacionado con la calidad, seguridad y eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública”. Con base en este redactado, el TGUE concluye que este concepto es suficientemente amplio como para permitir

que se tengan en cuenta los riesgos relacionados con la utilización off-label de un medicamento.

Sobre la interpretación contextual

El TGUE se fija en las obligaciones de información que incumben a todos los titulares de la AC de un medicamento establecidas en el artículo 23 de la Directiva 2001/83/CE. Entre estas, se contempla expresamente la obligación de que el titular de una AC comunique a la autoridad nacional competente los “datos sobre el uso del medicamento cuando tal uso no se ajuste a los términos de la [AC]”. Esta obligación de información, señala el TGUE, quedaría desprovista de sentido si la autoridad competente no pudiera tener en cuenta esos datos y extraer consecuencias de los mismos.

Además, el TGUE se fija en el objetivo y el alcance de los datos que se recopilan del sistema de farmacovigilancia regulado en el artículo 101 de la Directiva 2001/83/CE. Este artículo señala expresamente que la información que se recogerá en el sistema de farmacovigilancia se referirá a reacciones adversas provocadas por el uso de un medicamento de acuerdo con los términos de la AC “y por usos al margen de tales términos”. Apoyándose en esta idea, el TGUE concluye que la Directiva 2001/83/CE no contiene ningún precepto que indique los riesgos del uso off-label de un medicamento se deban tener en cuenta a los efectos del sistema de farmacovigilancia, pero no a los efectos de decidir sobre la revocación, suspensión o modificación de una AC.

Finalmente, el TGUE señala que el hecho de que el artículo 116 de la Directiva 2001/83 no contenga ninguna referencia a las «condiciones normales» de uso corrobora la interpretación de la Comisión según la cual el concepto de “riesgos



¿Cómo se debe interpretar el concepto “beneficio-riesgo” de un medicamento?

Pg. 3/3

relacionados con la utilización del medicamento” cubre también los riesgos relacionados con su uso al margen de su AC.

Sobre la interpretación teleológica

Según el TGUE, el artículo 116 de la Directiva 2001/83 se debe interpretar conforme a su objetivo final: la salvaguardia de la salud pública. Para ello, las autoridades competentes han de poder tener en cuenta la información relativa a todos los riesgos para la salud pública que plantea un medicamento, incluidos los relacionados con su utilización off-label.

En este sentido, el TGUE refuerza su interpretación con los trabajos preparatorios de la Directiva 2010/84, por la que se modificó, entre otros, el artículo 116 de la Directiva 2001/83. De ellos se desprende que se la Comisión eliminó el concepto “condiciones normales de utilización” porque “no está definido y podría interpretarse en el sentido de que restringe las medidas reguladoras en caso de un problema grave de salud pública relacionado con una utilización al margen de la AC”.

Conclusión

En vista de lo anterior, el TGUE concluye que de la interpretación literal, contextual y teleológica del artículo 116 de la Directiva 2001/83, se desprende que la Comisión actuó correctamente al evaluar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos conteniendo HEA como principio activo teniendo en cuenta los riesgos que entrañaba el uso off-label de los mismos.

.....