

Jurisprudencia

1 Sobre los medicamentos huérfanos: comentario a la sentencia del Tribunal Supremo de 3 de febrero de 2022

In relation to orphan drugs: commentary on the Supreme Court ruling of February 3, 2022

SILVIA ENRÍQUEZ FERNÁNDEZ

Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia, Departamento de Galénica y Tecnología Alimentaria. Unidad Docente de Historia de la Farmacia, Legislación y Deontología Farmacéutica. Plaza de Ramón y Cajal, s/n. 28040 Madrid, España.

CARLOS DEL CASTILLO- RODRÍGUEZ

Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia, Departamento de Galénica y Tecnología Alimentaria. Unidad Docente de Historia de la Farmacia, Legislación y Deontología Farmacéutica. Plaza de Ramón y Cajal, s/n. 28040 Madrid, España.

ISSN 0210-8461

Revista española de Derecho Administrativo 226
Abril - Junio 2023

Sumario:

- I. Introducción
- II. Concepto de medicamentos huérfanos y enfermedades raras
- III. Marco jurídico especial de los medicamentos huérfanos
- IV. El procedimiento de designación como medicamento huérfano
- V. El procedimiento centralizado de autorización de comercialización y posibilidad de autorización condicional
- VI. Sistema de incentivos: medidas de estímulo de cara a la concesión o mantenimiento de una autorización de comercialización para un medicamento huérfano
- VII. Acuerdo del Consejo de Ministros del 3 de marzo de 2020 objeto de debate en la Sentencia del Tribunal Supremo de 3 de febrero de 2022

1. Debate sobre el primer punto del Acuerdo en la Sentencia del Tribunal Supremo de 3 de febrero de 2022
 2. Debate sobre el segundo punto del Acuerdo en la Sentencia del Tribunal Supremo de 3 de febrero de 2022
- VIII. Posición del Tribunal en la Sentencia del Tribunal Supremo de 3 de febrero de 2022 sobre el acuerdo del Consejo de Ministros del 3 de marzo de 2020
- IX. Conclusiones

RESUMEN: *Existe una parte de la población que se ve afectada por las enfermedades raras, en las que el acceso al medicamento se dificulta para las personas que las sufren. Estas son tratadas por lo general por «medicamentos huérfanos». Para salvaguardar el derecho del acceso a los medicamentos de las personas afectadas, la Unión Europea ha promulgado una normativa que favorece e incentiva el desarrollo de los mismos y establece condiciones ventajosas en la comercialización de estos medicamentos. No obstante, el régimen económico al que se encuentran sometidos se regula por el ordenamiento jurídico en cada Estado miembro. En España, recientemente, se ha publicado el Acuerdo del Consejo de Ministros del 3 de marzo de 2020, que afecta al régimen económico de este tipo de medicamentos, el cuál ha sido objeto de controversia en la Sentencia del Tribunal Supremo de 3 de febrero de 2022. En el presente artículo de investigación se analiza el régimen jurídico de los medicamentos huérfanos y su vinculación con el régimen económico de los mismos.*

ABSTRACT: *There is a part of the population that is affected by rare diseases, in which access to the drug is difficult for people who suffer from them. These are usually treated by "orphan drugs". To safeguard the right of access to medicines of the people affected, the European Union has promulgated a regulation favors and encourages the development of the same and advantageous conditions in the commercialization of these medicines. However, the economic regime to which they are subject is regulated by the legal order in each Member State. In Spain, the Agreement of the Council of Ministers of March 3, 2020, has recently been published, which affects the economic regime of this type of medicines, and which has been the subject of controversy in the Judgment of the Supreme Court of February 3, 2022. This research article analyses the legal regime of orphan drugs and their link with their economic regime.*

PALABRAS CLAVE: *Medicamentos huérfanos - Enfermedades raras - Incentivos - Sentencia - Acuerdo*

KEYWORDS: *Orphan drugs - Rare diseases - Incentives - Sentence - Agreement*

I. INTRODUCCIÓN

Es incuestionable que, en el ordenamiento jurídico nacional, la Constitución Española (en adelante, CE) juega un papel primordial garantizando el derecho a la protección de la salud en su artículo 431). Además, la propia CE establece que es competencia de los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios. Así, el derecho a la salud se hace efectivo, entre otros, a través del acceso al medicamento.

En el ámbito de los medicamentos, la prioridad constitucional de protección de la salud lleva al establecimiento de mecanismos que permitan asegurar el acceso equitativo y asequible de éstos, así como su disponibilidad.

Para ello, entre las garantías y obligaciones generales, la norma básica en la materia, el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios (en adelante, Real Decreto 1/2015), en su artículo 3, establece las medidas para garantizar el abastecimiento y la dispensación de medicamentos. En el apartado tres del mismo, se establece lo siguiente: “el Gobierno, para asegurar el abastecimiento de medicamentos, podrá adoptar medidas especiales en

relación con su fabricación, importación, distribución y dispensación”2).

Si bien es cierto que, existe una parte de la población que se ve afectada por enfermedades raras (poco frecuentes), en las que el acceso al medicamento se dificulta para las personas que las sufren. Estas son tratadas por lo general por “medicamentos huérfanos”. Se entiende por medicamentos huérfanos “aquellos que sean para el diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad poco frecuente que amenace la vida o conlleve una incapacidad crónica”3). Estos van dirigidos a tratar afecciones tan infrecuentes “que los fabricantes no están dispuestos a comercializarlos en condiciones de mercado habituales”4).

Así pues, el problema de este tipo de medicamentos es principalmente económico. El desarrollo de los mismos exige tanto gastos de investigación como de desarrollo5) y, que al ser destinados a una proporción baja de la población, son medicamentos que en principio no presentan ningún interés comercial. Son fármacos que no serían desarrollados por la industria farmacéutica por razones económicas pero que son necesarios y responden a necesidades de salud pública6).

Para salvaguardar el derecho al acceso al medicamento de las personas que sufren las denominadas enfermedades raras, desde la Unión Europea, se ha promulgado el Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (en adelante, Reglamento (CE) n.º 141/2000)7), que en su artículo 9.1 afirma que “podrán beneficiarse de los incentivos económicos adoptados por los Estados miembros para promover la investigación, el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos huérfanos y, en particular, de las medidas de ayuda a la investigación en favor de las pequeñas y medianas empresas previstas en programas marco de investigación y desarrollo tecnológico”8). Estos serán analizados en el apartado VI. Asimismo, se establecen unas condiciones ventajosas en la comercialización de los mismos que se analizarán en el apartado V del presente artículo. No obstante, la regulación por parte de la Unión Europea deja abierta a cada Estado miembro la regulación del régimen económico de los mismos9).

En España, si bien es cierto que el Real Decreto 1/2015 afirma que el Gobierno podrá adoptar las medidas relativas al régimen económico y fiscal de los medicamentos en general, recientemente, se ha publicado el Acuerdo del Consejo de Ministros del 3 de marzo de 2020, que afecta al régimen económico de este tipo de medicamentos y el cuál ha sido objeto de controversia.

En el presente artículo se analiza la Sentencia del Tribunal Supremo de 3 de febrero de 202210). Esta se trata de una interesante sentencia abstracta, es decir, aunque se refiere un caso concreto es válida para cualquier medicamento. En ella se debate el régimen económico al cuál deben estar sometidos los medicamentos huérfanos en España. Para su estudio comenzaremos definiendo el concepto de medicamento huérfano y de enfermedad rara, así como la principal normativa y condiciones para fomentar la comercialización que rodea a estos medicamentos, para posteriormente comentar el Acuerdo del Consejo de Ministros del 3 de marzo de 2020, objeto central de la sentencia.

II. CONCEPTO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS Y ENFERMEDADES RARAS

Se entiende por medicamento huérfano aquel que es imprescindible en el tratamiento de una enfermedad o situación clínica de baja incidencia, es decir, los que se utilizan para tratar enfermedades raras11) (enfermedades huérfanas12))13). Estos medicamentos se llaman así porque, desde el punto de vista económico, a la industria farmacéutica no le interesa elaborar y comercializar productos destinados a un escaso número de pacientes cuyas patologías son muy pocos comunes14). Para solventar este problema, según el artículo 3, apartado tercero del Real Decreto 1/2015, el Gobierno, para asegurar el abastecimiento de medicamentos, podrá adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, importación, distribución y dispensación15).

Para que un determinado medicamento sea declarado medicamento huérfano deberá cumplir las siguientes dos condiciones16):

- a) se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de 5 personas por cada 10.000 en la Comunidad en el momento de presentar la solicitud; o se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la Comunidad Autónoma, de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la Comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria;

- b) que no existe ningún método satisfactorio autorizado, de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padezcan dicha afección.

Para la comprensión de esta definición es preciso profundizar el concepto de “enfermedad rara”. Se entiende por enfermedad rara –en el ámbito de la Unión Europea– aquella que pone en peligro la vida o conlleva una incapacidad crónica, presentando una prevalencia inferior a cinco personas por cada 10.000. Podrá superarse esta cifra –y seguir encuadrándose tal enfermedad dentro de esta calificación– cuando no sea posible para un laboratorio farmacéutico recuperar a través de sus ventas en el territorio nacional los costes de desarrollo y distribución.

Estas enfermedades suelen ser crónicas de origen genético (en un 80% de los casos), que se suelen manifestar en la niñez, aunque hasta casi un 50% de ellas aparecen en la edad adulta, y que afectan a la autonomía personal de quienes las padecen, produciendo una dolorosa carga psico-social para los afectados y sus familiares, origen de problemas educativos, laborales y sociales. Carga que se agrava ante la dificultad de encontrar tratamientos adecuados, ya que aún existe un gran desconocimiento y desinformación sobre ellas dada su complejidad médica y su baja rentabilidad económica, como, por ejemplo, la osteogénesis imperfecta (también llamada enfermedad de los huesos de cristal)¹⁷).

En la actualidad, en España, se contabilizan entre unas 6.000 y 8.000 enfermedades raras con peligro de muerte o invalidez crónica¹⁸); manejándose a nivel europeo la cifra de un enfermo por cada 2.000 habitantes para cada patología¹⁹). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, estas enfermedades podrían afectar al 6-8% de la población²⁰·²¹).

Así pues, de acuerdo con los datos proporcionados por la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), estas enfermedades raras afectan a unos treinta millones de personas en toda la Unión Europea; y, en España, en torno a tres²²).

III. MARCO JURÍDICO ESPECIAL DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

A los medicamentos huérfanos les afectan, en especial, las siguientes normas procedentes del derecho de la Unión Europea:

- el Reglamento (CE) n.º 141/2000, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos²³);
- el Reglamento (CE) n.º 847/2000, de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de “medicamento similar” y “superioridad clínica”²⁴);
- el Reglamento (CE) n.º 726/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos²⁵);
- el Reglamento (CE) n.º 507/2006, de la Comisión, de 29 de marzo de 2006, sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo²⁶);
- la Directiva n.º 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 humano²⁷).

IV. EL PROCEDIMIENTO DE DESIGNACIÓN COMO MEDICAMENTO HUÉRFANO

El Reglamento (CE) n.º 141/2000 crea un procedimiento comunitario “abierto y transparente”²⁸) para designar los medicamentos huérfanos y establece incentivos para la investigación, el desarrollo y la comercialización de estos medicamentos, especialmente mediante la concesión de un derecho de exclusividad comercial de diez años de duración. La Unión Europea adoptó así en el año 2000, casi veinte años después que Estados Unidos, su propio régimen de incentivos al desarrollo de medicamentos huérfanos²⁹).

La Agencia Europea de Medicamentos (en adelante, EMA), posee el Comité de Medicamentos Huérfanos (en adelante, COMP por sus siglas en inglés), el cual se encarga de examinar las solicitudes de las personas o

empresas que busquen la “declaración de medicamento huérfano” para los productos que cumplan con las condiciones desarrolladas anteriormente³⁰).

Además, el COMP también se encarga de aconsejar a la Comisión sobre la elaboración y la aplicación de una política de medicamentos huérfanos para la Unión Europea, asistir a la Comisión en sus contactos internacionales sobre medicamentos huérfanos y en los contactos con los grupos de apoyo a los pacientes, y apoyar a la Comisión en la elaboración de unas directrices detalladas³¹).

Recordemos que, con carácter general, en el plano organizativo, el modelo de agencia se ha consolidado como la forma de organización más adecuada para gobernar el mercado farmacéutico y alimentario³²). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) se conciben como organismos integrados por expertos independientes, donde la razón científico-técnica y la búsqueda del interés general se imponen frente a intereses políticos o económicos; en el marco de un sistema administrativo integral, en red, que acoge a las diferentes agencias nacionales de los Estados Miembros³³).

La designación de un determinado medicamento como “huérfano” conllevará que éste pueda acogerse al régimen especial contemplado al respecto en la normativa comunitaria. Tal y como afirma Bombillar, este régimen, la doctrina lo ha calificado de “*push programmes* y *pull programmes*”, es decir, medidas tendentes, por un lado, a incentivar la inversión en investigación y desarrollo de la industria farmacéutica en este campo y, por otro, a propiciar la rápida puesta en el mercado de los correspondientes medicamentos huérfanos³⁴).

Para obtener la declaración de “medicamento huérfano”, el promotor presentará una solicitud a la Agencia en cualquier fase del desarrollo de su medicamento, aunque siempre antes de la solicitud de autorización previa a la comercialización³⁵), demostrando que cumple con los requisitos establecidos en la normativa comunitaria. El procedimiento consta de tres fases fundamentales: el control preventivo de la EMA, quien comprobará la validez de la solicitud y preparará un informe sucinto, la evaluación del COMP y la decisión final de la Comisión. El medicamento declarado “huérfano” se inscribirá en el correspondiente Registro.

Este procedimiento no está valorando la seguridad o calidad del medicamento en cuestión, si no si el mismo se ajusta a los parámetros que han de cumplir los medicamentos huérfanos, siendo uno de los más cuestionados el relativo a su eficacia con respecto a otros tratamientos ya existentes. En este marco de actuación, donde la Administración dispone, de una amplia capacidad de apreciación, como apunta el propio TJUE en el asunto *Now Pharma c. Comisión* en la cual el Tribunal afirma que: “procede observar, por otra parte, que el procedimiento de declaración de los medicamentos huérfanos es un procedimiento administrativo que implica la realización de evaluaciones científicas complejas respecto de las cuales la Comisión tiene reconocido un amplio margen de apreciación”³⁶). Cabe exigir, más si cabe, un plus de respeto de las garantías reconocidas por el ordenamiento jurídico comunitario en los procedimientos administrativos, exigiendo la cualificación e imparcialidad de todos los expertos involucrados³⁷).

Desde la puesta en marcha del COMP, en el año 2000, éste ha recibido hasta el 31 de diciembre de 2016 un total 2.715 solicitudes de designación de medicamentos huérfanos, evaluando un total de 2.544 y dictaminando una opinión favorable para casi tres de cada cuatro (71,8%)³⁸).

Así, es preciso mencionar que desde el año 2000 (inicio del registro de medicamentos huérfanos en la Unión Europea) hasta el 20 de febrero de 2017, se han autorizado un total de 129 medicamentos huérfanos, de los que 90 mantienen este estatus, aunque 35 de ellos han perdido tal condición por haber transcurrido más de 10 años desde su autorización o por otros motivos. Igualmente, 4 medicamentos huérfanos inicialmente autorizados han sido retirados del mercado.

No se ha establecido ninguna regulación por parte de la Unión Europea sobre el régimen económico al que se encuentran sujetos estos medicamentos³⁹). Este hecho es objeto de debate en la Sentencia de 3 de febrero de 2022, ya que, en España, recientemente, se ha publicado un Acuerdo que sujeta el precio de algunos de los medicamentos huérfanos al régimen de precios fijados tal y como se analiza en el apartado VII.

V. EL PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y POSIBILIDAD DE AUTORIZACIÓN CONDICIONAL

Para la mejor comprensión de la regulación a la que están sometidos los medicamentos huérfanos en la Unión Europea se desarrollará de forma sucinta el proceso de autorización de comercialización de los mismos. Este, de

forma general, se llevará a cabo siguiendo el “procedimiento centralizado”⁴⁰), obligatorio para estos medicamentos desde 2005 de acuerdo con el referido Reglamento (CE) n.º 726/2004⁴¹), siendo la EMA la encargada de coordinar la evaluación científica de la calidad, seguridad y eficacia de estos medicamentos en el marco de este procedimiento comunitario de autorización.

El medicamento se somete a un solo proceso de evaluación, con el consiguiente beneficio para la industria y la sociedad. Esto no sólo ayuda a la creación de un mercado interior de medicamentos, sino que redundará en la protección de la salud pública. De este modo, las solicitudes de comercialización por parte de los promotores de medicamentos huérfanos se presentarán directamente a la EMA, y no a las Administraciones sanitarias nacionales.

El solicitante obtendrá una autorización que le reportará los mismos derechos y obligaciones en cada uno de los Estados miembros de la Unión Europea. El medicamento podrá ser desde entonces comercializado en cualquier punto de la Unión. No obstante, lamentablemente, no por el hecho de contar con dicha autorización centralizada, éste estará disponible al mismo tiempo en las oficinas de farmacia de todos los Estados miembros⁴²); una consecuencia de que las competencias en materia de prestación farmacéutica no se hayan comunitarizado. Los medicamentos huérfanos pueden también acogerse a lo previsto en la norma europea en donde se aborda la autorización condicional de medicamentos⁴³), que permite que, para satisfacer necesidades no cubiertas de los pacientes y en interés de la salud pública, se concedan autorizaciones de comercialización basadas en datos clínicos “menos completos de lo habitual”, en los que no esté plenamente documentada la inocuidad y eficacia del medicamento. Dado que estos medicamentos están dando respuesta a necesidades médicas no cubiertas por el mercado o constituyen un avance terapéutico sustancial respecto a los tratamientos ya existentes, y con el fin de fomentar y posibilitar la pronta llegada de estos medicamentos al mercado (a los pacientes), se acorta el procedimiento de autorización en uno o dos años (en lugar de los diez años que normalmente éstos requerirían para ser comercializados si debieran cumplir con todos los requisitos que el ordenamiento jurídico exige)⁴⁴).

No obstante, y debido a los riesgos que ello supone, se ven sometidas estas autorizaciones a unas obligaciones de farmacovigilancia más intensas de lo habitual⁴⁵); a unas obligaciones específicas y a un seguimiento extraordinario; exigiéndose a sus titulares que completen o comiencen determinados estudios para confirmar que la relación beneficio-riesgo es favorable y despejar así cualquier duda sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento⁴⁶). Estas autorizaciones tendrán un período de validez de un año, con posibilidad de renovación, a solicitar seis meses antes de la fecha de expiración de la autorización. Para garantizar que los medicamentos no se retiren del mercado mientras tanto, la autorización condicional extenderá su validez hasta el mismo día que se pronuncie la Comisión sobre su renovación⁴⁷).

En cualquier caso, lo cierto es que estamos ante una autorización provisional, con un período de validez de un año; y condicional (aunque no se pretende que lo siga siendo indefinidamente), a renovar o no anualmente en función del cumplimiento de los requisitos señalados. Las autorizaciones condicionales se unen a otros procedimientos especiales de autorización ya presentes en el ordenamiento comunitario como la “evaluación acelerada”, que reduce el tiempo de estudio de 210 a 150 días, y que puede acumularse al propio procedimiento que estamos comentando; la autorización concedida “en circunstancias excepcionales”, éstas siempre condicionales, para aquellos casos en los que no concurren algunos de los requisitos previstos por el Derecho comunitario para otorgar una autorización condicional; y el uso compasivo que referiremos más abajo. Obtenida la preceptiva autorización de comercialización, de acuerdo con el referido y pertinente procedimiento centralizado, el titular de la autorización iniciará el proceso de fabricación de este singular producto, esto es, se darán los primeros pasos para posibilitar que este fármaco huérfano se ponga en el mercado, normalmente en los servicios farmacéuticos hospitalarios, a disposición de los pacientes.

En este proceso, cobra un protagonismo especial la figura del Director técnico o persona cualificada⁴⁸) recogido en los artículos 48 y siguientes del Código comunitario sobre medicamentos⁴⁹). Los titulares de las autorizaciones de fabricación deberán disponer de ella de forma permanente y continua. Esta persona tiene la responsabilidad de procurar que cada lote de medicamentos sea fabricado y controlado con arreglo a la legislación en vigor, certificando todo ello en un registro o documento equivalente.

VI. SISTEMA DE INCENTIVOS: MEDIDAS DE ESTÍMULO DE CARA A LA CONCESIÓN O MANTENIMIENTO DE UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN PARA UN MEDICAMENTO HUÉRFANO

Atendiendo a las características de los medicamentos huérfanos *ut supra* desarrolladas, y dado que la comercialización de estos no generaría suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria, tal y como se ha

analizado en los apartados anteriores, la normativa establece un derecho de exclusividad y un sistema de incentivos para los titulares de los medicamentos así declarados con el objetivo de fomentar la inversión de la industria farmacéutica en su investigación, desarrollo y posterior comercialización.

Con el fin de facilitar la concesión o el mantenimiento de dicha autorización, se establece la posibilidad de conceder una exención, al menos parcial, de las tasas debidas por el promotor del medicamento huérfano a la EMA por sus servicios. Además, antes de presentar una solicitud de autorización previa a la comercialización, el promotor de un medicamento huérfano podrá solicitar el dictamen de la EMA sobre los diversos ensayos y pruebas que deban realizarse para demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento; lo que se conoce como asistencia en la elaboración de protocolos.

Además, cuando se conceda una autorización previa a la comercialización para un medicamento huérfano, dicho medicamento se beneficiará de un derecho de exclusividad comercial de diez años. La Unión Europea se abstendrá de aceptar cualquier otra solicitud previa a la comercialización, de conceder una autorización previa a la comercialización o de atender una nueva solicitud de extensión de una autorización previa a la comercialización existente con respecto a un medicamento similar para la misma indicación terapéutica⁵⁰).

Aunque podría pensarse que una patente ya otorgaría a un medicamento una protección comercial adecuada, sin que fuese necesaria, por tanto, esta exclusividad comercial; puede suceder que el medicamento en cuestión no pueda ser objeto de protección a través de patente porque no sea nuevo u original o se trate de una sustancia natural difícil de patentar; o, sencillamente, que su patente hubiera ya finalizado, descubriéndose posteriormente la utilidad del medicamento para tratar indicaciones “huérfanas”. En estos casos, la exclusividad comercial se convierte en algo muy atractivo para el laboratorio farmacéutico⁵¹).

No obstante, dicho período de exclusividad comercial podrá reducirse a seis años, si al finalizar el quinto se demuestra que el medicamento de que se trate ha dejado de cumplir los criterios recogidos en el Reglamento (CE) n.º 141/2000 (por ejemplo, si se demuestra que la rentabilidad del producto es ya suficiente para no justificar el mantenimiento de la exclusividad comercial). Por otra parte, la citada exclusividad no impedirá la comercialización de un segundo medicamento cuando el titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano inicial: dé su consentimiento al segundo solicitante o no pueda suministrar suficiente cantidad de dicho producto; o también cuando el promotor del segundo medicamento pueda demostrar que éste es más seguro, eficaz o clínicamente superior.

VII. ACUERDO DEL CONSEJO DE MINISTROS DEL 3 DE MARZO DE 2020 OBJETO DE DEBATE EN LA SENTENCIA DEL TRIBUNAL SUPREMO DE 3 DE FEBRERO DE 2022

En junio de 2020 se publicó la “Resolución de 2 de junio de 2020, de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se publica el Acuerdo del Consejo de Ministros de 3 de marzo de 2020, por el que se establece el régimen económico de los medicamentos huérfanos, al amparo de la previsión del artículo 3.3 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio⁵²”. En este, se establece por primera vez el régimen económico de los medicamentos huérfanos en España⁵³).

Por un lado, en su primer punto, en general, declara a los medicamentos huérfanos exonerados del sistema de precios de referencia⁵⁴) cuando en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud no exista una alternativa terapéutica, o, en el caso de que exista, el medicamento huérfano aporte un beneficio clínico relevante⁵⁵). La Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud tendrá la potestad para establecer que medicamentos aportan un beneficio clínico relevante⁵⁶). Esta decisión será ratificada en la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos⁵⁷).

Por otro lado, en el punto dos del acuerdo, se establece que se someterá a revisión el precio del medicamento exonerado si se comprueba que es económicamente viable o si existe otro medicamento autorizado que sirva para esta enfermedad, aunque no se incluya en la ficha técnica del mismo.

Este Acuerdo es debatido en la Sentencia objeto de estudio en el presente artículo, tal y como se desarrolla a continuación.

1. DEBATE SOBRE EL PRIMER PUNTO DEL ACUERDO EN LA SENTENCIA DEL TRIBUNAL SUPREMO DE 3 DE FEBRERO DE 2022

El primer punto del Acuerdo se debate por dos motivos. El primero de ellos es que se alega que se condiciona la exoneración del medicamento huérfano del sistema de precios de referencia únicamente cuando “no haya alternativa terapéutica”. Sobre ello demandante alega sobre tal cuestión que “para tratar la dolencia para la que se autorizó el medicamento huérfano puede que en el SNS haya un medicamento que, sin tener la autorización sanitaria, se utilice de facto o fuera de lo previsto en la ficha técnica, esto es, un uso *off-label*”⁵⁸). El uso *off-label*, es “uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada”⁵⁹). En base a ello, se estima una imprecisión en la descripción en el Acuerdo. Es reseñable que esta precisión si se realiza en la exposición de motivos del mismo, en el que se precisa que, se exonerará del sistema de precios de referencia “no haya alternativa terapéutica con la misma indicación autorizada”. Se trata de cuestión formal.

Sobre ello, la Abogacía del Estado sostiene que el Acuerdo habla sólo de “alternativa terapéutica”, luego no hay base para pensar que la comparación se haga con medicamentos que, según las fichas técnicas, no sean exactamente iguales a las del medicamento huérfano.

El segundo motivo por el que se abre el debate del primer punto de esta sentencia es la apreciación de que, en el caso de que exista alternativa terapéutica en el Sistema Nacional de Salud, se exonerará también el medicamento huérfano de su inclusión en el sistema de precios de referencia a no ser que el medicamento en cuestión “aporte un beneficio clínico relevante” y que será la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, ratificado en la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos quien lo acuerde.

En este sentido, la parte demandante considera que, actualmente, un medicamento registrado como huérfano e integrado en la prestación farmacéutica de la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud quedará sujeto al régimen de precios de referencia. Ahora bien, en virtud del Acuerdo objeto de impugnación, quedará exonerado únicamente en el caso de cumplirse las condiciones *ut supra* mencionadas. Sobre ello, la demandante entiende que la exoneración debe estar libre de los condicionantes. Considera que la exoneración debe ser la regla general para garantizar el acceso y la comercialización de este tipo de medicamentos, puesto que, de lo contrario, establecer estos condicionantes infringe el Reglamento (CE) 141/200060).

2. DEBATE SOBRE EL SEGUNDO PUNTO DEL ACUERDO EN LA SENTENCIA DEL TRIBUNAL SUPREMO DE 3 DE FEBRERO DE 2022

El punto dos afirma que, en el caso de que los medicamentos huérfanos sean económicamente viables, se someterán al sistema de precios de referencia.

Así pues, es preciso mencionar que, de acuerdo con el Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios⁶¹), el precio fijado será revisable de oficio o a instancia de parte de acuerdo con lo previsto en los artículos 106 y siguientes de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas⁶²). Así pues, este precio podrá ser modificado cuando lo exijan los cambios en las circunstancias económicas, técnicas, sanitarias o en la valoración de su utilidad terapéutica⁶³).

Además, el Consejo de Ministros, previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, podrá revisar globalmente o fijar las condiciones de revisión periódica de los precios industriales o, en su caso, de los precios de venta al público, para todos o una parte de los medicamentos y productos sanitarios incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

En base a ello la parte demandante afirma que la posibilidad de revisión a la baja del precio infringe el artículo 4.3 del Tratado de la Unión Europea⁶⁴), pues otorga a la Administración la potestad de forzar esa revisión –en los términos que prevé– cuando sólo la Unión Europea puede determinar si la rentabilidad o utilidad terapéutica del medicamento huérfano es suficiente para tener incentivos, así como el momento en que puede y debe realizarse ese análisis, sin que el artículo 8 del Reglamento module el sistema de incentivos por “cambios en las circunstancias económicas, técnicas, sanitarias” que es lo que prevé el punto 2 del Acuerdo.

VIII. POSICIÓN DEL TRIBUNAL EN LA SENTENCIA DEL TRIBUNAL SUPREMO DE 3 DE FEBRERO DE 2022 SOBRE EL ACUERDO DEL CONSEJO DE MINISTROS DEL 3 DE MARZO DE 2020

De lo expuesto *ut supra*, el tribunal impugna el primer punto del Acuerdo por tratarse de un precepto incompleto y al

existir dudas sobre su interpretación. Para garantizar el principio de seguridad jurídica⁶⁵) se afirma que debe definirse cuál será la interpretación exacta de la “falta de alternativa terapéutica”. Por lo tanto, deberá completarse con una frase similar a: “alternativas terapéuticas contempladas en el seno de la prestación farmacéutica, si se trata de medicamentos autorizados y para la misma indicación terapéutica”⁶⁶). De esta forma, quedará perfectamente definido a qué medicamentos se refiere y no cabe lugar a confusión con un medicamento uso *off-label*⁶⁷).

Sobre el segundo motivo que debatía el primer punto del Acuerdo, es preciso mencionar que el Tribunal dicta que no es correcto afirmar que se vulnera el principio de primacía del Derecho de la Unión Europea en base al Reglamento (CE) 141/2000, en el cual se establecen las medidas para incentivar este tipo de medicamentos desarrolladas en el apartado VI, puesto que, como se ha visto a lo largo del texto del presente artículo, éste texto legal carece de regulación para el sistema de precios que deben establecer los Estados miembros sobre los medicamentos huérfanos. Por ello, incluir algunos medicamentos huérfanos en el sistema de precios de referencia⁶⁸) no es contrario al derecho.

En palabras de Ausejo Segura “los precios de referencia son un mecanismo por el que, en función de la oferta de los medicamentos disponibles en un país, el financiador decide cuál es el precio que está dispuesto a pagar por un determinado grupo de productos, considerándolos total o parcialmente intercambiables desde el punto de vista terapéutico”⁶⁹). En la sentencia la parte demandante es un titular de la autorización de comercialización, puesto que, es uno de sus medicamentos el que se incluye dentro del sistema de referencia. En España, estos precios de referencia suelen ser muy bajos, y de ello depende la variabilidad económica del medicamento que da continuidad a su comercialización.

Además, es preciso destacar que el Tribunal Supremo entiende que los medicamentos huérfanos, en general, se encuentran sujetos al sistema de precios de referencia al no existir regulación específica que prevea su régimen económico.

Por último, con respecto al punto dos del acuerdo, el tribunal afirma que se parte de que el artículo 8 del Reglamento (CE) 141/2000 regula únicamente sobre las medida incentivadora, ya descrita en el apartado VI del texto del presente artículo. Es decir, se afirma que la competencia de revisión de precios que se cuestiona no interfiere ni merma la competencia de los órganos de la Unión Europea.

IX. CONCLUSIONES

Las enfermedades raras, y los medicamentos huérfanos en consecuencia, han sido declaradas un sector prioritario de acción en el ámbito de la salud pública desde la Unión Europea. Las personas afectadas tienen, como cualquier otro ciudadano, derecho a acceder a medicamentos cuya calidad, seguridad y eficacia sean equivalentes a las de los medicamentos de que se benefician los demás pacientes.

Para promover la investigación y comercialización de los mismos el Reglamento (CE) 141/2000 establece una serie de medidas incentivadoras para garantizar el acceso a los mismos por parte de las personas que sufren este tipo de enfermedades.

El Acuerdo objeto de debate ha excluido algunos medicamentos huérfanos del sistema de precios de referencia, y ello ha provocado la demanda de un laboratorio. Este ha interpuesto la demanda en tres sentidos. No obstante, únicamente se estima el punto primero en el que se aprecia un margen de discrecionalidad amplio al considerar que con respecto a los medicamentos huérfanos no cabe exoneración cuando en la prestación farmacéutica del SNS no exista alternativa terapéutica. Se debe completar añadiendo la frase: “con la misma indicación autorizada”. Se trata de una cuestión formal, a la cual se debe considerar que ello se encuentra indicado en la exposición de motivos del Acuerdo, el cuál sí que contiene la mencionada frase. Para salvar la incongruencia y preservar la seguridad jurídica, el Tribunal Supremo resuelve modificar el Acuerdo.

Con respecto a la posible vulneración del principio de primacía del derecho de la Unión Europea se considera que la regulación del precio y su régimen no se encuentra previsto en el Reglamento, por lo cual, no se produce. Cada Estado miembro regula las condiciones económicas de comercialización de los medicamentos, por ello, este Acuerdo no es contrario al derecho.

¹ Véase, *BOE* núm. 311, de 29 de diciembre de 1978. Artículo 43.

- 2 Véase, *BOE* núm. 177, de 25 de julio de 2015. Artículo 3.3.
- 3 Véase, *DOCE* núm. 18, de 22 de enero de 2000.
- 4 Véase, Orpha, “El portal sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos”. Sobre los medicamentos huérfanos. [en línea] [Consultado el 3 de mayo de 2022] Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
- 5 De acuerdo con los datos ofrecidos por “Orpha”, “el proceso que va desde el descubrimiento de una nueva molécula a su comercialización es largo (10 años de media), caro (varias decenas de millones de Euros) y muy poco seguro (de 10 moléculas ensayadas, sólo una suele tener un efecto terapéutico). Desarrollar un medicamento dirigido a tratar una enfermedad rara no permite, en general, recuperar el capital invertido para su investigación”. Véase, Orpha, “El portal sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos”. ¿Qué es un medicamento huérfano? [en línea] [Consultado el 3 de mayo de 2022] Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
- 6 Véase, Orpha, “El portal sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos”. Una base de datos en línea para enfermedades raras y medicamentos huérfanos. [en línea] [Consultado el 3 de mayo de 2022] Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
- 7 Sobre la regulación del régimen económico no existe unanimidad en la Unión Europea, es decir, en cada Estado Miembro existe una régimen económico relativo a los precios de los medicamentos.
- 8 Véase, *DOCE* núm. 18, de 22 de enero de 2000.
- 9 Sobre la regulación de los precios de los medicamentos en España y en la Unión Europea, véase, Enríquez Fernández, S. La intervención administrativa sobre los precios de los medicamentos industriales en España y su relevancia en la dispensación de los mismos en las oficinas de farmacia. *An. Real Acad. Farm.* Vol. 88.no 2 (2022) pp. 187-208. DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.02.05>.
- 10 Sentencia 256/2022, de 3 de febrero de 2022. ECLI:ES:TS:2022:256.
- 11 Véase, Bombillar Saénz, F. M. (2010). Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea. Tesis Doctoral. Granada, Universidad de Granada, Facultad de Derecho; F. M. Bombillar Saénz, (2010). “The “Compassionate Exemption in Spain: Not Asking for Compassion. *Opinio Juris in Comparatione*”, Pisa, 2(1):1-25, Sept 2010. Disponible en: <http://ssrn.com/abstract=1647593> [Fecha de consulta: 1 octubre 2022]; y, R. Barranco Vela, (2010). El estatuto jurídico de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea: El derecho a la salud de los pacientes con enfermedades raras. En: R. Barranco Vela (Dir.) y F. M. Bombillar Saénz (Coord.). *El acceso al medicamento: retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud*. Granada: Comares, 2010. 240 p. ISBN: 978-84-9836-636-5.
- 12 Se consideran enfermedades huérfanas, entre otras, la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), Lupus Eritematoso Sistémico, Miastenia Gravis, Porfiria Cutánea Tarda, o la Fibrosis quística.
- 13 Véase, *DOUE* L018, de 22 de enero del 2000. Reglamento (CE) n.º 141/2000 sobre medicamentos huérfanos. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex%3A32000R0141>. En Estados Unidos y Japón esta definición varía: en Estados Unidos se considera una prevalencia de 7,5 afectados por cada 10.000 personas, mientras que en Japón se considera una prevalencia de 4 afectados por cada 10.000 personas. También cabe mencionar a las enfermedades ultrarraras, que en la UE se considera que son aquellas que afectan a una persona por cada 50.000 habitantes.
- 14 Véase, EUR-Lex. Access to European Union law. Medicamentos para enfermedades poco frecuentes: medicamentos huérfanos. [Consultado el 01/03/2020]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=LEGISSUM%3A121167>.
- 15 A estos mismos efectos se entiende que estas medidas especiales también se podrán adoptar para aquellos medicamentos sin interés comercial, es decir, aquellos de los que exista ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, y que sean necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías.
- 16 Véase, *DOCE* núm. 18, de 22 de enero de 2000. Artículo 3.
- 17 Véase, del Castillo Rodríguez C. y Bombillar Saénz F. M (2014). Los medicamentos huérfanos y el papel de los farmacéuticos. Premio Fundación Pprofesor Nacle Herrera.
- 18 Confróntese, Carbajal Rodríguez, L., & Navarrete Martínez, J. I. (2015). Enfermedades raras. *Acta pediátrica de México*, 36(5), 369-373.
- 19 Bombillar Sáenz, F. M. (2014). Acceso al medicamento y derecho a la protección de la salud: régimen jurídico de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*, 3(3), 123-148.
- 20 Castillo, S. S. (2012). Representación social de las enfermedades raras en la prensa española. *Aposta. Revista de Ciencias Sociales*, (54), 1-31.
- 21 Casanova Sánchez, A. (2019). Plan de Comunicación D'Genes. Campaña sensibilización del Día Mundial de las Enfermedades Raras.
- 22 Véase, Federación Española de Enfermedades Raras. Preguntas frecuentes. ¿Qué es una enfermedad rara o poco frecuente? [en línea] [Consultado el 2 de junio de 2022].
- 23 Véase, *DOCE* núm. 18, de 22 de enero de 2000.
- 24 Véase, *DOCE* núm. 103, de 28 de abril de 2000.
- 25 Véase, *DOCE* núm. 136, de 30 de abril de 2004.
- 26 Véase, *DOUE* núm. L 92/9, de 30 de marzo de 2006.
- 27 Véase, *DOCE* núm. 311/ 67 de 6 de noviembre de 2001.
- 28 Véase, *DOCE* núm. L 018, de 22 de enero de 2000.
- 29 Bombillar Sáenz, F. M. (2014). Acceso al medicamento y derecho a la protección de la salud: régimen jurídico de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*, 3(3), 123-148.

- 30 El Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisa las solicitudes de “*designación de medicamentos huérfanos*” (es decir, los medicamentos se clasifican como desarrollados para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de enfermedades raras). La clasificación de un medicamento como huérfano ofrece una serie de ventajas específicas para su desarrollo. En el siguiente artículo se analizan los conceptos reglamentarios y la legislación de las actividades del COMP. Véase, EUPATI. Comité de Medicamentos Huérfanos. [en línea]. [Consultado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://toolbox.eupati.eu/resources/comites-de-la-ema-comite-de-medicamentos-huerfanos-comp/?lang=es>.
- 31 Véase, DOCE núm. 18, de 22 de enero de 2000.
- 32 La EMA y la EFSA auxilian a la Comisión en la realización de tareas reguladoras, pero sin tener conferidas las mismas, mediante informes de inspección o a través de dictámenes y recomendaciones que constituyen la base técnica y científica de las decisiones de la Comisión; dando lugar a una separación funcional y estructural de la organización encargada de la determinación o evaluación del riesgo con respecto a aquella otra a la que se le asigna su gestión. Sendas agencias facilitan el funcionamiento del mercado interior, aligeran el trabajo de la Comisión y promocionan –a través del trabajo en red que coordinan– una mayor uniformidad entre las políticas nacionales y europeas en el sector farmacéutico y alimentario. Por ello, siguiendo a Vírgala, ambas dos se pueden calificar como agencias “cuasireguladoras” o “pre-decisionarias”, ya que, como hemos apuntado, sus recomendaciones científicas tienen una influencia decisiva, real, de cara a la adopción de la decisión final por la Comisión, quien ratifica sistemáticamente sus recomendaciones. Véase, Vírgala Foruria, E. (2011). *Las agencias reguladoras de la Unión Europea*. Granada: Comares, 2011. 179 p. ISBN: 9788498368949.
- 33 Véase Bombillar Sáenz, F. M. (2013). *Estructura, organización y funciones de la Administración de la Unión Europea en materia de salud pública*. Dos ejemplos: la Agencia Europea de Medicamentos y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. En: Pérez Gálvez, J. F. & Barranco Vela, R. (Dir.). *Derecho y salud en la Unión Europea*. Granada: Comares, 2013. 376 p. ISBN: 9788490450710; Asimismo, véase, Bombillar Sáenz, F. M. (2010). *The “Compassionate Exemption in Spain: Not Asking for Compassion. Opinio Juris in Comparatione”*, Pisa, 2(1):1-25, Sept 2010. Disponible en: <http://ssrn.com/abstract=1647593> [Fecha de consulta: 11 de junio de 2022].
- 34 Véase, Bombillar Sáenz, F. M. (2014). *Acceso al medicamento y derecho a la protección de la salud: régimen jurídico de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea*. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*, 3(3), 123-148.
- 35 El laboratorio farmacéutico podrá solicitar también la designación como medicamento huérfano para un medicamento que se encuentre ya en comercialización, pero que hubiese sido autorizado para una indicación terapéutica diferente; lo que suele ocurrir normalmente.
- 36 Véase, Tribunal de Justicia de la Unión Europea. Caso T-74/08.
- 37 Bombillar Sáenz, F. M. (2011). *El derecho a una buena administración. Acerca de la supuesta falta de cualificación e imparcialidad de los miembros que componen los comités de expertos que auxilian a la Administración en el desempeño de su labor: Comentario a la sentencia del Tribunal de Primera Instancia de las Comunidades Europeas (sala quinta), de 9 septiembre 2010, asunto *Now Pharm AG contra Comisión Europea**. En: Pérez Zafrilla, P., Sarrión Esteve, J. & Benlloch Doménech, C. (Coords.). *Construyendo ciudadanía: teoría y praxis*. Granada: Comares, 2011. 370 p. ISBN: 9788498368505.
- 38 Véase, Feder y Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Enfermedades raras y medicamentos huérfanos: estado de situación en 2018*. [en línea] [Consultado el 22 de mayo de 2022] Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2020/03/2018-Folleto-Enfermedades-Raras.pdf>.
- 39 Sobre la regulación de los precios de los medicamentos en España y en la Unión Europea, véase, Enríquez Fernández, S. *La intervención administrativa sobre los precios de los medicamentos industriales en España y su relevancia en la dispensación de los mismos en las oficinas de farmacia*. *An. Real Acad. Farm.* Vol. 88.no 2 (2022) pp. 187-208. DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.02.05>.
- 40 Véase, entre otros, Bombillar Sáenz, F. M. (2010). *Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea*. Tesis (doctorado). Granada, Universidad de Granada.
- 41 Reglamento (CE) 726/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (DOCE n.º L 136, de 30 de abril de 2004).
- 42 Sobre los medicamentos en la Unión Europea y la comparación de su normativa, véase, Enríquez Fernández, S. *Marco legal comparado de la dispensación de medicamentos en las oficinas de farmacia de los distintos Estados miembros de la Unión Europea*. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.01.04>.
- 43 Reglamento (CE) 507/2006 de la Comisión, de 29 de marzo de 2006, sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo (DOUE n. L 92, de 30 de marzo de 2006).
- 44 Mestre-Ferrándiz, J., Iniesta, M., Traperó-Bertrán, M., Espín, J., & Brosa, M. (2020). *Análisis de la evolución en el acceso a los medicamentos huérfanos en España*. *Gaceta Sanitaria*, 34, 141-149.
- 45 Véase, Doménech Pascual, G. (2009). *El régimen jurídico de la farmacovigilancia*. Cizur Menor (Navarra): Thomson-Aranzadi, 2009, 379 p. ISBN: 9788447031559.
- 46 Los titulares de estas autorizaciones garantizarán una información adecuada a los pacientes y especialistas sobre el medicamento en cuestión, mencionando en el resumen de las características del producto y en el prospecto el carácter de su autorización; llevarán un registro detallado de las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento, con el fin de garantizar la salud pública y la de los concretos pacientes afectados o emitirán informes periódicos en materia de seguridad a las autoridades competentes.
- 47 Moreno Tapia, I. & Sabater, J. (2006). *La autorización condicional de medicamentos en la Unión Europea*. *Cuadernos de Derecho Farmacéutico*, Madrid, (17):21-24, 2006. ISSN: 15795926.
- 48 Valverde López, J. L. (2014). *La especificidad del Estatuto Jurídico del Medicamento*. En Balaguer Callejón, F. & Arana

García, E. (Coords.). Libro homenaje al profesor Rafael Barranco Vela. Cizur Menor (Navarra): Thomson Reuters-Civitas, 2014. 3208 p. ISBN: 9788447049080.

49 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 (*DOUE* n.º 311, de 28 de noviembre de 2001).

50 Chicano Saura, G. (2017). Las enfermedades raras: evolución y situación actual. *Las enfermedades raras: evolución y situación actual*, 279-300.

51 Ficicchia, F. (2007). Malattie rare e farmaci orfani. Profili giuridici. *Contratto e impresa*. Europa, Torino, (1):428-454, 2007. ISSN: 11272872.

52 Recordamos que el artículo 3.3 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, el cuál afirma que “el Gobierno, para asegurar el abastecimiento de medicamentos, podrá adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, importación, distribución y dispensación. En el caso de los ‘medicamentos huérfanos’, según lo dispuesto en el Reglamento (CE) n.º 141/2000, y de los ‘medicamentos sin interés comercial’ el Gobierno podrá adoptar, además de las medidas señaladas, las relativas al régimen económico y fiscal de dichos medicamentos. A estos efectos, así como a los previstos en el artículo 121.1, se entiende por ‘medicamentos sin interés comercial’ aquéllos de los que existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías”.

53 Véase *BOE* núm., 165, de 12 de junio de 2020.

54 El “sistema de precios de referencia” (SPR) tiene como finalidad fijar el precio de referencia o cuantía máxima con la que se financiarán las presentaciones de medicamentos incluidas en los denominados conjuntos de referencia. De este modo, el conjunto de referencia de medicamentos es la unidad básica del SPR y estará formado por dos o más presentaciones de medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica, que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración. En cada conjunto debe existir al menos una presentación de un medicamento genérico o biosimilar, si bien puede ser suficiente que el medicamento o su ingrediente activo principal hubiese sido autorizado con una antelación mínima de 10 años en España o en cualquier otro Estado miembro de la Unión Europea y además exista un medicamento distinto del original y sus licencias.

55 A tenor de lo dictado en la sentencia *Teva Pharma y Teva Pharmaceuticals Europe/EMA y Comisión*, Asunto T-140/12, ECLI: EU: T:2015:41, apartado 65. Del artículo 3, apartado 1, letra b), del Reglamento (CE) n.º 141/2000 y del espíritu que inspira el sistema que este establece, se desprende que los criterios que permiten llegar a la conclusión de la existencia de un beneficio considerable son estrictos (3). Por ejemplo: “una ventaja significativa clínicamente” puede estar basada en: una mejora de la eficacia para toda la población que sufre la afección o para un subgrupo particular de población que no reaccione a los tratamientos existentes; o un mejor perfil de seguridad o una mayor tolerabilidad para toda la población que padezca la afección o para un subgrupo particular. En ambos casos, la alegación debe basarse en la experiencia clínica: “una contribución importante a la atención del paciente” puede estar basada en: la facilidad de la autoadministración, por ejemplo, si el nuevo tratamiento permite tratamiento ambulatorio en vez de tratamiento hospitalario únicamente o si tiene un impacto significativo en la facilidad de uso y reduce la carga de tratamiento; o una mejora significativa del cumplimiento del tratamiento debido a un cambio en la forma farmacéutica (por ejemplo, una formulación de liberación modificada), siempre que existan dificultades documentadas con la forma existente y los datos demuestren mejores resultados clínicos con la nueva forma. Las dificultades deben documentarse en publicaciones revisadas por pares, registros de pacientes o guías terapéuticas. Un mejor resultado clínico podría aportar mayor calidad de vida.

56 Recordamos que la existencia de un beneficio considerable se trata por ejemplo de: “una ventaja significativa clínicamente” puede estar basada en: una mejora de la eficacia para toda la población que sufre la afección o para un subgrupo particular de población que no reaccione a los tratamientos existentes; o un mejor perfil de seguridad o una mayor tolerabilidad para toda la población que padezca la afección o para un subgrupo particular. En ambos casos, la alegación debe basarse en la experiencia clínica: “una contribución importante a la atención del paciente” puede estar basada en: la facilidad de la autoadministración, por ejemplo, si el nuevo tratamiento permite tratamiento ambulatorio en vez de tratamiento hospitalario únicamente o si tiene un impacto significativo en la facilidad de uso y reduce la carga de tratamiento; o una mejora significativa del cumplimiento del tratamiento debido a un cambio en la forma farmacéutica (por ejemplo, una formulación de liberación modificada), siempre que existan dificultades documentadas con la forma existente y los datos demuestren mejores resultados clínicos con la nueva forma. Las dificultades deben documentarse en publicaciones revisadas por pares, registros de pacientes o guías terapéuticas. Un mejor resultado clínico podría aportar mayor calidad de vida.

57 Véase *BOE* núm., 165, de 12 de junio de 2020.

58 Véase la Sentencia del Tribunal Supremo de 3 de febrero de 2022. ECLI:ES:TS:2022:256. Asimismo, véase la Sentencia del Tribunal General (Sala Décima) de 23 de septiembre de 2020.

59 Véase, art. 2.2. *BOE* núm. 174, de 20 de julio de 2009.

60 Véase, *DOCE* núm. 18, de 22 de enero de 2000.

61 Véase, *BOE* núm. 73, de 25 de marzo de 2014.

62 Véase, *BOE* núm. 236, de 2 de octubre de 2015.

63 Véase, García Vidal, A. El nuevo Real Decreto por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. *Análisis Farmacéutico GAP* Abril 2014: 1-5.

64 Véase, *DOCE* núm. C 83/13, de 30 de marzo de 2010. Tratado de la Unión Europea. Según su artículo 4.3 “conforme al principio de cooperación leal, la Unión y los Estados miembros se respetarán y asistirán mutuamente en el cumplimiento de las misiones derivadas de los Tratados. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas generales o particulares apropiadas para asegurar el cumplimiento de las obligaciones derivadas de los Tratados o resultantes de los actos de las instituciones de la Unión. Los Estados miembros ayudarán a la Unión en el cumplimiento de su misión y se abstendrán de toda medida que pueda poner en peligro la consecución de los objetivos de la Unión”.

65 Este principio representa la certeza de que se conoce o puede conocer lo previsto como prohibido, mandado y permitido por el poder público respecto de uno para con los demás y de los demás para con uno. Véase, Muñoz, X. R. A. (2007). Principio de seguridad jurídica y técnica normativa. *Revista de Derecho Administrativo*, (3), 251-268.

66 Sentencia 256/2022, de 3 de febrero de 2022. ECLI:ES:TS:2022:256.

67 Véase, art. 2.2. *BOE* núm. 174, de 20 de julio de 2009. Se trata del uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada.

68 El precio de referencia de cada una de las presentaciones de medicamentos integradas en un conjunto de referencia será el resultado de multiplicar el coste/tratamiento/día menor de las presentaciones en él agrupadas o precio de referencia del conjunto (PRC), por el número de DDD contenidas en cada presentación, conforme a la siguiente fórmula: $PVLRef = PRC \times n.º$ DDD de la presentación. El cálculo se hará teniendo en cuenta todos aquellos medicamentos similares, por lo que todos los precios influirán en la determinación del precio individualizado de cada uno de los fármacos. *Vid.* Cabiedes Miragaya, L., “Nuevas perspectivas sobre el precio de los medicamentos: El caso español” en *Estudios de Economía Aplicada*, V. 31-2, 2013, p. 403.

69 *Vid.* Ausejo Segura, M. “Los nuevos precios de referencia: una oportunidad en la gestión eficiente del medicamento”. *Aten Primaria*. 2005;35(2):64-66.