

Problemática de los medicamentos empleados fuera de la ficha técnica (uso *off-label*): Análisis de sus exigencias, con especial consideración a la obligación de información y consentimiento informado

Problems of off-label use of drugs: Analysis of the requirements, with special consideration to the obligation of information and informed consent

Yolanda Bustos Moreno

Profesora Titular Derecho Civil. Universidad de Alicante

DOI: 10.14679/2031

Sumario / Summary: 1. Estado de la cuestión desde el punto de vista médico. 2. Conceptualización y regulación. 2.1. Ámbito de la práctica clínica v. ensayos clínicos. 2.2. Situación legal en Europa de los usos off-label de medicamentos. 2.3. Regulación en España. 3. Requisitos de acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. 3.1. Autorizaciones previas. 3.2. El carácter excepcional y la ausencia de alternativa terapéutica autorizada. Interpretación jurisprudencial. Criterio del TJUE. 4. Obligaciones del médico responsable del tratamiento. 4.1. La justificación de la necesidad y evaluación positiva de la relación beneficio-riesgo. 4.2. Nivel de evidencia científica exigible. 4.3. La existencia de recomendaciones de uso, guías clínicas y protocolos terapéuticos asistenciales. 4.4. La obligación de farmacovigilancia. 5. Especial consideración a la obligación de información y consentimiento informado. 5.1. La obligación de información. 5.2. Consentimiento informado. 5.2.1. Consideraciones generales. 5.2.2. Personas mayores de edad. La aplicación de la forma verbal v escrita. 5.2.3. El consentimiento de los menores de

edad. Especial referencia a la madurez del menor y la última jurisprudencia sobre la *Gillick competence* en el derecho anglosajón. 6. Bibliografía.

Resumen / Abstract: El médico siempre debe perseguir el mayor beneficio para su paciente, intentando provocar el mínimo perjuicio a la hora de prescribirle un fármaco. Ante dicha tesitura, cuando no existe una alternativa terapéutica autorizada, es relativamente frecuente administrar medicamentos fuera de la ficha técnica (*off-label*) en ciertas especialidades. Bajo tales premisas, el objeto de este trabajo es analizar los requisitos legales, la forma de articular la obligación de información y el consentimiento informado del paciente, situación esta última especialmente compleja en el caso de la emisión por parte del menor de edad.

When prescribing a medication, a physician makes a benefit-risk evaluation based on the drug's potential benefits outweighing the potential risks. Faced with this situation, when there is no authorized therapeutic alternative, it is relatively common to administer drugs *off-label* in certain specialties. The aim of this paper is to analyze the legal requirements, the way to articulate the obligation of information and the informed consent of the patient, a particularly complex situation in the case of minors.

Palabras clave / Keywords:

Medicamentos usados fuera de la ficha técnica, fármacos FFT, uso *off-label*, práctica clínica, obligación de información, consentimiento informado, menor maduro.

Drugs used *off-label*, FFT drugs, *off-label* use, clinical practice, information obligation, informed consent, mature minor, *Gillick competence*.

1. Estado de la cuestión desde el punto de vista médico

Se hace necesario constatar en primer lugar que en la práctica clínica y atención primaria existe el uso de prescribir ciertos fármacos para unas indicaciones terapéuticas que no han sido autorizadas, conocido como uso *off-label* o FFT (fuera de la ficha técnica). Lejos de lo que podría parecer, de antemano, debe significarse que ello no implica una praxis ilegal, prohibida o peligrosa¹, ni supone un uso inadecuado o experimental; reconociéndose

¹ En el Asunto C-179/16 F. Hoffmann-La Roche Ltd y otros contra Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM), planteado ante el TSJUE (sentencia 23-1-2018), según las demandantes en el asunto principal, esta actividad es ilegal en numerosos casos, incluso en la mayor parte de las ocasiones. Otros interesados, como la AGCM, la SOI-AMOI, la Región de Emilia-Romaña y el Gobierno italiano, rebaten esta alegación, Conclusiones del Abogado general Sr. Henrik Saugmandsgaard øe, presentadas el 21-09-2017 ap. 82, p. 14, ECLI:EU:C:2017:714, disponible en <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:62016CC0179&from=EN> (en adelante, Conclusiones del Abogado General Asunto C-179/16 ante el TSJUE). En el debate del Proyecto de Ley para la igualdad real y efectiva de las personas Trans y para la garantía de los derechos de las personas LGTBI se habla de la peligrosidad del bloqueador puberal, en cuanto fármaco *off-label*, (nº. de Expediente 121/000113), Diario de Sesiones del Congreso de los Diputados, Comisiones Núm. 819 12-12-2022, p. 11, disponible en https://www.congreso.es/public_oficiales/L14/CONG/DS/CO/DSCD-14-CO-819.PDF#page=2

además ciertas ventajas a este empleo de los medicamentos², si bien siempre que se realice dentro del marco legal vigente que explicaremos³. No obstante, existen algunas excepciones en las que todavía no existe regulación al respecto, como sería el caso de la prescripción fuera de etiqueta de medicamentos de organismos modificados genéticamente (conocidos como GMO, por sus siglas en inglés), por su carácter más innovador⁴.

Se trata de una respuesta consecuente al principio de búsqueda de beneficiencia del paciente⁵ y queda justificado, como se indica en la Declaración de Helsinki, siempre que a juicio del médico ello conlleve "alguna

² Se citan como beneficios de estos usos, el carácter innovador en la práctica clínica, el acceso a terapias de evidencia emergente y la posibilidad de tratar ciertas condiciones huérfanas, aunque no se haya producido una autorización formal SHAKEEL, S. *et al.*, "Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Obstetricians and Gynecologists Toward Off-Label Medicine Use in Female Reproductive Health Issues". *Front Public Health*. 2022 Mar 24; LENK C, DUTTGE G. "Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective". *Ther Clin Risk Manag*. 2014 Jul 12; pp. 537-46; BLANCO-REINA E., *et al.*, "Assessment of Off-Label Prescribing: Profile, Evidence and Evolution", *Farm Hosp*. 41 (4), 2017, pp. 458-469; STSJ de Galicia (Sala de lo C-A) 20-7-2016, RJCA 2016\833. En concreto, respecto a las ventajas del uso de antidepresivos en población pediátrica, se indica que no se ha asociado con un mayor riesgo de eventos adversos que el uso indicado en la etiqueta, Schröder, C, Dörks, M, Kollhorst, B, *et al.* Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26: 1395-1402. <https://doi.org/10.1002/pds.4289>

³ Como precisa la doctrina, entre otros, Van der ZANDEN, T. *et al.*, "Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework". *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2021, 110: p. 952.; MARTÍ-AROMIR, G., *et al.* "Prescripción de medicamentos bajo condiciones no autorizadas en su ficha técnica en endocrinología pediátrica", (2017) *Rev Esp Endocrinol Pediatr.*, 8, pp. 48-52. 51; AGARWAL V. "Off-label Medication Use: A Double-edged Sword". *Indian J Crit Care Med*. 2021 Aug;25 (8), pp. 845-846.

⁴ El uso no indicado en la etiqueta de medicamentos GMO no está cubierto por la normativa o las pautas de la Unión Europea y se rige por la legislación ambiental nacional de cada Estado miembro. Ampliamente sobre los GMO, puede consultarse: Schagen FH, Hoeben RC, Hospers GA. "Off-label prescription of genetically modified organism medicines in Europe: emerging conflicts of interest?", *Hum Gene Ther*. 2014 Oct;25(10): pp. 893-6.

⁵ DíEZ LÓPEZ *et al.*, describen agudamente el dilema del prescriptor de medicamentos off-label: se puede mover en una zona de grises, ya que debe buscar el mayor beneficio de su paciente (beneficiencia) pero sin entrar en un posible perjuicio o maleficiencia (*primum non nocere*); esto es, el clínico, en ocasiones, tiene que optar entre usar un fármaco con poca experiencia o no legislado, frente al hecho de no hacer o no poder hacer nada, "Uso fuera de ficha clínica de la hormona de crecimiento. Aspectos legislativos y revisión científica de su evidencia. GHRh off-label use. A legal and scientific literature review", *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017 – Volumen 8. Edición 1, pp. 30.

esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento”⁶. La falta de medicamentos aprobados eficaces y seguros por las Agencias nacionales (o europea) de medicamentos para ciertas enfermedades o tratamientos relacionados con la salud, se observa con preocupación en particular para la población pediátrica, y otros grupos vulnerables tales como enfermos UCI o pacientes con patologías poco conocidas⁷. Los datos no dejan impasible rondando del 20% incluso 80 % en ciertas especialidades⁸.

En puridad, esta necesidad médica no satisfecha atiende a razones ajenas al propio facultativo, como los elevados requerimientos legales que se imponen para aprobar fármacos a través de ensayos clínicos, que presuponen una dilación de ciertos años. Además, el coste que supone la investigación de una nueva indicación explica el escaso interés de la compañía farmacéutica en registrarla, ante la escasa rentabilidad que obtendría posteriormente⁹.

⁶ Ap. 37 de la Declaración de Helsinki, disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

⁷ TISHLER y STAATS recogen en su estudio que, en poblaciones pediátricas, las estimaciones sugieren que el 75% de los medicamentos actualmente carecen de datos farmacocinéticos y de seguridad pediátricos apropiados, “Pediatric Drug-Trial Recruitment: Enticement Without Coercion”, *Pediatrics* May 2011; 127 (5): p. 950. Observa AGARWAL que existen muy pocos informes que evalúen el uso no indicado en la etiqueta y las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en las UCI de adultos. Recientemente, la reutilización de medicamentos antiguos debido a la pandemia ha llevado a un aumento en los informes de uso no indicado en la etiqueta y RAM asociadas. La Red Francesa de Farmacovigilancia informó un mayor riesgo de RAM cardíacas asociadas con el uso no autorizado de hidroxiquina, azitromicina y lopinavir-ritonavir en pacientes con COVID-19, *op. cit.*

⁸ Para una consulta detallada de más datos al respecto en pediatría, comparándolos antes y posteriormente a la aprobación del Reglamento UE pediátrico, nos remitimos a Lindell-Osuagwu, L., Hakkarainen, M., Sepponen, K., Vainio, K., Naaranlahti, T. and Kokki, H. (2014), “Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three aediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation”. *J Clin Pharm Ther*, 39: pp. 144-153. Sobre la situación en EE.UU., DÍEZ LÓPEZ et al., *op. cit.*, p. 31-32 afirma que se ha calculado el uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas por la FDA en un 21% de las prescripciones, si bien este porcentaje puede ser más elevado en fármacos como gabapentina (83%), amitriptilina (81%), dexametasona oral (79%). Por su parte en la STSJ de Galicia (Sala de lo C-A) 20-7-2016, RJCA 2016\833, se recogen las cifras que llegan al 50% en áreas como la oncología y al 80% en pediatría, partiendo de los datos aportados por Blanco Reina.

⁹ CARTON, L. et al. explican la aplicación de usos FFT en poblaciones donde la realización de ensayos clínicos que permitan la autorización de comercialización, resulta difícil o poco rentable para las empresas, “Prescriptions hors AMM supervisées de méthyphénidate dans le TDAH de l’adulte [Supervised off-label prescribing of methylphenidate in adult ADHD]”, *Encephale*. 2019 Feb; 45(1): p. 77; BOCETA R, et al. “El consentimiento informado en el menor maduro: comprensión y capacidad de decisión”. *An Pediatr (Barc)*. 2020, p. 2. Respecto a las dificultades para la realización de ensayos clínicos, especialmente,

Aunque resulta cierto, como se ha afirmado, que la solución debería pasar por impulsar una agenda de investigación global de estas situaciones¹⁰, entendemos que la reducción de usos FFT ha de ser resuelta a corto o medio plazo mediante políticas sanitarias efectivas de ámbito nacional, desde el momento que se ha optado simplemente por un sistema de incentivos, recomendaciones y asesoramiento a nivel comunitario¹¹. A este respecto, cabe destacar el sugerente y ambicioso *Repurposing Pilot Project* de STAMP con el apoyo de EMA, al que se refiere el Reglamento (UE) 2022/123 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de enero de 2022, relativo al papel reforzado de la Agencia Europea de Medicamentos (Considerando 12)¹².

con menores de edad, véase BLANCO REINA *et al.*, *op. cit.*, p. 1; STSJCIV 14 5 2018 (RJCA\2018\1044) con relación al art. 16.2 Reglamento UE 726/2004; DÍEZ LÓPEZ *et al. op. cit.*, p.32.

MARTÍN URANGA, A. "Lección 23. Ensayos clínicos", *Manual de Bioderecho*, coord. por P. Nicolás Jiménez, S. Romeo Malanda; C. María Romeo Casabona (dir.), 2022, pp. 620-622; Considerando 5 del Reglamento UE 536/2014 y Preámbulo RD 1015/2009.

¹⁰ KOHL, S. "State of paediatric medicines in the European Union *European*", *Journal of Hospital Pharmacy* 2018; 25, pp. 57-60. También se apunta como idea para impulsar esta necesidad de investigación reglada, la realización de campañas publicitarias públicas a fin de informar sobre la realidad, muchas veces desconocida de los usos off label con menores de edad, y de animar a la participación en ensayos clínicos pediátricos TISHLER y STAATS, *op. cit.*, p. 953.

¹¹ Al respecto, se ha declarado que la Comisión europea no adoptó una estrategia de normas legales rígidas y convincentes, sino un sistema de "incentivos" para orientar a los actores en la dirección deseada, que no parecen haber dado el resultado pretendido, LENK C, DUTTGE G., *op. cit.* Entre los documentos comunitarios publicados al respecto, podemos citar: *European Commission: Better Medicines for Children: From Concept to Reality*. Brussels: European Commission; 2013, disponible en: [ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com\(2013\)443_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com(2013)443_en.pdf). *Accelerating Clinical Trials in the EU: publication of 2022-2026 workplan (30/08/2022)*, disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/accelerating-clinical-trials-eu-publication-2022-2026-workplan>; European Medicines Agency (EMA) *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex 1 – Definitions (Rev 2)* 2013. (EMA/876333/2011 Rev 2*); MARJOLEIN, W. *et al.*, "Study on off-label use of medicinal products in the European Union: report, European Commission", 2019, <https://data.europa.eu/doi/10.2875/464022>; *Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe- EMA/794083/2009*, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf

¹² En concreto, el Considerando 12 del citado Reglamento UE 2022/123 indica la necesidad de un asesoramiento a nivel de la Unión sobre el uso de medicamentos en programas nacionales de uso compasivo o el uso de medicamentos para indicaciones que no estén incluidas en la correspondiente autorización de comercialización en la Unión, para evitar retrasos en la aplicación de los resultados de la investigación y en el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos nuevos o readaptados. A tal efecto, conviene resaltar el valioso trabajo que el *Expert Group of the European Commission on the Safe and Timely Access to Medicines for Patients (STAMP)* ha desarrollado junto a representantes de los Estados Miembros, la *European Medicines Agency (EMA)*, y otras instituciones sin ánimo de lucro. Se trata de la *Proposal for a framework to support not-for-profit organisations*

Aun con todo, debe reconocerse que mientras no se autorice formalmente el uso FFT, en verdad, el facultativo se sitúa en una delicada posición, al asumir la responsabilidad de prescribir la medicación, generalmente con un bajo nivel de evidencia, dado que no se ha llegado a complementar el preceptivo proceso sistemático y estructurado de autorización¹³. Pensemos que nos ubicamos en el plano de la práctica clínica (no en el de la experimentación o investigación), utilizando un fármaco para un determinado paciente con una indicación terapéutica, quizás escasamente avalada por datos científicos. La prescripción del medicamento se realizará en última instancia en función de la experiencia y decisión del facultativo¹⁴.

Ya existen algunos casos judicializados, de los que iremos dando cuenta a lo largo de este trabajo, donde se han debatido ciertos aspectos acerca de la legalidad de esta práctica clínica (y frontera con respecto al marco de los ensayos clínicos), enjuiciados supuestos atentados a la competencia entre usos *on-label* y *off-label*¹⁵. Propiamente nos centraremos en analizar el cumplimiento de los requisitos legales, especialmente, en la trascendente obligación de información facultativa y prestación del consentimiento informado por parte del paciente en supuestos de uso FFT, problemática sobre la que recientemente se ha actualizado el criterio jurisprudencial de la *Gillick competence* de los menores de edad en el marco del derecho anglosajón¹⁶. Dichas cuestiones jurídicas son las que pasamos a abordar, en la medida que hasta el momento, no han sido objeto de un tratamiento desde una perspectiva jurídico-civil.

and academia (institutions and individuals) in drug repurposing https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-10/pharm773_repurposing_annex_en_0.pdf. Para más información al respecto, puede consultarse "Question and Answers on repurposing pilot Project", actualizado a febrero de 2022, disponible en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2021/RepOG-QA-repurposing-pilot_v-feb-2022.pdf

¹³ Como también advierte cierta doctrina, LENK C., DUTTGE G., *op. cit.*; SHAKEEL, S. *et al.*, *op. cit.*, p. 2.

¹⁴ De forma similar, para el derecho anglosajón, GIORDANO, S. & HOLM, S., "Is puberty delaying treatment 'experimental treatment'?", *International Journal of Transgender Health*, (2020) 21:2, p. 115.

¹⁵ STSJCV 14 5 2018 (RJCA\2018\1044); STSJUE 23-1-2018, ECLI:EU:C:2018:25, ap 95 disponible en: <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=198644&pageIndex=0&doclang=ES&mode=req&dir=&occ=first&part=1>. Para una adecuada comprensión del caso allí enjuiciado véanse Conclusiones del Abogado General Asunto C-179/16 ante el TSJUE.

¹⁶ Case AB & CD v Tavistock & Portman NHS Foundation Trust & Ors [2021] EWHC 741 (Fam); Case *Bell and another –v- The Tavistock and Portman NHS Foundation Trust and others*", 1-9-2021, [2021] EWCA Civ 1363, Appeal No. C1/2020/2142, disponible en: *Courts and Tribunals Judiciary*.

2. Conceptualización y regulación

2.1. *Ámbito de la práctica clínica v. ensayos clínicos*

Como ya hemos referido, los usos off-label constituyen en la práctica clínica una forma de innovación en cierta medida. Por lo tanto, no deberían formar parte de la práctica clínica más *habitual*¹⁷. El problema es que la indicación aplicada al paciente no ha cumplido todas las fases de un ensayo clínico, incluso puede que no exista ni siquiera interés por incentivar dicho procedimiento de validación, por las razones aludidas. Así, en función del objetivo perseguido al emplear el fármaco¹⁸, la regulación y el procedimiento de aplicación habrán de ser diferenciados, según que nos encontremos en el plano de la práctica terapéutica o de los ensayos clínicos, en aspectos cruciales como la prestación del consentimiento informado, que más adelante abordaremos¹⁹.

¹⁷ El art. 2.1 m RD 1090/2015 de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, define la «práctica clínica habitual», como aquel tratamiento que suele seguirse para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o problema de salud.

¹⁸ Cabe aclarar que la misma indicación no autorizada puede usarse en la práctica clínica como uso FFT y estar en proceso de investigación. En este segundo supuesto, el art. 2 k del 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 los medicamentos y productos sanitarios (en adelante, RDL 1/2015) define *medicamento en investigación* como la “forma farmacéutica de un principio activo o placebo, que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado”. Véase también el art. 8.2 RDL 1/2015. Igualmente, la utilización de un medicamento para uso compasivo puede estar siendo objeto a la vez de investigación, arts. 24.3 RDL 1/2015), tipología que explicaremos *infra*.

¹⁹ La normativa básica aplicable a los ensayos clínicos está conformada por el Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE y por el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos (en adelante, RD 1090/2015). El art. 1.3. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (en adelante, LIB) declara que: “La investigación biomédica a la que se refiere esta Ley incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica”. Véase también el art. 24 LIB. Sobre la diferencia entre los estudios observacionales (limitados a la práctica clínica habitual), con relación a los ensayos clínicos post-autorización y los nuevos ensayos de bajo nivel de intervención (ámbito de la experimentación), nos remitimos a lo tratado por VIEITO VILLAR, M. y VIEITO VILLAR, M., “Responsabilidad del investigador en los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención bajo el nuevo reglamento europeo

Ambas esferas (clínica v. investigadora) deben quedar claramente separadas. Es por ello que el art. 1.2 Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (en adelante, RD 1015/2009) afirma que: “queda excluido del ámbito de aplicación de este Real Decreto la utilización de un medicamento cuando su objetivo sea la investigación. Dicha práctica deberá considerarse como un ensayo clínico y seguir la normativa al respecto”²⁰. Una vez que en la asistencia sanitaria se prescribe mediante usos FFT (por esa razón calificada como especial normativamente), en el terreno de los principios, la prioridad es beneficiar terapéuticamente a un paciente, en tanto que en el ámbito de los ensayos clínicos se proyecta en la traslación a un grupo de personas. En este segundo ámbito, el objetivo es investigar acerca de un posible beneficio potencial futuro, y por ello no se dirige directamente a mejorar el tratamiento individual de los pacientes participantes, pese a que en ocasiones los mismos puedan incurrir en el denominado “error terapéutico”²¹.

2.2. Situación legal en Europa de los usos off-label de medicamentos

En la práctica clínica y atención primaria, la regla imperativa que rige es la utilización de los medicamentos conforme a las indicaciones para las que se ha autorizado por la Agencia correspondiente ya se trate de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (en adelante, AEMPS) o de la Agencia Europea del Medicamento (en adelante EMA); momento a partir del cual pueden ser comercializados bajo esas condiciones²². El derecho far-

536/2014”, *Actualidad jurídica iberoamericana*, N.3, 2015, pp. 499; VIEITO VILLAR, M. et al., El consentimiento por ‘medios simplificados’ en la nueva reglamentación europea de ensayos clínicos, *Actualidad del derecho sanitario*, N.º. 217, 2014, pp. 581-585; CASELLS BONACHO, J.L. *Protección jurídico-civil de los sujetos del ensayo clínico con medicamentos: mecanismos resarcitorios*, tesis inédita; SAP Navarra 20-9-2005, AC\2005\1838.

²⁰ Más ampliamente sobre esta diferenciación, STSJ de Galicia (Sala de lo C-A) 20-7-2016, RJCA 2016\833, RAMIRO AVILÉS, M.A. “El uso de medicamentos en indicaciones diferentes a las autorizadas”, *Menores e identidad de género. Aspectos sanitarios, jurídicos y bioéticos*, coord. Bartolomé Tutor, A., 2017, Madrid, Sepin, pp. 56-57, 66-70.

²¹ Sobre el concepto de “error terapéutico”, nos remitimos a la siguiente bibliografía: APPELBAUM, P. S., et al. “Twenty-five years of therapeutic misconception.” *The Hastings Center Report*, vol. 38, no. 2, Mar.-Apr. 2008, pp. 5 y ss. WISGALLA A, HASFORD J. “Four reasons why too many informed consents to clinical research are invalid: a critical analysis of current practices”, *BMJ Open*. 2022 Mar 4;12(3):e050543. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050543; Kimmelman, Jonathan. “The therapeutic misconception at 25: treatment, research, and confusión”, *The Hastings Center report*. 2007. 37 (6) pp. 36-42. doi: 10.1353/hcr.2007.0092

²² A los efectos de consultar el enfoque uniforme para la regulación de los medicamentos en toda la Unión Europea, véase “El sistema europeo de regulación de medicamentos Un

macéutico europeo regula solo el procedimiento para la comercialización con autorización en el seno UE²³, pero no el modo de utilización en la práctica²⁴.

No obstante, como hemos justificado, la situación fáctica de emplear dichos medicamentos ya autorizados, pero en indicaciones diferentes, ha obligado a los países europeos a regular la forma en que la prescripción en cuestión puede ser realizada legalmente por parte de los facultativos, observándose que no se ha llevado a cabo de forma armonizada²⁵. Así, mientras unos países (caso de España) han optado por legislar al respecto, en otros se emplean la fórmula de *good practice guidelines* (Reino Unido) y/o la vía

enfoque uniforme para la regulación de los medicamentos en toda la Unión Europea”, EMA/716925/2016, disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_es.pdf. Con respecto a España, en los arts. 9 y ss. RDL 1/2015 se regula el procedimiento de autorización de un medicamento.

²³ Para el derecho español, en virtud de la disposición final cuarta de la Ley 10/2013, de 24 de julio, se autorizó a elaborar un texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Se trata del RDL 1/2015 ya mencionado.

²⁴ La EMA aporta la siguiente definición de esta práctica clínica: *Situaciones en las que un medicamento se usa intencionalmente para un propósito médico que no está de acuerdo con la información del producto autorizado. El uso fuera de etiqueta incluye el uso en categorías de edad pediátrica no autorizadas. Salvo que se solicite específicamente, no incluye el uso fuera de la UE en una indicación autorizada en ese territorio que no esté autorizada en la UE, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I – Definitions (Rev 2) 2013. (EMA/876333/2011 Rev 2*)*. Respecto a la forma de abordar esta problemática por otras Agencias estatales, como la FDA (Food and Drug Administration), véase Van der ZANDEN, T. et al. *op. cit.*

²⁵ En la sexta reunión de STAMP, que como ya hemos recogido es el grupo de trabajo creado en la Comisión Europea para mejorar el acceso temprano y seguro a los medicamentos en Europa, se llegó a la conclusión de que la armonización era una de las tareas pendientes de los países europeos, puesto que 10 de los 21 Estados consultados disponían de procedimientos regulatorios propios para el uso de fármacos fuera de las condiciones de comercialización aprobadas, cuyo resumen puede consultarse en Rueda, Ángela, “Uso ‘off-label’: 10 de 21 países de la UE tienen procedimientos propios – Gaceta Médica (gacetamedica.com), 21 de abril de 2017. Para consultar más ampliamente la regulación en otros países, véase Aronson JK, Ferner RE. “Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology”, *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;83(12), pp. 2615-2625. doi: 10.1111/bcp.13394; MALE, C., et. al. “Evidenzbasierte Off-label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen”, *Monatsschr Kinderheilkd* 170, 207–216 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00112-022-01418-7>; LENK C, DUTTGE G., *op. cit.* En particular, en el Reino Unido, se siguen guías de buena práctica (<https://www.gov.uk/drug-safety-update/off-label-or-unlicensed-use-of-medicines-prescribers-responsibilities#consent>); así como ciertos documentos de interés sobre determinados fármacos off-label disponibles en la web del National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/search?q=off-label>

del reembolso a través de sus sistemas de seguridad social²⁶, como en Italia o bien previendo recomendaciones temporales de uso (Francia)²⁷. Si bien, estos marcos no han resultado pacíficos en muchos Estados, donde se han suscitado controversias judiciales acerca de la legalidad, en particular a la vista del Derecho de la Unión, con relación a las diferentes normativas internas²⁸.

2.3. Regulación en España

Por lo que respecta a nuestro ordenamiento jurídico, a nivel estatal, la regulación se establece puntualmente en el art. 87.5 RDL 1/2015 en cuanto al control hospitalario, el cual debería, además, ser objeto de desarrollo vía autonómica²⁹. Más ampliamente de forma reglamentaria, el régimen jurídico principal se contempla en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (en adelante, RD 1015/2009), determinando su art. 2.2 que el “uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas” se refiere a las condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada, que hemos abreviado como usos *off-label* o FFT. Debe precisarse que hasta la aprobación del RD 1015/2009, esta tipología estaba sujeta al régimen establecido para el uso compasivo de medicamentos en investigación (todavía

²⁶ Se considera que los Estados miembros siguen siendo competentes, en principio, para decidir sobre la admisión del reembolso por los sistemas de seguridad social de un medicamento utilizado *off-label*. Véanse los art. 1, párrafo segundo del Reglamento UE n.º 726/2004; art. 4, apartado 3, de la Directiva 2001/83, y la sentencia de 22-4-2010, *Association of the British Pharmaceutical Industry* (C-62/09, EU:C:2010:219), apartado 36. No obstante, la competencia de los Estados miembros para organizar sus sistemas de seguridad social debe ejercerse en el respeto del Derecho de la Unión (véase la sentencia de 2-4-2009, *A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite* y otros, C-352/07 a C-356/07, C-365/07 a C-367/07 y C-400/07, EU:C:2009:217, apartado 20 y jurisprudencia citada), citadas en las Conclusiones del Abogado General Asunto C-179/16 ante el TSJUE, ap. 48, nota 14.

²⁷ Como se describe en MARJOLEIN, W. et al., *op. cit.*, pp. 59 y ss.

²⁸ En particular, las sentencias del Conseil d'État (Consejo de Estado, Francia) (Salas Reunidas 1.ª y 6.ª), n.º 392459, de 24 de febrero de 2017 (FR:CECHR:2017:392459.20170224) [relativas a la legalidad de la recomendación temporal de uso del Avastin para el tratamiento de la DMS] y de la Corte costituzionale (Tribunal Constitucional, Italia), n.º 151/2014, de 29 de mayo de 2014 [relativa a la legalidad de disposiciones relativas a la posibilidad de reembolsar medicamentos prescritos *off-label*]. Conclusiones del Abogado General Asunto C-179/16 ante el TSJUE, ap. 47 y 48.

²⁹ Inicialmente, regulado en el art. 24.3 Ley 29/2006, de 26 de julio, refundida a través del RDL 1/2015. Actualmente, los arts. 24.5 y 87.5 RDL 1/2015 contienen dos normas a las que nos referiremos más adelante. Véase también la disp. Derogatoria única RDL 1/2015.

no autorizados), y por ello pasando a quedar diferenciado de los usos FFT (arts. 1.a), 2.1 y capítulo II RD 1015/2009)³⁰.

3. Requisitos de acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas

3.1. Autorizaciones previas

En primer lugar, cabe anotar que el uso FFT implica que el propio *medicamento ya esté previamente autorizado* para su comercialización, conforme a lo establecido en su ficha técnica. La normativa actual ha suprimido la necesidad de autorización previa del empleo del fármaco en condiciones diferentes a las autorizadas en España por parte de la AEMPS³¹, organismo a la que sí se le asigna la función de elaborar recomendaciones de uso FFT, tal y como desarrollaremos (art. 13.2 y 3 y 14.a. RD 1015/2009)³². Sin

³⁰ El art. 2.1. RD 1015/2009 define el *uso compasivo de medicamentos en investigación*: “utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos”. Una tercera categoría conforma la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: *el acceso de medicamentos no autorizados en España*, siempre que estén legalmente comercializados en otros Estados (arts. 1.c) y capítulo IV del RD 1015/2009. Con relación al uso compasivo de medicamentos en investigación y el acceso a medicamentos no autorizados en España, se aplica también el art. 24, incisos 3,4,5 y 6 RDL 1/2015.

³¹ A diferencia de la situación previa al RD 1015/2009, donde se requería una “autorización caso por caso”, como nos recuerda el Preámbulo de dicha Norma reglamentaria. No resultaba viable atender a “treinta mil solicitudes anuales”, según se recoge en la STS 15-2-2011 con objeto de la impugnación realizada al art. 13.1 RD 1015/2009 precisamente por eliminar dicho requisito de autorización previa. La parte demandante hacía referencia a los riesgos de la *desprotocolización* del uso fuera de indicación o uso “off label” y la supuesta pérdida de garantías, al omitirla, dejando a la libre decisión del médico responsable la decisión de tratar con fármacos fuera de indicación autorizada a un paciente, STS 15-2-2011. Sin embargo, la postura al efecto de la Abogacía del Estado fue totalmente contraria. En particular, alegó que: “El establecimiento de una autorización por parte de la agencia reguladora de medicamentos, previa a cada uno de los usos de un medicamento fuera de la indicación explícitamente recogida en su ficha técnica constituiría una intervención desproporcionada y anómala en el entorno de la UE (ningún país de la UE tiene semejante procedimiento). la AEMPS, para la autorización de estos usos, no podía realizar una auténtica evaluación independiente y descansaba fundamentalmente en el criterio del médico prescriptor”.

³² En esto se diferencia de las otras situaciones especiales: los usos compasivos (el medicamento en sí está todavía en fase de investigación clínica y por lo tanto no ha sido todavía autorizado en España), pero la Agencia debe autorizarlo para usarlo en un paciente

embargo, ante el riesgo de la “supuesta pérdida de garantías” y de que estas decisiones descansen únicamente en la libre decisión del médico prescriptor, en la actualidad, se establece un control obligado por medio de los centros hospitalarios³³. Efectivamente, el art. 87.5 RDL 1/2015 adiciona un requisito a los previstos en el art. 13 RD 1015/2009 al disponer que, “en todo caso, la *prescripción* de un medicamento para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica deberá *ser autorizada, previamente*, por la comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente en cada comunidad autónoma” (la cursiva es nuestra)³⁴.

3.2. *El carácter excepcional y la ausencia de alternativa terapéutica autorizada. Interpretación jurisprudencial. Criterio del TJUE*

El art. 24.3 segundo párrafo RDL 1/2015 y el art. 13.1 RD 2009 exigen que la prescripción tenga carácter *excepcional*, atributo que ha sido objeto de interpretación judicial ante la posible amplitud de acepciones en este contexto³⁵. Debe significarse que este requisito, en general, se puede (y así suele ocurrir) confundir con la frecuencia de utilización de una terapia³⁶. Aun con todo, cuando en la práctica clínica exista un medicamento que sea usado en condiciones FFT para una pluralidad de casos, no debe considerarse que ello suponga una aminoración del valor de tal exigencia, pues como

que no forma parte de un ensayo clínico por padecer una situación crítica y no poder ser tratado satisfactoriamente con un medicamento autorizado, arts. 7 a 10 RD 1015/2009. Además del caso de los medicamentos no autorizados en España.

³³ Como alegó la parte demandante en la STS 15-2-2011 ya mencionada en la nota 31. En contra de esta previsión, se alega que limita la libertad de prescripción del médico responsable del tratamiento que no solo parece contradictoria con el RD 1015/2009, sino incluso con el derecho constitucional a la salud del paciente, AA.VV., “Utilización de medicamentos no autorizados o en situaciones especiales”, BIB 2017\43482, *Grandes Tratados. Tratado de derecho farmacéutico*. BIB 2017\1333, Aranzadi, enero 2017.

³⁴ Como acertadamente recuerda la STSCV 14-5-2018. Entre las Normas autonómicas existentes para regular este procedimiento de control a nivel hospitalario, podemos citar la Orden 2/2021, de 27 de septiembre, de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública, por la que se desarrolla el Programa de optimización e integración terapéutica de la Comunitat Valenciana (en adelante, Orden 2/2021 de la CV). Con relación a la normativa autonómica murciana, “Utilización de Medicamentos en Situaciones Especiales en el Servicio Murciano de Salud, Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica, CRFT/DOC/MSE/1.0/112019, en adelante CRFT/DOC/MSE/1.0/112019.

³⁵ Art. 24.3. segundo párrafo RDL 1/2015: “La persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad establecerá las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, que en todo caso tendrá carácter excepcional”.

³⁶ Como ha declarado el STSJCV 14-5-2018 RJCA\2018\1044. En la misma línea, MARTÍ-AROMIR, G., *et. al., op. cit.*

acertadamente se ha afirmado en la STS 15-2-2011³⁷, el uso fuera de la indicación autorizada no deja de ser excepcional, por el hecho que se repita en varios pacientes, o porque globalmente existan decenas de miles de casos individuales, como también puntualiza la STSJ de Galicia (Sala de lo C-A) 20-7-2016³⁸.

Propiamente, entendemos que este requisito debe significar que el uso FFT de un medicamento excluye la regla general que determina que, solo se deben prescribir fármacos conforme a las indicaciones terapéuticas autorizadas. El motivo al utilizar un medicamento en un uso off-label es que no existan alternativas terapéuticas, o las existentes hayan terminado resultando ineficaces³⁹, pues progresivamente se agotan todas las posibilidades de tratamiento convencional para el paciente, lo que está ocurriendo particularmente en el ámbito de la oncología, afirma la STSJ Galicia. También puede suceder que, tras la implantación generalizada de un fármaco en uso off-label, se pase a cuestionar su bondad, siendo objeto de revisión por parte de ciertas autoridades médicas nacionales, como es el caso actual de los bloqueadores puberales⁴⁰.

Incluso cabría sostener que, aun en presencia de una alternativa indicada para el mismo tratamiento existente ya en un fármaco autorizado, el empleo FFT de otro medicamento pudiera quedar justificado atendiendo a razones presupuestarias, claro está, de uso racional de los medicamentos (al amparo de los arts. 83 y 87.5 RDL 1/2015)⁴¹, siempre que se cumplieran el resto de

³⁷ Los conceptos de "compassionate use", "off label use" y medicamentos extranjeros son generales en todos los países europeos y no suponen dejar sin efecto la norma general sino dar solución a unos casos excepcionales, de pacientes en situación crítica, que pueden beneficiarse de acceder a medicamentos todavía en investigación o en condiciones distintas de las habituales o no autorizadas en España, se declara en la citada STS 15-2-2011.

³⁸ RJCA 2016\833.

³⁹ Véase el caso de Layla Ru, donde el tratamiento convencional había fallado, aunque se podía haber elegido no recibir tratamiento alguno, como afirman COCKBURN, T y FAY, M., con objeto del comentario de este caso, "Consent to innovative treatment", *Law, Innovation and Technology*, 2019, 11:1, p. 11.

⁴⁰ Problemática a la que nos referiremos más adelante. En el supuesto de medicamentos ya aprobados, siempre queda abierta la posibilidad de denegación o revocación de la autorización de un medicamento si se comprueba que no es "eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece", art. 10.1.c), 22.1.c). RDL 1/2015, véase ep. 4.2., nota 60.

⁴¹ En el mismo sentido, se ha puntualizando que, *a priori*, parece que tan sólo afecta a los médicos del SNS. Por su parte, el art. 13.2 establece la posibilidad de que la Agencia elabore recomendaciones de uso, entre otros motivos, "cuando el uso del medicamento en estas condiciones suponga un impacto asistencial relevante". El *impacto asistencial relevante* parece referirse a la necesidad de tener en cuenta no sólo la eficacia terapéutica

presupuestos legales que legitiman el uso off-label⁴². Incluso cabría sostener que la negación del fármaco FFT, podría privar al paciente de su derecho de opción clínico propio del caso (que le otorga el art. 2.3⁴³ y el 8.1 LAP, con refrendo constitucional⁴⁴), en virtud del cual se le permite la elección, entre las posibilidades que el prescriptor le ofrece como medicamento en su uso autorizado, pero más costoso (aunque lo pueda sufragar la Seguridad Social), frente al uso off-label con similar grado de evidencia científica y mejor relación coste-efectividad.

A este resultado se ha llegado en Italia, tras la sentencia 151/2014 de la Corte costituzionale, 19-5-2014, que provocó la reforma de la legislación *ad hoc* (Ley 16-5-2014, n. 79)⁴⁵, en Francia, con relación a la recomendación

demostrada del medicamento, sino también las necesidades específicas de ciertos colectivos, el valor social del producto y su beneficio clínico incremental, teniendo en cuenta la relación coste-efectividad, AA.VV., "Utilización de medicamentos no autorizados o en situaciones especiales", *op. cit.*, p. 16. En la misma línea, véase también el art. 6 de la Orden 2/2021 de la CV. En contra, STSJ de Galicia (Sala de lo C-A) 20-7-2016, RJCA 2016\833: "En cualquier caso, el uso ha de ser excepcional, lo que excluye que se pueda prescribir de modo sistemático e indiscriminado habiendo alternativa, como pretende algún Servicio autonómico de Salud por razones económicas". Más específicamente, como *ratio decidendi*, tampoco se admitió el argumento del impacto presupuestario en las SSTSJCV de 14-5-2018 (RJCA\2018\1044) y 30-5-2018, anulando una Resolución del Consell (Acuerdo 13-6-2014 de la Generalitat Valenciana) que recomendaba el uso on-label de un medicamento y el off-label de otro fármaco (éste aduciendo razones de carácter económico), con motivo de la interpretación del requisito exigible de "ausencia de alternativa terapéutica autorizada" contemplada en el art. 13.1 RD 1015/2009.

⁴² Como se recoge en el NICE, no se debe considerar que los ESUOM (es decir, los fármacos FFT) promuevan el uso de medicamentos sin licencia únicamente por razones económicas <https://www.nice.org.uk/process/pmg14/chapter/introduction#introduction-to-integrated-process-statement>

⁴³ Art. 3 LAP define "libre elección", entre otras, como la facultad del paciente de optar, libre y voluntariamente, entre dos o más alternativas asistenciales.

⁴⁴ En la STS 11-5-2001 se declara el "apoyo en la misma Constitución Española, en la exaltación de la dignidad de la persona que se consagra en su artículo 10,1, pero sobre todo, en la libertad, de que se ocupan el art. 1,1 reconociendo la autonomía del individuo para elegir entre las diversas opciones vitales que se presenten de acuerdo con sus propios intereses y preferencias –Sentencia del Tribunal Constitucional 132/1989, de 18 de junio (RTC 1989, 132) - en el artículo 9,2, en el 10,1 y además en los Pactos Internacionales". Véase también sobre esta cuestión a MORELL JIMÉNEZ, M.I., *op. cit.*, p. 41 y la STS 28-3-2011, RJ 2011/37.

⁴⁵ Estos invocan, en particular, la sentencia n.º 151/2014 de la Corte costituzionale (Tribunal Constitucional), de 19 de mayo de 2014. Dicho órgano jurisdiccional interpretó en dicha sentencia el artículo 1, apartado 4, del Decreto-ley n.º 536, de 21 de octubre de 1996, convalidado mediante la Ley n.º 648, de 23 de diciembre de 1996, el cual supedita el reembolso por el SSN de los medicamentos prescritos *off-label* aun requisito de falta de alternativa terapéutica válida, en el sentido de que este requisito se cumple cuando, pese a la existencia de una alternativa terapéutica utilizada, esta no es válida desde el

del mismo fármaco en uso off-label⁴⁶, y más recientemente en el Reino Unido⁴⁷, si bien se trata de una interpretación intensamente debatida, que ha sido finalmente abordada por parte del TSJUE⁴⁸. Dentro de este contexto, el *Consiglio di Stato* italiano planteó una cuestión prejudicial al TSJUE (sentencia 21-11-2018) sobre la aplicación conforme al art. 3.1 de la Directiva 2001/83⁴⁹, declarándose conforme a la misma el uso off-label del medicamento enjuiciado, con independencia de que se tratase de una

punto de vista económico. A raíz de esta sentencia se introdujo una modificación en esta Ley en virtud de la cual se permite el reembolso de medicamentos prescritos *off-label*, en determinadas condiciones, aun en presencia de una alternativa terapéutica autorizada (Decreto-ley n.º 36 de 20 de marzo de 2014, convalidado mediante la Ley n.º 79 de 16 de mayo de 2014). La conformidad de esta modificación con la Directiva 2001/83 es rebatida por Novartis Italia en el asunto pendiente ante el Consiglio di Stato (Consejo de Estado) que dio lugar a la remisión prejudicial en el asunto pendiente C-29/17. En cualquier caso, en la vista, SOI-AMOI puso en duda el carácter imperativo del artículo 3, apartado 2, del Decreto-ley n.º 23, de 17 de febrero de 1998, convalidado mediante la Ley n.º 94, de 8 de abril de 1998, «Ley Di Bella» –en virtud del cual un medicamento solo puede prescribirse *off-label* si no existe una alternativa terapéutica autorizada que permita tratar al paciente en cuestión–, cuya inobservancia no se sanciona, información recogida de Conclusiones del Abogado General Asunto C-179/16 ante el TSJUE, ap. 41.

⁴⁶ Agencia Nacional francesa, decisión 24-6-2015 avalada por las sentencias del Conseil d'État (Consejo de Estado, Francia) (Salas Reunidas 1.ª y 6.ª), n.º 392459, de 24 de febrero de 2017 (FR:CECHR:2017:392459.20170224) [relativas a la legalidad de la recomendación temporal de uso del Avastin para el tratamiento de la DMS], citadas en las Conclusiones del Abogado General Asunto C-179/16 ante el TSJUE, ap. 49 nota 16.

⁴⁷ La Agencia acepta que cuando lo prescribe y/o lo usa un profesional de la salud, no significa un “unlicensed medicine”, sino que entraría dentro del alcance del uso off-label. Sin embargo, si se comercializara, el producto requeriría una autorización de comercialización nueva o ampliada, o una exención de la necesidad de la misma, Review of MHRA published statements on the supply and use of Avastin (bevacizumab) for intravitreal use, 2019, disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/off-label-or-unlicensed-use-of-medicines-prescribers-responsibilities>.

⁴⁸ En contra, se ha alegado, como hacen en el caso de autos las demandantes en el asunto principal, que las políticas nacionales que autorizan o incluso incentivan la prescripción off-label de medicamentos por razones presupuestarias resultan contrarias a la lógica que subyace al marco normativo del Derecho de la Unión relativo a la comercialización de medicamentos (Forwood, G., y Killick, J., «Promoting the off-label use of medicines: where to draw the line?», *European Journal of Risk Regulation*, n.º 2, 2016, p. 431). Dado que solo los usos previstos por la AC han sido objeto de las pruebas preclínicas y clínicas necesarias para la obtención de la misma, los usos que no hayan sido validados por estas pruebas deberán seguir siendo, cuando menos, excepcionales, remitiéndose al art. 8, apartado 3, letra i), de la Directiva 2001/83, al que hace referencia el artículo 6, apartado 1, del Reglamento n.º 726/2004, argumentos recogidos en las Conclusiones del Abogado General Asunto C-179/16 ante el TSJUE, ap 50.

⁴⁹ Se alega la posible colisión de las leyes nacionales con respecto a los arts. 1.3,2,3,5,6 y 40 de la Directiva 6-11-2001, 2001/83, así como los arts. 3, 25 y 26 del Reglamento 726/2004, 31-3-2004.

prescripción médica destinada a un paciente concreto⁵⁰, o se efectuara, no obstante, en serie, de modo igual y repetido, y por ello, sin tener en cuenta las exigencias específicas del paciente concreto, al ser dispensando el producto al hospital y no al paciente.

4. Obligaciones del médico responsable del tratamiento

4.1. *La justificación de la necesidad y evaluación positiva de la relación beneficio-riesgo*

Como se declara en la Exposición de Motivos del RD 1015/2009, estos usos excepcionales de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas se suscitan dentro de la esfera de la práctica clínica y, por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor. Se trata una praxis en la que el facultativo se está "desviando", con relación a la autorización del medicamento, bien del área de aplicación, grupo de edad previsto o vía de administración del fármaco en cuestión. En síntesis, el art. 19.2.b) RDL 1/2015 indica que la prescripción del medicamento debe realizarse "en condiciones anormales de utilización"⁵¹. De igual forma, el art. 13.1 RD 1015/2009 obliga a que el médico responsable del tratamiento *justifique* convenientemente en la *historia clínica* la necesidad del uso del medicamento "adecuado"⁵².

Bajo este ámbito asistencial, ya se advirtió que la actuación debe estar guiada hacia el objetivo de intentar mejorar la salud de un concreto paciente, y por ello no confiándose a un propósito general de beneficio a la sociedad en su conjunto, que es consustancial al fin investigador⁵³. La libertad profes-

⁵⁰ STSJUE 11-4-2013, Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, apartado 42; STSJUE 16-7-2015, Abcur (C-544/13 y C-545/13, EU:C:2015:481), apartado 64, Conclusiones del Abogado General Asunto C-179/16 ante el TSJUE ap. 72 y 73.

⁵¹ Art. 19.2. Los medicamentos estarán sujetos a prescripción médica cuando "se encuentren en alguno de los siguientes supuestos: a) Puedan presentar un peligro, directa o indirectamente, incluso en condiciones normales de uso, si se utilizan sin control médico. b) Se utilicen frecuentemente, y de forma muy considerable, en condiciones anormales de utilización, y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud".

⁵² Art. 3 LAP: "Historia clínica: el conjunto de documentos que contienen los datos, valoraciones e informaciones de cualquier índole sobre la situación y la evolución clínica de un paciente a lo largo del proceso asistencial".

⁵³ Respecto a la diferencia entre los estudios observacionales y los ensayos clínicos), la SAP Navarra atinadamente declara que "aquí es obligada la distinción entre observarlo que ocurre (uso de un medicamento fuera de ficha técnica) e intervenir para ver lo que ocurre (ensayo clínico). Aunque, como una consecuencia secundaria de ese tratamiento clínico fuera de ficha técnica puedan observarse y estudiarse datos derivados de la aplicación o administración del medicamento, que pueden calificarse de "investigación" o "estudio

sional de prescripción nunca ampararía la realización de ensayos clínicos no autorizados, expresamente proscritos en la ley⁵⁴.

Por lo tanto, implica una actuación consciente (intencionalmente, se refiere la EMA en su definición de off-label) que conlleva, bajo nuestro criterio, un elevado nivel de diligencia a la hora de evaluar positivamente la relación beneficio-riesgo⁵⁵ en la elección del tratamiento adecuado (STS 4-4-2001)⁵⁶, al igual que se exige para iniciar un ensayo clínico⁵⁷. Ciertamente, nos movemos en un ámbito caracterizado por la incertidumbre, tal y como evidenciaremos con un probable bajo nivel de evidencia científica. Indudablemente, ello implicará extremar el cuidado en la prescripción de los fármacos off-label, al requerirse cumplir estrictamente los requisitos y obligaciones aquí analizados.

4.2. Nivel de evidencia científica exigible

Efectivamente, en términos de estricta legalidad, el medicamento FFT no puede afirmarse con rotundidad que sea seguro, al no cumplir las garantías

observacional" en cuanto supongan un avance en el conocimiento científico, pero no es en modo alguno el objeto y finalidad del uso del medicamento en condiciones distintas a las autorizadas, AC\2005\1838. Sobre esta diferenciación, CASELLS BONACHO, J.L. *op. cit.*; RAMIRO AVILÉS, M.A. *op. cit.*, pp. 66-70.

⁵⁴ Art. 1.1.b) y 1.2 RD 1090/2015: "A estos efectos, no tendrá la consideración de ensayo clínico con medicamentos la administración de un medicamento en investigación a pacientes individuales, en el ámbito de la práctica médica y con el único propósito fundamental de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente. En ese supuesto, el uso de medicamentos no autorizados o en condiciones de uso distintas de las autorizadas se regirá por lo dispuesto en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. 2. La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico u otros profesionales sanitarios no ampararán, en ningún caso, la realización de ensayos clínicos no autorizados ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria".

⁵⁵ Respecto a la relación beneficio/riesgo en usos off-label, WISGALLA, A. y HASFORD, J. *op. cit.*, nota 20. El riesgo se define por referencia a las circunstancias en las que podría ocurrir una lesión, la probabilidad de que ocurra una lesión y la extensión o gravedad de la lesión potencial, COCKBURN, T y FAY, M. *op. cit.*, p. 20.

⁵⁶ Como afirmara el Tribunal Supremo en la citada sentencia: "La selección del medicamento adecuado para el tratamiento de una enfermedad supone un juicio clínico que ha de sopesar y valorar riesgos y beneficios en su operatividad (...). En este punto entra la actividad del medicamento y de los efectos adversos que puedan presentarse en un cálculo de probabilidades que casi siempre tiene que ser aproximativo", CENDOJ 28079110012001101555.

⁵⁷ Art. 28.1 a) Reglamento (UE) 536/2014: "Solo podrá llevarse a cabo un ensayo clínico cuando se cumplan todas las condiciones siguientes: a) los beneficios para los sujetos de ensayo o para la salud pública esperados justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles y se supervisa de forma constante el cumplimiento de esta condición".

de seguridad, ni tampoco propiamente de calidad y eficacia que, por el contrario, cuentan los usos autorizados⁵⁸. En efecto, el fármaco *on-label* ha pasado un proceso riguroso de experimentación (todas las fases de los ensayos⁵⁹) antes de comercializarse, realizándose un análisis exhaustivo de la relación beneficio-riesgo, debiéndose constatar además durante toda la vida del medicamento y, en su caso, de posibles modificaciones que pudieran acontecer⁶⁰. Así, cuando se habla de medicamento seguro para ser autorizado se está refiriendo a no producir “en condiciones normales de utilización efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura”, art. 10.1.b y 15.2 RDL 1/2015; lo que se habrá conseguido tras la obtención de un grado de evidencia científica robusta.

Dado que ahora se pretende usar al margen de su ficha técnica⁶¹, y aunque el RD 2009 no lo exija expresamente como requisito esencial, entendemos que las condiciones ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento deberán estar sustentadas en la mejor evidencia disponible, además de haberse cumplimentado el resto de presupuestos ya analizados⁶².

⁵⁸ Las garantías exigibles para la autorización de un medicamento se recogen en el art. 10, 11, 12, y 13 RDL 1/2015. De forma similar se prevé en Francia, al respecto, CARTON, L. et al., *op. cit.*, p. 4.

⁵⁹ Para consulta de dichas fases, véase: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are/types-of-clinical-trials>

⁶⁰ Cabe anotar que un medicamento puede no ser autorizado, o si ya autorizado puede ser suspendida o revocada definitivamente la misma si “basándose en datos de seguridad y/o eficacia el medicamento tenga una relación beneficio/riesgo desfavorable”, arts. 20 a) y 22.1.b) RDL 1/2015. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26498.htm>. Sirva de ejemplo el reciente caso: la autorización de comercialización de las soluciones de hidroxietil-almidón (HEA) se han suspendido en todos los países de la UE (en España con fecha a partir de 15-12-22). La razón ha sido que en el balance beneficio/riesgo de las soluciones de HEA, los riesgos relacionados con su uso han superado los beneficios (ver nota informativa de la AEMPS MUH (FV), 01/2022). La recomendación del Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) fue ratificada por la Comisión Europea: <https://www.aemps.gob.es/informa/soluciones-de-hidroxietil-almidon-suspension-de-comercializacion-en-espana-el-15-de-diciembre/>. A la farmacovigilancia, nos referiremos infra en el ep. 4.4.

⁶¹ En la ficha técnica de un medicamento se exige que ésta contenga, entre otros extremos, las indicaciones terapéuticas para las que el medicamento ha sido autorizado, de acuerdo con los *estudios que avalan su autorización*, art. 15.2 RDL 1/2015.

⁶² Igualmente, Díez López et al., *op. cit.*, p. 30; De este modo, se recoge en la Región murciana a los efectos de conseguir la validación pertinente se exige un informe que justifique convenientemente la necesidad del uso del medicamento, explicando detalladamente los casos estudiados, resultados obtenidos y la bibliografía que aporte evidencia científica sobre el tema, CRFT/DOC/MSE/1.0/112019, pp. 9 y 11. Como acertadamente se ha explicado, aunque cierta opinión mayoritaria defiende que el uso de medicamentos no aprobados solo se justifica cuando está respaldado por un alto nivel de evidencia, incluso en pediatría, los datos que aporta Kohl, muestran que la inclusión

Existen varios sistemas para medir el nivel de evidencia (como el GRADE o BRAVO) que sirven de instrumento en la evaluación por parte de los comités responsables que han de aprobar las solicitudes de medicamentos off label (ex art. 87.5 RDL 20015) o realizar recomendaciones de uso⁶³ y, a mayor abundamiento, servir de consejo para el empleo por parte de los prescriptores individuales⁶⁴.

Cuando el uso off label no esté respaldado por un alto nivel de evidencia (lo que suele ocurrir en pediatría⁶⁵ y en el caso de fármacos nuevos biológicos⁶⁶), en tal caso se debería proceder a impulsar una agenda de investigación, sirviéndose de los mecanismos expuestos al comienzo de este trabajo. Incluso dando un paso más allá, elaborar recomendaciones de *no uso* o llegar a prohibirse. Mediante esta tajante determinación, se ha procedido cuando se ha llegado a la convicción por parte de las autoridades sanitarias

de este requisito previo en las pautas de tratamiento o en los esquemas de reembolso pondría en serio peligro el tratamiento farmacológico de los niños, ya que negar el uso de fármacos no autorizados podría resultar más perjudicial que el riesgo potencialmente mayor de RAM y la falta de eficacia, Kohl S *State of paediatric medicines in the European Union European Journal of Hospital Pharmacy* 2018;25:57-60.

⁶³ GUYATT, G..H. et al. "Going from evidence to recommendations" *BMJ* 2008; 336 :1049 disponible en <https://www.bmj.com/content/336/7652/1049>

⁶⁴ Sobre el marco de decisión "Evaluación de riesgos y beneficios para el uso fuera de etiqueta" (BRAVO) en comparación con la aplicabilidad de la metodología "Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation" (GRADE) véase Van der ZANDEN, T. et al. *op. cit.* Por su parte, BLANCO REINA *et al., op. cit.*, pp. 2-3 en un estudio comparativo realizado entre 2010 y 2015 en un hospital de tercer nivel en España, respecto a la valoración del nivel de evidencia, explica así la metodología seguida: para cada una de las indicaciones clínicas se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed. Posteriormente, la evidencia disponible fue clasificada en distintos niveles en función de los criterios publicados por SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)¹², utilizados también por el NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) para estudios de intervención. Asimismo se aplicaron los niveles de evidencia del CEBM (*Centre for Evidence-based Medicine, Oxford*)¹³, como otro criterio de referencia.

⁶⁵ Teniendo en cuenta que a mayor nivel de evidencia, menos probabilidad de daño. Van der ZANDEN, T. et al. realizan en Holanda un estudio muy detallado y completo (> 750 medicamentos), siguiendo el sistema de puntuación del nivel de evidencia de los registros de la clasificación de Jadad *et al.* DPF, Formulario Pediátrico Holandés. Concluye que en el entorno de cuidados intensivos, el uso de medicamentos no aprobados estuvo respaldado por evidencia de calidad alta a moderada, definida como nivel A1, A2 o B, en el 64% de los casos, en comparación con solo el 34% en pediatría. En pacientes oncológicos adultos, el 61 % de las prescripciones FFT fueron respaldadas por al menos ensayos controlados no aleatorios bien diseñados.

⁶⁶ Para estos fármacos, se recomienda una especial evaluación cuidadosa del balance beneficio/riesgo/coste, BLANCO REINA *et al., op. cit.*.

de un país de la falta evidencia sólida sobre la eficacia y seguridad de un fármaco, y con ello poniendo en riesgo la salud de los pacientes⁶⁷.

4.3. *La existencia de recomendaciones de uso, guías clínicas y protocolos terapéuticos asistenciales*

Sobre la base de las precauciones expuestas, no cabe la menor duda acerca de la conveniencia de que el médico reciba las convenientes pautas sobre la diligencia exigible en los usos off-label. A nuestro entender, el estándar de cuidado a seguir en la práctica FFT, debería de sustentarse a través de directrices o guías clínicas, que pudieran adoptar la forma de recomendaciones o protocolos, y fueran elaborados conforme a datos de eficacia y seguridad disponibles al efecto⁶⁸. Fiel exponente sería el modelo seguido por el Reino Unido a través de la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Off-label or unlicensed use of medicines: prescribers' responsibilities*⁶⁹. Pese a que estas normas técnicas carecen propiamente de juridicidad, en caso de existir, tendrán relevancia para medir el nivel cumplimiento del deber de cuidado por parte el facultativo, a la hora de determinar la posible responsabilidad civil, penal o patrimonial al prescribir un medicamento FFT ante un daño causado al paciente⁷⁰.

⁶⁷ Ha sido el caso de los bloqueadores puberales en varios Estados de EE.UU y en Europa, Reino Unido, Suecia y Finlandia, así como en estado de alerta en Francia, situación a la que nos referiremos al término de este trabajo.

⁶⁸ Respecto a las recomendaciones temporales de uso en Francia, caso de Avantis, véase *Conseil d'État, 1ère - 6ème chambres réunies, 24/02/2017, ECLI:FR:CECHR:2017:392459.20170224*, disponible en: <https://www.legifrance.gouv.fr/ceta/id/CETATEXT000034081845/> Sobre la necesidad de elaborar guías clínicas o directrices, Van der ZANDEN, T. et al. *op. cit.*

⁶⁹ Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/off-label-or-unlicensed-use-of-medicines-prescribers-responsibilities>.

⁷⁰ Como afirma BARRIOS FLORES, el facultativo se encontraría en una posición de defensa más atenuada, "Responsabilidad por uso compasivo y off-label de medicamentos", vol. 24, *Extraordinario XXIII Congreso*, ponencias, Alicante, 2014, p. 47. Por su parte, CASELLS BONACHO afirma que para analizar en el caso concreto, si se cumplió o no diligentemente con sus obligaciones profesionales, esto es, la «*lex artis*» correspondiente, habrá que distinguir en función de que en relación al concreto medicamento existieran o no recomendaciones de la AEMPS o un Protocolo Médico Asistencial en el centro médico donde el facultativo ejerciera sus funciones, "Responsabilidad civil médica en el uso «off label» de medicamentos", *Diario La Ley*, n. 9543, 2019. En esta línea, se afirma que las Guías de Práctica Clínica (GPC) constituyen la mejor opción para mitigar el riesgo de uso farmacéutico irracional y la responsabilidad asociada con el uso no aprobado de medicamentos, MENG M., et al., "Recommendations on Off-Label Drug Use in Pediatric Guidelines". *Front Pharmacol.* 2022 Jun 9. De forma similar, ARONSON, JK. Y FERNER, RE.,

Además, en los usos off label se refuerza el papel de los protocolos terapéuticos asistenciales y de las recomendaciones de uso (o no uso) por parte de la AEMPS, al estar dotados de un respaldo normativo (arts. 13.2 y 3, 14 a RD 2009)⁷¹. En este ámbito, se impone reglamentariamente el *respeto* de los protocolos por parte del médico responsable del tratamiento⁷², así como a “las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación”, que son las que se derivan del RD 618/2007, tal como establecen los arts. 13.1 y 15 c) RD 1015/2009⁷³. Sin embargo, cabe dudar acerca de su carácter vinculante en casos extremos de grave riesgo para la salud donde, a juicio del facultativo, la mejor opción terapéutica no sea el cumplir lo dispuesto en un protocolo *ad hoc*. Dicha interpretación sería defendible en base a la libertad de prescripción recogida en el art. 4 LOPS, donde se afirma el carácter orientativo de los protocolos y guías clínicas y encontraría su fundamento último en el art. 43 CE⁷⁴.

“Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology”, *Br J Clin Pharmacol*, 2017, Dec; 83 (12), pp. 2615-2625.

⁷¹ Respecto a la legalidad del empleo de la rhGH en el ámbito de la práctica clínica terapéutica y no de los ensayos clínicos, donde pese a existir una recomendación de no uso de la AEMPS emitida el 18 de mayo de 2012 (RUV/1/17052012.1), se aclara que no significaba una *prohibición de uso*, véase el informe emitido por la misma Agencia (con fecha de 27-6-2012), en el que se declaraba expresamente que: “Será el médico responsable del tratamiento el que deberá valorar la conveniencia de seguir empleando la rhGH...”, STSJ de Galicia (Sala de lo C-A) 20-7-2016, RJCA 2016\833.

⁷² De este modo, el protocolo terapéutico asistencial de cada centro se convierte en el instrumento que dicta el orden de prioridad de utilización de un medicamento, asegurando que la práctica clínica esté basada en la evidencia, trasladando a un segundo plano la condición de indicación autorizada o no autorizada, *op. cit.*, pp. 15. En la normativa aplicable a los usos FFT en la Región de Murcia, se declara que son vinculantes los protocolos y recomendaciones validados, CRFT/DOC/MSE/1.0/112019. Por su parte, en la obra AA.VV. “Libertad de prescripción médica: responsabilidad, alcance y límites”, Informe del experto, n. 14, Fundación Merck Salud, julio 2016, coord.. Derecho Sanitario Asesores y Fernando Abellán, p. 9 se afirma que, entre los límites a la libertad de prescripción, se encuentran los medicamentos de prescripción médica restringida y los Informes de posicionamiento terapéutico (IPTs) que están regulados por la Disposición adicional tercera de la Ley 10/2013, donde se afirma que “dichos informes tendrán carácter vinculante”. Ello implica que han de aplicarlos todos los servicios de salud de las comunidades, sin que sus guías autonómicas deban contradecirlos. El alcance de los informes abarca aspectos tales como las recomendaciones para utilización de medicamentos off label. Véase también la Orden 2/2021 de la CV, arts. 8.2.b) y 10, de conformidad con los arts. 83.2 y 84.2 RDL 1/2015.

⁷³ AA.VV., “Utilización de medicamentos no autorizados o en situaciones especiales”, *op. cit.*, p. 15. Para explicación resumida de los mismos, nos remitimos a AA.VV., “Utilización de medicamentos no autorizados o en situaciones especiales”, donde se distingue entre las restricciones a la prescripción en relación con la evidencia científica y la garantía de calidad, así como por razones económicas o de sostenibilidad del Sistema Público de Salud, *cit.*, pp. 8-9.

⁷⁴ De forma similar, AA.VV., “Utilización de medicamentos no autorizados o en situaciones especiales”, *op. cit.*, 16-17. En tema de identidad de género, se afirma que,

4.4. La obligación de farmacovigilancia

Al mismo tiempo, hay que considerar que el control de seguridad para un medicamento concreto se ha obtenido conforme a una indicación que es la que finalmente ha sido autorizada. Es por ello que los usos off-label pueden incrementar la incidencia y gravedad de efectos adversos, como ya advirtiera la EMA⁷⁵. Por lo tanto, se deberá prestar especial atención a cualquier circunstancia que implique que el paciente tenga alguna "respuesta nociva y no intencionada a un medicamento". Se trata de la denominada "farmacovigilancia"⁷⁶. El médico responsable del tratamiento FFT queda obligado a "notificar las sospechas de reacciones adversas" (art. 15. b RD 2009), al igual que en el resto de situaciones especiales (uso compasivo y medicamentos no autorizados en España) aunque la remisión ya no es válida al RD 1344/2007, sino que debe entenderse realizada al RD 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano⁷⁷. Igualmente, en virtud de los arts. 14 e y 16 a del RD 1015/2009, este requerimiento vincula a un círculo mucho más extenso que al prescriptor, en la medida que se obliga también a comunicarlás al titular de la autorización de comercialización del medicamento, a la AEMPS y, con carácter más amplio, a todas las Agencias estatales en materia de fármacos (tanto en usos on-label como FFT), como ha tenido ocasión de constatarse en el pronunciamiento de

aunque hay que contar con guías clínicas actualizadas, luego se considera responsabilidad del facultativo saber a quién, cómo y cuándo aplicarlas con prudencia, asumiendo la incertidumbre de estos casos y su complejidad con un enfoque multidisciplinar, moral-martos reflexiones p. 367.

⁷⁵ A través del Informe "Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children", EMEA/126327/2004, 2004, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf

⁷⁶ Art. 2.1. RDL 1/2015 que distingue y define entre "reacción adversa", "reacción adversa grave", "reacción adversa grave e inesperada". El art. 19.2.c) RDL 2015 establece que deberán estar sujetos a prescripción médica los medicamentos que "contengan sustancias o preparados a base de dichas sustancias, cuya actividad y/o reacciones adversas sea necesario estudiar más detalladamente". Véanse a su vez los arts. 12.3 y 53 y ss. RDL1/2015.

⁷⁷ En materia de ensayos clínicos, con la regulación actual (RD 1090/2015) ya no es posible excluir los daños resarcibles comprendidos en el consentimiento informado como posibles reacciones adversas propias de la medicación prescrita para una patología (anterior art. 8.5 RD 223/2004). Véase el lamentable caso enjuiciado en la SAP Valencia 30-6-2003, ROJ 4277/2003. Respecto a la objetivación de la responsabilidad derivada del ensayo, BARCELÓ DOMÉNECH, J. "Responsabilidad civil por daños causados en los ensayos clínicos", *InDret* 1/2019, pp. 21-23; DÍAZ ALABART citando otros ejemplos del derecho belga y portugués, cap. 45. "La responsabilidad civil derivada de los ensayos clínicos", Cuestiones clásicas y actuales del Derecho de daños. Estudios en homenaje al profesor Dr. Roca Guillamón, coord. Ataz López y Cobacho Gómez, Aranzadi Thomson Reuters, 2021, p. 1942.

la STSJUE 21-11-2018 respecto a la *Agenzia Italiana del Farmaco*, AIFA, de conformidad con la Directiva 2001/83 y Reglamento 726/2004⁷⁸.

Sin embargo, no encontramos en la normativa estatal ad hoc una obligación de seguimiento por parte del facultativo prescriptor de los resultados obtenidos sobre los pacientes ante esta práctica clínica, pese a la trascendencia que supone poder evaluar la seguridad y eficacia del fármaco FFT⁷⁹. En cualquier caso, aunque no se regule expresamente la necesidad de recabar los datos de uso off label por parte del facultativo en el RD 2009, entendemos aplicable el art. 8.5 RDL 1/2015 que dispone, con carácter general, que “es obligatorio declarar a la autoridad sanitaria todas las características y propiedades conocidas de los medicamentos”, así como comunicar a la misma cualquier anomalía de las que tuviera noticia, ex art. 12.5 RDL 1/2015⁸⁰.

5. Especial consideración a la obligación de información y consentimiento informado

5.1. La obligación de información

El art. 15 a) RD 2009 dispone que el médico responsable del tratamiento estará obligado a *informar* al paciente en “términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener

⁷⁸ Sobre el sistema de farmacovigilancia de medicamentos comercializados en la UE (AC) y que se extiende también a cualquier uso no ajustado a los términos de su AC, STSJUE 21 11 2018: ap, 11 artículo 101, apartado 1, Directiva 2001/83 y arts. 3 , 25 y 26 del Reglamento n.º 726/2004.

⁷⁹ A diferencia de lo previsto para el titular de la autorización de comercialización y en caso de uso compasivo, ex arts. 11 d) y e) 16 c) RD 1015/2009. Véase también la STSJ CV 14- 5- 2018, con relación al art. 16.2 Reglamento UE 536/2004. Respecto a la prohibición de promocionar el uso off-label por parte del titular de la autorización de comercialización y la posible responsabilidad, art. 16 b) RD 1015/2009, nos remitimos a BARRIOS FLORES, L.F. *op. cit.*, pp. 54-62. De forma similar, en otros países europeos, a los fabricantes no se les permite comercializar el uso no indicado en la etiqueta de un medicamento en los países europeos, LENK C, DUTTGE G., *op. cit.*, pp. 537-46. En cuanto a la difusión de información engañosa en el Caso Avantis, puede consultarse, Conclusiones del Abogado General Asunto C-179/16 ante el TSJUE, ap 156.

⁸⁰ Igualmente, se establece en la Declaración de Helsinki, ap. 37. Asimismo, para la región de Murcia, se regula el seguimiento por parte del facultativo prescriptor, conforme a los parámetros y periodicidad establecidos en el informe, e incluirá obligatoriamente en la historia clínica los resultados obtenidos para posibilitar su seguimiento, CRFT/DOC/MSE/1.0/112019, p. 10.

su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre”⁸¹. Por lo tanto, encontramos una remisión al derecho a la información asistencial previsto, fundamentalmente, en los arts. 2.2, 4 y 9.1 LAP. Se enuncian así las diferentes caras de una misma moneda, en cuanto único procedimiento médico. La STC 37/2011, 28 de marzo (RTC/2011/37) ha declarado que el consentimiento y la información se manifiestan como dos derechos tan estrechamente imbricados que el ejercicio de uno depende de la previa y correcta atención del otro⁸². Partiendo de dicha premisa, pasamos a desarrollar en primer lugar la obligación de información que constituye uno de los principios básicos de la relación clínico-asistencial⁸³.

En cuanto a la forma de ser otorgada dicha información, se sigue la regla general de proporcionarse *verbalmente* (arts. 4.1 LAP), si bien por tratarse de una práctica clínica especial, en el sentido expuesto de mayor dosis de incertidumbre en términos de seguridad, siempre resultará aconsejable adoptar la forma escrita, como se exige para el caso de los ensayos clínicos (art. 4 RD 1090/2015 y art. 29 Reglamento UE 536/2014)⁸⁴. En cualquier caso, la información habrá de ser veraz (art. 4.1 LAP; STS 15 3 2018); ello implica una explicación puntual y correcta dirigida al paciente de que se trata de una aplicación precisamente off-label del fármaco a suministrar, circunstancia que en más de una ocasión tiende a obviarse por parte del

⁸¹ Por su parte, el art. 13.1 in fine RD 1015/2009 incide sobre dicha obligación, requiriéndose que le informe de los “posibles beneficios y los riesgos potenciales”.

⁸² La información previa, que ha dado lugar a lo que se ha venido en llamar consentimiento informado, puede ser considerada, pues, como un procedimiento o mecanismo de garantía para la efectividad del principio de autonomía de la voluntad del paciente y, por tanto, de los preceptos constitucionales que reconocen derechos fundamentales que pueden resultar concernidos por las actuaciones médicas.

⁸³ Como también se establece en el Código de Deontología Médica del CG Médicos de España, art. 16.1.

⁸⁴ RAMIRO AVILÉS afirma que cuando el grado de innovación sea tal en los usos FFT, tanto el consentimiento como la información deberían recogerse obligatoriamente por escrito, *op. cit.*, p. 62. Además del componente añadido de dificultad probatoria, ante una posible demanda de responsabilidad civil por incumplimiento (o realización defectuosa) del deber de información. Pensemos que la administración FFT puede tener una especial repercusión para el estado de salud del paciente al iniciarse el tratamiento médico, con trascendentes efectos para la persona, como sería el caso de la administración de triptorelina para el bloqueo hormonal en adolescentes transgénero que sufren disforia de género, si posteriormente se continúa con la hormonación cruzada. De este modo, el documento de información y consentimiento se presta por escrito en servicios de endocrinología de la Comunidad Valenciana.

facultativo⁸⁵, situación totalmente censurable salvo que nos encontrásemos en casos de necesidad terapéutica⁸⁶.

Asimismo, el paciente ha de comprender perfectamente el contenido de la información facilitada, en orden a poder emitir su consentimiento. A tal efecto, se exige que sea suministrada en términos *comprensibles* y *adaptados* a sus necesidades (arts. 15 a) RD 2009, 10.1.e) RDL 1/2015, 4.2 y 9.7 LAP y 5 LOPJM). Ello implica proporcionar únicamente la información que interesa al paciente, en el momento de la consulta, posiblemente, con escaso tiempo⁸⁷ y cierta pericia a la hora de seleccionar los datos comprendidos en la ficha técnica y prospecto, conforme dispone el art. 15 RDL 1/2015. En cualquier caso, la información aportada no se centrará precisamente en las condiciones de uso autorizadas (que no son las acordes al tratamiento *off-label*), sino más bien en las indicaciones que está aconsejando a su paciente⁸⁸.

⁸⁵ KOCHANÉK, P.M. et al. advierten sobre esta falta de información, "Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary", *Neurosurgery* 84 (6). Igualmente, podemos traer a colación el *case GMC v Paterson* – Medical Practitioners Tribunal, 25 July 2017 (<https://www.gmc-uk.org/news/news-archive/comment-on-the-decision-to-strike-off-dr-ian-paterson>), se demostró que el consentimiento del paciente se basó en información exagerada o falsa sobre el riesgo de cáncer, pudiéndose argumentar que dicho consentimiento estaría viciado por fraude en la medida que la información se retuvo de mala fe, que comenta COCKBURN, T y FAY, M. *op. cit.*

⁸⁶ En efecto, no debe confundirse *omitir información trascendente* con alegar la "necesidad terapéutica" por parte del prescriptor. El art. 5.4. LAP dispone que: "El derecho a la información sanitaria de los pacientes puede limitarse por la existencia acreditada de un estado de necesidad terapéutica. Se entenderá por necesidad terapéutica la facultad del médico para actuar profesionalmente sin informar antes al paciente, cuando por razones objetivas el conocimiento de su propia situación pueda perjudicar su salud de manera grave".

⁸⁷ Por el contrario, en el supuesto de ensayos clínicos, se establece que ha de concederse al sujeto o a su representante legal un plazo de tiempo adecuado para que reflexione sobre su decisión de participar en el ensayo, art. 29.2.b) Reglamento UE 536/2014.

⁸⁸ Como se ha declarado, existe una responsabilidad del médico en este terreno que no se agota en la determinación del medicamento que debe tomar el paciente, sino que abarca también la información adecuada sobre el mismo: dosis, riesgos, contraindicaciones, precauciones, efectos adversos, etc. El médico no puede excusar su responsabilidad por el mero hecho de que el medicamento tenga un prospecto que debe leer el paciente, sino que tiene que actuar proactivamente en esta materia haciendo un esfuerzo para que quede lo mejor informado posible, AA.VV. "Libertad de prescripción médica", *cit.*, p. 6. Esto implica que no se "bombardee al paciente con información técnica que no se puede esperar razonablemente que comprenda", como opinan COCKBURN, T y FAY, M. *op. cit.*, p. 42.

Respecto al contenido de la información a aportar al paciente, tanto para uso compasivo como fuera de la indicación terapéutica⁸⁹, el RD 2009 se refiere a la “naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos” (arts. 11.1.a y 15 a), con la misma formulación que la prevista para la participación en una investigación biomédica (art. 4 LIB), o en un ensayo clínico (art. 60.4 RDL 1/2015)⁹⁰. Por lo tanto, en primer lugar, lo que el paciente debe tener claro es precisamente la razón por la que el prescriptor ha decidido optar a este tratamiento FFT, como opción terapéutica más apropiada (o quizás la única posible) para la mejora de su estado de salud⁹¹. En particular, entendemos que no solo debe proporcionarle las consecuencias previsibles que se van a producir con la intervención, sino también las posibles en caso de no realización, como de igual modo informarle de los *riesgos*⁹².

Sobre este último extremo, los riesgos, conviene enfatizar que los usos off-label suelen implicar situaciones *untested* o no probadas⁹³. Por lo tanto,

⁸⁹ Además, deberá dejarse constancia en la historia clínica de la información aportada (ex art. 13.1 RD 1015/2009), donde, como expusimos tiene que constar la justificación de la necesidad del uso del medicamento de este modo, en cierto modo, irregular o al margen de la indicación autorizada, así como consideramos también si tal decisión se encuentra avalada por guías clínicas o procedimientos normalizados de trabajo.

⁹⁰ Esta similar formulación, quizás, sirva para apoyar la convicción de la ubicación próxima de este proceder de la práctica clínica con relación a la investigación clínica. Por su parte, el art. 4.4. RD 1090/2015 declara que: “se comunicará a la persona que participa en el ensayo, particularmente en el caso de personas con especial vulnerabilidad, las vías de acceso a la práctica clínica habitual para su patología”.

⁹¹ Ya explicamos supra que uno de los requisitos para el uso FFT debe ser la constancia de que no existen otras alternativas de tratamiento, a juicio del médico prescriptor. De otro modo, en los ensayos clínicos (art. 29.2.a) iv) Reglamento (UE) 536/2014; o en la práctica clínica habitual, se exige aportar información sobre las posibles alternativas, a fin de que sea finalmente el paciente el que decida entre ellas (art. 2.3 LAP). No obstante, como se ha observado, en el contexto médico, la mayoría de las decisiones de los pacientes están influenciadas de alguna manera por las explicaciones de los facultativos, en particular sobre las consecuencias de no recibir tratamiento, así COCKBURN, T y FAY, M. *op. cit.*, nota 7.

⁹² El art. 10.1.c) LAP concreta algo más que el RD 1015/2009, indicando que la información a proporcionar ha de referirse a “riesgos probables en condiciones normales, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia o directamente relacionados con el tipo de intervención”. A su vez, también sobre las consecuencias relevantes que la intervención origina con seguridad y las contraindicaciones, así como los riesgos en función de su situación, es decir, “relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente”, art. 10.1. a) b) y c) LAP.

⁹³ En el derecho anglosajón se distingue entre terapias *established* e *innovative therapie*. Respecto a la segunda denominación, la razón de su empleo se basa en que lingüísticamente suena positivo etiquetar un tratamiento como “innovador”, en comparación con describirlo como “unproven” o “untested”. Un estudio estadounidense

mientras que no hay duda sobre la información acerca de los riesgos típicos⁹⁴, en el caso de tratamientos innovadores –fundamentalmente si se trata de procedimientos invasivos⁹⁵–, la posibilidad de complicaciones desconocidas es previsible y así debería comunicarse al paciente, siempre naturalmente que el facultativo pueda razonablemente ser consciente de las mismas⁹⁶. De este modo, se considera en el Derecho anglosajón, tras el caso *Montgomery v Lanarkshire*, por el que la Corte Suprema del Reino Unido vino a sustituir a la doctrina *Bolam*⁹⁷.

sobre consentimiento informado y procedimientos quirúrgicos innovadores (desarrollados fuera de los ensayos clínicos sin supervisión regulatoria) encontró que el 60% de los pacientes “consideraron esencial tener una declaración clara de que el procedimiento robótico propuesto era nuevo en lugar de estándar”, lo que sugiere que los pacientes quieren los médicos sean transparentes sobre las innovaciones al obtener el consentimiento, a juicio de COCKBURN, T y FAY, M. *op. cit.*, p. 45.

⁹⁴ Al efecto, el TS (sentencia 24-11-2016) ha concluido que “no son necesarios aquellos que no tienen un carácter de típico por no producirse con frecuencia ni ser específicos del tratamiento aplicado”.

⁹⁵ Art. 3 t) LIB: «Procedimiento invasivo»: toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado”. Véase también el art. 18 LIB.

⁹⁶ De este modo, TAYLOR VER PP, siguiendo a COCKBURN, T y FAY, M. *op. cit.*, p. 45, con motivo del comentario del case *Duce* y la aplicación de la doctrina *Montgomery*. Al amparo de la misma, se entiende que no habría deber de revelar riesgos que los médicos desconocen, si bien los médicos deben ser conscientes de que los riesgos desconocidos son inherentes a las intervenciones no probadas. El carácter innovador del tratamiento, y el hecho de que puede haber incógnitas, probablemente sería un “riesgo material” y requeriría comunicación al paciente. Al efecto se puntualiza que un problema importante en la innovación es que las consecuencias reales de un tratamiento o procedimiento pueden no estar claras durante meses, años o incluso décadas. Los principales casos del Reino Unido y Australia definen un riesgo como material cuando una persona razonable en la posición del paciente, probablemente, le daría importancia a ese riesgo, o el médico debería saber razonablemente que un paciente en particular probablemente le otorgaría dicha relevancia, COCKBURN, T y FAY, M. *op. cit.*, . La duda se plantea en el seno de ese derecho en torno al deber de revelar la incertidumbre del previo *diagnóstico*, LE GALLEZ P. 17 concluyendo que sí sería beneficioso un análisis interdisciplinario de la posible aplicación de *Montgomery* a todos los aspectos del encuentro médico, incluida dicha fase previa. En la nota siguiente se explica la evolución de esta interpretación jurisprudencial.

⁹⁷ *Bolam v Friern Hospital Management Committee* [1957] 1 WLR 582 es un English tort law case que establecía la regla típica para evaluar el estándar apropiado de atención razonable en casos de negligencia médica. Esta regla se conoce como la prueba de *Bolam* e implica que, si un médico alcanza el estándar de un *responsible body of medical opinion*, no resultaría negligente. Esta doctrina fue rechazada en la decisión de la Corte Suprema de 2015 de *Montgomery v Lanarkshire Health Board*, información disponible en https://en.wikipedia.org/wiki/Bolam_v_Friern_Hospital_Management_Committee#cite_note-1 y https://en.wikipedia.org/wiki/Montgomery_v_Lanarkshire_Health_Board.

5.2. Consentimiento informado

5.2.1. Consideraciones generales

Una vez proporcionada la información adecuada por parte del médico prescriptor, en los términos analizados en el epígrafe anterior, y antes del suministro del fármaco fuera del uso autorizado, el paciente debe aceptar dicho tratamiento⁹⁸. El paciente, en cuanto titular del derecho de información, debe prestar el denominado *consentimiento informado*⁹⁹. Incluso en el supuesto de renuncia del paciente a recibir información (que deberá manifestar expresa y documentalmente), no le exime de la obtención de su consentimiento previo a la intervención, según dispone el art. 9.1 LAP. A tal efecto, el RD 1015/2009 remite a lo establecido en la LAP en el ámbito de la práctica clínica, sin establecer ninguna previsión específica (arts. 13.1 in fine y 15 a).

En consecuencia, cabe deducir que el legislador apuesta a favor de la *oralidad*, como regla general, en cuanto forma de prestación de esta declaración, salvo para la revocación que el art. 8.5 LAP indica ha de ser formulado por escrito en cualquier momento. En la medida que nos situamos ante una intervención médica especial, proclive a estar dotada de mayor incertidumbre en cuanto se asumen mayores riesgos, (en comparación a la práctica clínica habitual), advertimos que la no exigencia expresa de mayores cautelas (salvo necesidad terapéutica ex art. 5.4 LAP), podría desembocar en el *descuido* de no recabar el propio consentimiento¹⁰⁰, ni proporcionarse la adecuada información previa (también aceptada de forma verbal), exponiéndose así el

⁹⁸ La información al paciente y obtención del consentimiento no implica necesariamente la vía libre para la prescripción del medicamento, al requerirse la autorización previa, como hemos explicado en el ep. 3.1 y se enfatiza en la Normativa autonómica murciana, CRFT/DOC/MSE/1.0/112019, p. 10.

⁹⁹ Como viene declarando el TS, el consentimiento informado, además de considerarse un derecho humano fundamental (STS 4-4-2001) y ubicado en el art. 15 CE (STS 28-3-2011) destaca dos extremos. En primer lugar, constituye presupuesto y elemento esencial de la *lex artis*, y, por tanto, forma parte de toda actuación asistencial (STS 23-10-2015) y, en segundo lugar, se erige como una exigencia ética y legalmente exigible a los miembros de la profesión médica (STS 24-11-2016), MORELL JIMÉNEZ, M.I. "La cuantificación del daño por falta de información en el consentimiento informado", *Revista de la Asociación Española de Abogados Especializados en Responsabilidad Civil y Seguro*, 2020, n. 74, p. 42.

¹⁰⁰ Respecto a la información recopilada en otros países, se afirma que únicamente alrededor de un tercio de los estudios informaron haber obtenido el consentimiento informado ($n = 195$) o contar con la aprobación del Comité de Ética ($n = 166$), MENG, M. et al. *op. cit.*

médico al planteamiento de una demanda por responsabilidad civil u otro tipo de reclamación, como también se considera en la sentencia de la *Court of Appeal, case Bell v. Tavistock*, 17-9-2021, aps. 81 y 92¹⁰¹.

A la vista de estas consideraciones, que nos incitan a una reflexión crítica con relación a la laxitud del legislador, aportaremos nuestra propuesta *ex lege ferenda*, así como descenderemos ante la complejidad (y debate candente) que plantea la prestación del consentimiento de los menores de edad *maduros* consumidores de fármacos en uso off-label, en determinadas especialidades médicas como endocrinología o psiquiatría, donde entendemos que el principio de autodeterminación establecido a favor de los mismos, podría encontrar cortapisas en aplicación del interés superior del menor.

5.2.2. Personas mayores de edad. La aplicación de la forma verbal v escrita

En efecto, el art. 8.2 LAP dispone que el consentimiento será verbal por regla general para recibir una actuación médica¹⁰². A continuación, especifica a través de una cláusula abierta que en ciertas intervenciones médicas se habrá de prestar por escrito¹⁰³, como los procedimientos “terapéuticos invasores” y los que “suponen riesgos o inconvenientes de notoria

¹⁰¹ *Bell and another –v- The Tavistock and Portman NHS Foundation Trust and others*, [2021] EWCA Civ 1363, Appeal No. C1/2020/2142, disponible en: *Courts and Tribunals Judiciary*. Un resumen del iter judicial de este caso, desde la *Divisional Court’s decision in Bell v The Tavistock and Portman NHS Foundation Trust & Ors 2020*, EWHC 3274 (Admin) hasta que la *Supreme Court of the United Kingdom* ha rehusado su apelación (28-4-2022), puede consultarse en https://en.wikipedia.org/wiki/Bell_v_Tavistock#Appeal.

¹⁰² Mientras que para revocarlo, se exige la prestación por escrito, que el paciente podrá ejercitar libremente en cualquier momento, ex art. 8.5 LAP.

¹⁰³ Como adecuadamente ha razonado Romeo Malanda, al exigir el consentimiento por escrito, al menos en los casos de intervenciones de mayor entidad, permite, por una parte, asegurarse de que el paciente ha sido debidamente informado, ya que dicha información también deberá constar por escrito; y por otra parte, dejar constancia documental de que dicha información y consentimiento existieron en caso de que llegara a plantearse algún tipo de conflicto o reclamación. El Tribunal Europeo de Derechos Humanos, en su sentencia de 8 de marzo de 2022, *Asunto Reyes Jiménez c. España*, ha entendido que se incumple el requisito del consentimiento informado y, en consecuencia, se ven vulnerados los derechos del paciente, cuando el consentimiento no se haya emitido por escrito si la ley nacional así lo requiere (como sucede en España en cierto tipo de intervenciones). Ello es así incluso aunque se trate de una reintervención similar a la realizada anteriormente y conste en la historia clínica que el paciente ha sido informado verbalmente. A su vez, entiende dicho autor que también podría tratarse de una grabación de video, siempre que quede acreditado el proceso de información y aceptación del paciente de forma clara y fehaciente, Lección 4. Consentimiento Informado (I), *Manual de Bioderecho*, coord. por P.Nicolás Jiménez, S. Romeo Malanda; C. María Romeo Casabona (dir.), 2022, p. 98.

y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente”¹⁰⁴. Entendemos que, dentro de dicha formulación, podrían encajar las situaciones que aquí abordamos: un medicamento va a utilizarse en una indicación para la que no existe autorización, y en la que no constan suficientes datos de seguridad y de eficacia provenientes de un ensayo clínico, máxime si el tratamiento adquiere tinte innovador¹⁰⁵. Si bien es cierto que el uso FFT no es un ensayo clínico propiamente (como expresamente declara el art. 1.1.b RD 1090/2015), supuesto en el que sí resulta obligatorio que tanto la información como el consentimiento se formalicen por escrito^{106 107}, tendrá derecho a ser advertido sobre la posibilidad de utilizar su procedimiento terapéutico en un proyecto docente o de investigación, afirma el art. 8.4 LAP, puntualizando que “en ningún caso podrá comportar riesgo adicional para su salud”. En esta línea argumentativa, podría aludirse también a la norma contenida en el art. 10.2 LAP que dispone que: “El médico responsable deberá ponderar en cada caso

¹⁰⁴ Quizás por ello en la exposición de motivos del RD 1015/2009 se declara que: “en todos estos casos de uso de medicamentos en condiciones especiales se debe *aplicar escrupulosamente* lo establecido por la LAP”. Sin embargo, no llegamos a comprender la diferencia de trato con respecto a la regulación de los medicamentos no autorizados en España (art. 18.2 RD 1015/2009) y la propia de los usos compasivos de medicamentos en investigación para los que sí exige la obtención del consentimiento informado por escrito (art. 11.1.b) RD 2009, remarcando asimismo que el consentimiento informado del paciente o de su representante será imprescindible antes de la administración del medicamento (art. 8.2 RD 1015/2009).

¹⁰⁵ El Consejo de Estado en su dictamen emitido en el proceso de elaboración sostiene que el artículo 13 del Real Decreto incide en la situación de excepcionalidad y la constancia necesaria del consentimiento del paciente, como recoge la parte demandante en la STS 15 2 2011. En esta línea, RAMIRO AVILÉS termina concluyendo que probablemente no sea posible dar una respuesta general, sino que habrá que estar al caso concreto, pues habrá situaciones en las que el uso FFT esté generalizado y bastará con cumplir con los requisitos generales de oralidad, pero habrá otras ocasiones en las que el grado de innovación sea tal que será aconsejable seguir la regla de la formalización por escrito, p. 62. En contra, a favor de la oralidad, SAP Navarra 20-9-2005, AC\2005\1838.

¹⁰⁶ Igualmente, se exige el consentimiento expreso, específico y escrito a las personas que acepten participar en investigaciones biomédicas (implicando procedimientos invasivos) o que puedan aportar a ella sus muestras biológicas, realización de análisis genéticos, arts. 4.1., 13 y 45 d) LIB.

¹⁰⁷ Mención aparte merecen los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, en los que se permite el consentimiento informado simplificado (arts. 60.4 RDL 1/2015; arts. 29 y 30 Reglamento (UE) 536/2014; arts. 2.1.j) y 9.4 RD 1090/2015 Se trata en general de un tipo de ensayos donde existe menor riesgo para la seguridad de los sujetos implicados. Respecto a este novedoso consentimiento, cabe constatar que no cabría incluir a los fármacos FFT en virtud de los requisitos exigidos en el art. 30 del Reglamento UE 536/2014 (art. 30). Más ampliamente sobre esta forma de declaración, nos remitimos a VIEITO VILLAR, M. et al., quienes se muestran a favor de la prestación verbal del consentimiento para las labores de investigación, siempre que se desarrollen sin repercusión negativa sobre la salud del paciente, *op. cit.*, pp. 583-584.

que cuanto *más dudoso sea el resultado de una intervención más necesario resulta el previo consentimiento por escrito del paciente*".

5.2.3. El consentimiento de los menores de edad. Especial referencia a la madurez del menor y la última jurisprudencia sobre la *Gillick competence* en el derecho anglosajón

Pese a que la población pediátrica es especialmente proclive a recibir medicamentos en situaciones especiales off-label¹⁰⁸, el RD 2009 no incluye ninguna referencia expresa a los pacientes menores de edad, ni a la posibilidad de que el consentimiento informado lo preste su representante legal¹⁰⁹.

Debemos recordar que, cuando los pacientes candidatos a administrarles medicamentos en usos FFT son menores de edad, recae sobre ellos también (al igual que las personas mayores de edad) la titularidad del derecho de información (art. 5 LAP), si bien la información médica les debe ser facilitada mediante un lenguaje comprensible, en formatos accesibles y adaptados a sus circunstancias, en virtud de los arts. 4, 5 LAP y 2.5.a) y 9 LOPJM¹¹⁰. Asimismo, sus representantes legales, cuando aquellos no puedan prestar su consentimiento por carecer de capacidad de juicio, también serán informados y deberán consentir, en principio, en los mismos términos que se interpreta para la práctica clínica en general, en virtud de la remisión genérica que se realiza a la LAP (arts. 13.1 y 15 a *in fine* RD 2009), y en particular, al art. 9 LAP.

El sistema que se ha adoptado en la LAP, tras la reforma operada en 2015, completado con lo dispuesto en la LOPJM, es la adecuada combinación entre el criterio objetivo de la edad, con la necesaria introducción del concepto de la "madurez", en la búsqueda para conseguir la participación del menor de edad en las intervenciones sanitarias, y siempre que éste haya adquirido ya una capacidad real de discernimiento, cuestión especialmente complicada

¹⁰⁸ En páginas atrás (ep. 1) hemos reflejado el alto grado de prescripción de medicamentos off-label entre la población pediátrica a nivel mundial. A mayor abundamiento, resulta preocupante que, en ocasiones, esta práctica se lleve a cabo sin que los padres o los propios menores sean conscientes de ello, como advierte RAMIRO AVILÉS, *op. cit.*, pp. 62-63. Respecto a las carencias al respecto en las guías pediátricas, nos remitimos a MENG M, *op. cit.*

¹⁰⁹ No llegamos a comprender la razón de que sí se nombre a los representantes en los usos compasivos (arts. 8.2, 11.1.b RD 1015/2009), así como en el supuesto de medicamentos no autorizados en España (arts. 18.2 RD 1015/2009).

¹¹⁰ Más ampliamente, sobre el tema de la información al menor, puede consultarse ANDREU MARTÍNEZ, M.B. *La autonomía del menor en la asistencia sanitaria y el acceso a su historia clínica*, 2018, Thomson Reuters, Cizur Menor, pp. 43 y 85-88.

de valorar en materia de prescripción de fármacos en usos off-label. La clasificación que se viene adoptando, de común como ocurre en el Derecho anglosajón, es atender la edad de 16 años al presuponerse la madurez, y a partir de la cual no cabría el consentimiento por representación (o en el caso de menores emancipados) en el ámbito sanitario, salvo en el caso de encontrarnos con la excepción prevista en el inciso 4º del art. 9 LAP, tal como justificaremos.

Por debajo de esa franja, deberán consentir los representantes legales. La exclusión de dicha representación legal del menor vendrá dada aplicando un criterio subjetivo de madurez. De conformidad con el art. 9.2 LOPJM, recae sobre el facultativo la delicada tarea de apreciar la determinación de esa capacidad para comprender y evaluar el asunto concreto¹¹¹. La competencia del menor para decidir en el ámbito médico, designada como *Gillick competence* en el *common law*, ha sido interpretada judicialmente con ocasión de supuestos de prescripción off-label de medicamentos en menores de edad (Reino Unido y Australia). En dicho ámbito, recientemente, el Tribunal de Apelación en el Reino Unido (caso *Bell v The Tavistock*, 17-9-2021, ap. 93) ha determinado que dicha decisión no puede recaer en la autoridad judicial (como sí entendió la *Divisional Court's decision in Bell v The Tavistock*, 1-12-2020) sino en el juicio médico atendiendo a las circunstancias particulares de cada menor¹¹².

¹¹¹ Efectivamente, al médico prescriptor le corresponde dicha tarea, quien podrá auxiliarse de personal especializado, conforme establece el art. 9.2 LOPJM. Como no existen protocolos de valoración de la capacidad, se suele realizar una valoración prudencial basada en el propio juicio del profesional, como observa CADENAS OSUNA, D. "El consentimiento informado y el rechazo a la intervención o tratamiento médico por el menor de edad tras la reforma de 2015: estudio comparado con el *common law*", *ADC*, T. LXXI, 2018, fasc. III, p. 799. A fin de contrarrestar la evaluación intuitiva, más que objetiva que los médicos suelen llevar a cabo a tal efecto, HEIN et al proponen seguir el MacArthur como instrumento apropiado de valoración. A través de la revisión que dicho autores presentan, se confirma que el menor a partir de 12 años posee competencia para la toma de decisión en el ámbito médico, mientras que los niños de 9,6 años o menos no lo eran, según se demuestra en los estudios que han empleado esta herramienta adaptada a población pediátrica, *Informed consent instead of assent is appropriate in children from the age of twelve: Policy implications of new findings on children's competence to consent to clinical research*. *BMC Med Ethics*. 2015 Nov 9;16(1):76. Sobre este método, también puede consultarse ALVAREZ MARRODÁN, Ignacio/BAÓN PÉREZ, Beatriz/NAVÍO ACOSTA, Mercedes/LÓPEZ-ANTÓN, Raul/LOBO ESCOLAR, Elena/VENTURA FACI, Tirso, "Validación española de la entrevista MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment para evaluar la capacidad de los pacientes para consentir tratamiento", *Medicina Clínica*, Vol. 143(5), 2015.

¹¹² Este Tribunal percibe de la posibilidad de que prosperase una acción judicial, en caso de consentimientos indebidamente otorgados, ap. 81 y 92.

En las temáticas que abordamos en este trabajo, se trataría de valorar la capacidad real del menor para comprender la *trascendencia, efectos y riesgos* del medicamento usado off-label, así como las concretas circunstancias personales del mismo¹¹³, partiendo de que cuanto más graves, peligrosas o irreversibles sean las consecuencias, mayor ha de ser la exigencia de capacidad¹¹⁴. A nuestro parecer, es como deben interpretar los incisos a) y c) del apartado 9.3 LAP en el momento que se proceda a valorar si es “capaz de tomar decisiones” o capaz “intelectual o emocionalmente de comprender el alcance de la intervención”¹¹⁵.

Ahora bien, si los menores no superan el juicio de capacidad, no podrán consentir pero sí deberá ser “escuchada su opinión”, debiéndola tener en cuenta en la decisión que se adopte, conforme a su edad y madurez. Para ejercitar el “derecho a ser oído y escuchado” se le considera ex lege “en todo caso, que tiene suficiente madurez cuando tenga doce años cumplidos” (art. 9. 2. LOPJM). A este respecto, si bien no existe un criterio orientativo para conocer qué significa “escucharle”, en caso de discrepancia con los representantes legales habría que acudir a la vía judicial para que adopte la resolución correspondiente, a fin de esclarecer la decisión ad hoc que mejor se ajusta al interés superior del menor, desde el punto de vista del mayor beneficio para la vida o salud del paciente, ex arts. 154, 158 C.c., 9.6 LAP y 2.1.; 2.5.a y c LOPJM. De igual manera, se podría recurrir a la instancia judicial competente cuando las divergencias provengan acerca de la capacidad o no

¹¹³ En este sentido, la Circular 1/2012 de la FGE establece que habrá que partir de un criterio funcional: medir la concreta capacidad intelectual y emocional para adoptar una determinada decisión, siguiendo las pautas de la OG n. 12, pp. 11 y ss., como sintetiza ANDREU MARTÍNEZ, M.B. *op. cit.*, pp. 46-47.

¹¹⁴ La escala móvil de competencia de Drane sigue siendo un referente acerca de la proporcionalidad de la decisión: se ajusta el grado de madurez requerido al riesgo de la decisión”, según explican RIAÑO GALÁN, I. y del RÍO PASTORIZA, I. “Aspectos bioéticos en la atención al adolescente”, *Pediatría Integral*, 2022, (4), pp. 238-239; DRANE, JF: Las múltiples caras de la competencia, en Couceiro A ed. *Bioética para clínicos*, Madrid, Triacastela, 1999, pp. 163-176. Podría entenderse que los usos off-label entrarían en el nivel 2 de dicha escala: decisión media con riesgo intermedio, en el que el consentimiento se prestaría para “enfermedad crónica/ diagnóstico dudoso o enfermedad aguda con tratamiento de resultado incierto o beneficio incierto/alto riesgo”. En contra de establecer dicha relación de proporcionalidad, Taylor-Sands, M.M. et al., “Judicial Discomfort over ‘Innovative’ Treatment for Adolescents with Gender Dysphoria”, *Medical Law Review*, Volume 30, Issue 3, Summer 2022; CADENAS OSUNA, D. *op. cit.*

¹¹⁵ ORTIZ FERNÁNDEZ entiende que en realidad no existe diferencia entre dichos apartados (letras a y c) del art. 9.3 LAP, *El consentimiento informado en el ámbito sanitario: responsabilidad civil y derechos constitucionales*, Dykinson, 2021, p. 106.

del paciente menor de dieciséis años entre los representantes legales con relación a la decisión del profesional sanitario¹¹⁶.

Asimismo, en materia de consentimiento informado, se contempla la importante excepción de las “actuaciones de grave riesgo para la vida o salud del menor” en el art. 9.4 segundo párrafo LAP. Estas situaciones médicas son aplicables, literalmente según la citada norma, solo a menores emancipados o mayores de 16 años, si bien, según interpretación mayoritaria, también se integraría a menores maduros no emancipados¹¹⁷. Partiendo de la indeterminación de lo que podría entenderse por “actuaciones de grave riesgo”¹¹⁸, consideramos que encontraría perfecta cobertura el consentimiento para administrar un medicamento off-label, y entre cuyas características se asocia básicamente la incertidumbre sobre los riesgos y, normalmente, bajo nivel de evidencia científica, como hemos justificado. Bajo dichas circunstancias, determinadas a juicio del facultativo, el art. 9.4 LAP termina determinando que el consentimiento lo prestará el representante legal del menor, una vez oída y tenida en cuenta la opinión del menor.

Al mismo tiempo, en materia de consentimiento informado prestado por menores, se viene defendiendo la prevalencia, en caso de alegarse, del principio del interés superior del menor¹¹⁹. Por lo tanto, se aplicaría dicho principio cuando se considere que supone un “mayor beneficio para la vida o salud del paciente” en materia sanitaria, y entrara en oposición con el principio de autodeterminación del paciente menor de edad (y respeto a su dignidad personal, art. 9.7 LAP), incluso si a pesar de contar con madurez suficiente, los representantes legales (en cuanto titulares del deber de velar por el menor, art. 154 C.c.) o el médico no llegaron a respetar la voluntad del

¹¹⁶ Al respecto, ANDREU MARTÍNEZ, *op. cit.*, p. 60. En otros ordenamientos jurídicos, como EE.UU., se recurre a los Comités de Ética asistencial ante estas situaciones conflictivas a la hora de tomar decisiones en materia sanitaria, BOCETA, R. et al., *op. cit.*, p. 9.

¹¹⁷ Sobre la base del argumento interpretativo *a minori ad maius*, siguiendo a CADENAS OSUNA, D. *op. cit.*, p. 815.

¹¹⁸ Véase sobre la interpretación de dicha expresión, si bien conforme a la redacción anterior del art. 9.3.c) LAP, ROMEO CASABONA, C.M. y otros, *La ética y el derecho ante la biomedicina del futuro*, Universidad de Deusto, Bilbao, 2006, p. 58.

¹¹⁹ Resulta interesante el caso *Re T (Wardship: Medical Treatment)* [1997] 1 WLR 242 (considerado como precedente vinculante de otros similares posteriores), conforme al cual, cuando disienten los padres respecto al consejo médico, ante una intervención de “excesiva invasividad y riesgo” para un menor, la *Court of Appeal* no estimó conforme al “interés del menor” autorizar dicho tratamiento, pronunciándose a favor de los padres que se negaban a autorizarla, PONTEZANO 2019 P. 1361.

mismo¹²⁰. En definitiva, en el actual sistema español, no se termina otorgando la “pretendida seguridad” a los profesionales sanitarios; los casos ordinarios se subjetivizan (mediante la alusión a la madurez) y los extraordinarios se objetivizan (ex art. 9.4 segundo párrafo). La redacción actual del art. 9 LAP permite concluir que está inspirada en un criterio restrictivo de la capacidad del menor y maximizador de la intervención de los representantes legales y de la determinación del interés superior del menor, lo que implica un mayor control de la actuación de los menores en salvaguarda de sus valores de vida y salud¹²¹.

En definitiva, quizás, se debería haber seguido la misma regla aplicable a los ensayos clínicos: el necesario asentimiento del menor maduro, unido al consentimiento de los representantes legales para la práctica clínica habitual, y con mayor rotundidad en el caso de los tratamientos off-label¹²². En efecto, a pesar de lo dispuesto en el art. 9.5 LAP, en materia de ensayos clínicos, la regulación *ad hoc* prevé una participación más equilibrada entre los representantes legales y los menores de edad¹²³. Y todo ello, pese a que se pudiera pensar en una mayor restricción a la actuación de éstos (frente a la práctica clínica habitual), en aras de una pretendida mayor cautela, por tratarse de la experimentación con fármacos y otras intervenciones en el campo de la investigación¹²⁴. De la interpretación conjunta de los arts. 4.1, 5.3 del RD 1090/2015, así como el art. 29 Reglamento (UE) 536/2014, se desprende la exigencia del consentimiento informado de los representantes legales, de igual forma desde el momento que “las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo”, *rectius*, la norma se refiere al *asentimiento* del menor¹²⁵.

¹²⁰ De este modo, ROMEO CASABONA, C.M. y otros, *op. cit.*, pp. 55 y ss. En contra, HEIN, IM, et al. entienden que si se considera que un niño es competente para dar su consentimiento informado, eso significaría que un niño es capaz de actuar en su interés superior, *op. cit.*. De forma similar, CADENAS OSUNA, D., *op. cit.*, pp. 846-848.

¹²¹ Siguiendo el razonamiento de ANDREU MARTÍNEZ, M.B., *op. cit.*, p. 61-62.

¹²² En esta línea, ANDREU MARTÍNEZ, con relación a la práctica clínica, *op. cit.*, p. 60.

¹²³ Ya comentamos las dificultades en la práctica para realizar ensayos clínicos en pediatría, entre otras, razones, como destacan GARCÍA LÓPEZ et al., a la hora de lograr la obtención de un consentimiento que contemple el balance beneficio/riesgo en pacientes que no pueden darlo por sí mismos, “Off-label and unlicensed drug use: Results from a pilot study in a paediatric intensive care unit”

Anales de Pediatría (English Edition), Volume 86, Issue 1, January 2017, p. 29

¹²⁴ Así, en el supuesto de la criopreservación de gametos para uso autólogo, el art. 7.2 RDL 9/2014 dispone que los menores de edad no podrán otorgar su consentimiento, pero sí participar, que será prestado por sus representantes legales.

¹²⁵ MARTÍN URANGA, A. *op. cit.* p. 618. Según la declaración de Helsinki: «Cuando un sujeto legalmente incompetente, como un menor, es capaz de otorgar su asentimiento

Esta problemática se está planteando actualmente en el caso de la identidad de género de menores de edad donde el derecho de autodeterminación podría colisionar con el principio del interés superior del menor, a la hora de otorgar el consentimiento informado en el ámbito médico. La razón es que para el bloqueo hormonal en adolescentes transgénero con (incluso sin) disforia de género, se viene generalizando la administración de la triptorelina como uso off-label¹²⁶. La cuestión a dilucidar es si un menor transgénero (o que cree tener dicha cualidad¹²⁷) que desea recibir un fármaco off-label, sin querer considerar que existen otras alternativas que no impliquen la medicación (como el reforzar su autoestima y los acompañamientos psicológicos), podría otorgar dicho consentimiento sin la participación de sus representantes legales, incluso siendo considerado maduro. Lo que sí hemos podido constatar, a través de la lectura del documento de información y consentimiento informado que se emplea en la práctica clínica de varios hospitales (unidades de identidad de género en los servicios de endocrinología), que se sigue la práctica habitual de optar por la prestación del consentimiento de los representantes legales y del asentimiento de todos los menores de edad por debajo de los 18 años. Quizás la razón de este consentimiento *rezorzado*, encuentre su origen en la inseguridad e incertidumbre que rodea actualmente a estos tratamientos.

Según suele transmitirse por los estudios recientes publicados, la todavía falta de evidencia científica sobre los efectos de los bloqueadores puberales,

para decisiones sobre participación en investigación, el investigador debe obtener ese asentimiento adicionalmente al consentimiento». Respecto a la diferencia entre *consentimiento* y *asentimiento* véase BOCETA, R. et al., *op. cit.*, p. 2. Sobre las dudas interpretativas en torno a si el menor emancipado o mayor de 16 años puede consentir por el mismo, sin necesitar la participación de los padres, así como a una detallada exposición de todas las posibles variantes de actuación de los menores de edad, nos remitimos a lo expuesto por DÍAZ ALABART, S. *op. cit.* pp. 1947-50.

¹²⁶ La triptorelina es el fármaco más empleado. Se trata de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH α), que es un medicamento bloqueador de la hormona de la pubertad.

¹²⁷ Desde distintos foros se alerta acerca de los datos multiplicadores ante casos derivados al tratamiento médico de hormonación de menores transgénero. El número y perfil de pacientes que presentan disforia de género ha cambiado significativamente en los últimos años. En Francia, la Academia Nacional de Medicina ha publicado un Comunicado «La médecine face à la transidentité de genre chez les enfants et les adolescents», en febrero de 2022, alertando sobre la creciente demanda de atención en el contexto de la transidentidad, llamando a la vigilancia de los padres por el carácter adictivo de la consulta excesiva de las redes sociales, antes posibles casos erróneos. En el Reino Unido, desde 2009, se han multiplicado por 25 las derivaciones de niños y jóvenes al Servicio de Desarrollo de Identidad de Género (GIDS) de Tavistock and Portman NHS Trust (Tavistock). Si bien la mayoría demográfica presente eran hombres adultos, con una minoría de niños, ahora es desproporcionadamente probable que los pacientes sean niñas adolescentes, vid., por todos, HELYAR S. et al., "Gender Dysphoria in children and young people: The implications for clinical staff of the Bell V's Tavistock Judicial Review and Appeal Ruling". *J Clin Nurs.* 2022 May; 31 (9-10), pp:e11-e13.

unido a las dificultades del previo diagnóstico de afirmación de género en niños y adolescentes, como asimismo se trasladan importantes dudas ante la comprensión real por parte de los menores de edad acerca de la repercusión en su salud futura del fármaco off-label que se les pretende suministrar una vez otorgado el consentimiento informado (debido a la irreversibilidad de la hormonación cruzada), siendo, a este respecto, objeto de distintas resoluciones judiciales en el Derecho anglosajón¹²⁸. Todo ello ha provocado un debate polarizado del que estamos siendo testigos en todas las esferas, más allá de la propiamente sanitaria, sobre el que no podemos descender en mayor medida por exceder del objeto de atención en este trabajo que ha sido expuesto¹²⁹.

¹²⁸ Case AB v CD & Ors [2021] EWHC 741 (*Family Law Week*) se sostuvo que los padres podían consentir el tratamiento con bloqueador puberal respecto a sus hijos menores de 16 años que sufrían de DG. No existía un requisito legal, ni una cuestión de buena práctica, para que los médicos solicitaran la autorización del Tribunal. De otro modo, lo consideró la *Divisional Court's decision in Bell v The Tavistock*, 1-12-2020. Además, esta resolución estableció una declaración y orientaciones sobre las franjas de edad para comprender los riesgos y consecuencias a largo plazo de estos tratamientos que, no obstante, ha sido anulada por el Tribunal de Apelación (sentencia 17-9-2021, ap. 93), además de interpretar que la *Gillick competence* no podía recaer en la autoridad judicial, sino que había de descansar en el juicio médico. Ampliamente, puede consultarse sobre esta problemática y debate polarizado, WELSTEAD, M. (2021). England and Wales Treatment for Children Suffering from Gender Dysphoria: A Polarised Debate. In M. Brinig (Ed.), *International Survey of Family Law 2021*, pp. 173 y 182-183.

¹²⁹ En cuanto a la falta de una base de evidencia firme para su uso, a partir del material publicado de carácter muy limitado (en cuanto a la efectividad del tratamiento), se hace eco en la *Divisional Court's decision in Bell v The Tavistock*, ap. 70 y 71. Entre la bibliografía más reciente sobre esta problemática, podemos citar: DYER, C. "NHS gender identity service to close and be replaced by regional centres", *BMJ*. 2022. (8348) p o1916; ASHLEY, F., et al. "The continuum of informed consent models in transgender health". *Fam Pract*. 2021 Jul 28;38 (4), pp. 543-544; LATHAM, A. "Puberty Blockers for Children: Can They Consent? *New Bioeth*. 2022 Sep; 28 (3), pp. 268-291; VROUENRAETS L J, et al. "Medical decision-making competence regarding puberty suppression: perceptions of transgender adolescents, their parents and clinicians", *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Sep 17; LINANDER, I. & ALM, E. "Waiting for and in gender-confirming healthcare in Sweden: An analysis of young trans people's experiences", *European Journal of Social Work*. 2022; TELFER, MM, et al., "Australian Standards of care and treatment guidelines", v. 1.3; MARTIN, et al. "Criminalization of Gender-Affirming Care: Interfering with Essential Treatment", *New England Journal of Medicine*. 2021. p 385 (sobre el comentario crítico de las recientes prohibiciones de tratamientos médicos a menores transgénero en EE.UU); MORETON KL. "A Backwards-step for Gillick: Trans Children's Inability to Consent to Treatment for Gender Dysphoria-Quincy Bell & Mrs A v The Tavistock and Portman NHS Foundation Trust and Ors [2020] EWHC 3274 (Admin)". *Med Law Rev*. 2021 Dec 6; 29 (4), pp. 699-715; Taylor-Sands, M.M. et al., "Judicial Discomfort over 'Innovative' Treatment for Adolescents with Gender Dysphoria", *Medical Law Review*, Volume 30, Issue 3, Summer 2022; DE MONTALVO JÄÄSKELÄINEN, F. *Menores de edad y consentimiento informado*, Valencia, 2019, Tirant lo Blanch, pp. 296-300.

6. Bibliografía

- AA.VV., "Utilización de medicamentos no autorizados o en situaciones especiales", BIB 2017\43482, *Grandes Tratados. Tratado de derecho farmacéutico*. BIB 2017\1333, Aranzadi, enero 2017.
- AA.VV. "Libertad de prescripción médica: responsabilidad, alcance y límites", Informe del experto, n. 14, coord.. Derecho Sanitario Asesores y Fernando Abellán, Fundación Merck Salud, julio 2016.
- AGARWAL V. "Off-label Medication Use: A Double-edged Sword". *Indian J Crit Care Med*. 2021 Aug;25(8), pp. 845-846.
- ALVAREZ MARRODAN, Ignacio/BAON PEREZ, Beatriz/NAVIO ACOSTA, Mercedes/LOPEZ-ANTON, Raul/LOBO ESCOLAR, Elena/VENTURA FACI, Tirso, "Validación española de la entrevista MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment para evaluar la capacidad de los pacientes para consentir tratamiento", *Medicina Clínica*, Vol. 143(5), 2015
- ANDREU MARTINEZ, M.B. *La autonomía del menor en la asistencia sanitaria y el acceso a su historia clínica*, 2018, Thomson Reuters, Cizur Menor.
- APPELBAUM, Paul S., et al. "Twenty-five years of therapeutic misconception." *The Hastings Center Report*, vol. 38, no. 2, Mar.-Apr. 2008, pp. 5+. *Gale Academic OneFile*, link.gale.com/apps/doc/A187426926/AONE?u=anon~235abff8&sid=googleScholar&xid=0d292ba8.
- ARONSON JK, Ferner RE. "Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology", *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;83(12):2615-2625. doi: 10.1111/bcp.13394.
- ASHLEY F, ST AMAND CM, RIDER GN. "The continuum of informed consent models in transgender health". *Fam Pract*. 2021 Jul 28;38(4):543-544. doi: 10.1093/fampra/cmab047.
- BARCELO DOMENECH, J. "Responsabilidad civil por daños causados en los ensayos clínicos", *InDret* 1/2019, pp. 1-30.
- BLANCO-REINA E., MUÑOZ-GARCIA A., CARDENAS-ARANZANA M. J., OCAÑA-RIOLA R., DEL PRADO-LLERGO J. R. (2017). Assessment of Off-Label Prescribing: Profile, Evidence and Evolution. *Farm Hosp*. 41 (4), 458-469. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10562
- BOCETA R, et al. "El consentimiento informado en el menor maduro: comprensión y capacidad de decisión". *An Pediatr (Barc)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.angepedi.2020.10.011>
- CADENAS OSUNA, D. "El consentimiento informado y el rechazo a la intervención o tratamiento médico por el menor de edad tras la reforma de 2015: estudio comparado con el *common law*", *ADC*, T. LXXI, 2018, fasc. III
- CARTON L, DONDAINE T, DEHEUL S, MARQUIE C, BRIGADEAU F, AMAD A, DEVOS D, DANIEL T, BORDET R, COTTENCIN O, GAUTIER S, MENARD O. "Prescriptions hors AMM supervisées de méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte [Supervised off-label prescribing of methylphenidate in adult ADHD]". *Encephale*. 2019 Feb;45(1):74-81. French. doi: 10.1016/j.encep.2018.05.008.

- CASELLS BONACHO, J.L. *Protección jurídico-civil de los sujetos del ensayo clínico con medicamentos: mecanismos resarcitorios*, tesis inédita
- CASELLS BONACHO, J.L. "Responsabilidad civil médica en el uso «off label» de medicamentos", *Diario La Ley*, n. 9543, 2019
- DYER, C. NHS gender identity service to close and be replaced by regional centres. *BMJ*. 2022. (8348) p o1916. ISSN/ISBN: 1756-1833. DOI: 10.1136/bmj.o1916
- COCKBURN, T. & Fay, M. "Consent to innovative treatment", *Law, Innovation and Technology*, 201911:1, 34-54, DOI: 10.1080/17579961.2019.1572996
- DRANE, JF: Las múltiples caras de la competencia, en Couceiro A ed. *Bioética para clínicos*, Madrid, Triacastela, 1999, pp. 163-176.
- DYER C. "Services for children with gender dysphoria need Fundamental reform, says interim review", *BMJ* 2022; 376 :o589 doi:10.1136/bmj.o589
- DE MONTALVO JAASKELAINEN, F. *Menores de edad y consentimiento informado*, Valencia, 2019, Tirant lo Blanch.
- DIAZ ALABART, S. "La responsabilidad civil derivada de los ensayos clínicos", cap. 45, Cuestiones clásicas y actuales del Derecho de daños. Estudios en homenaje al profesor Dr. Roca Guillamón, coord. ATAZ LOPEZ y COBACHO GOMEZ, Aranzadi Thomson Reuters, 20211935-1966.
- DIEZ LÓPEZ, I., PONCELA GARCIA, J.A., CARRANZA FERRER, M., "Uso fuera de ficha clínica de la hormona de crecimiento. Aspectos legislativos y revisión científica de su evidencia. GHRh off-label use. A legal and scientific literature review" *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017 – Volumen 8. Edición 1, pp. 30-41.
- FORWOOD, G., y KILLICK, J., «Promoting the off-label use of medicines: where to draw the line?», *European Journal of Risk Regulation*, n.º2, 2016, p. 431
- GARCÍA-LÓPEZ, I., FUENTES-RÍOS, J. E., MANRIQUE-RODRIGUEZ, S. FERNANDEZ-LLAMAZARES, C. M. "Off-label and unlicensed drug use: Results from a pilot study in a paediatric intensive care unit", *Anales de Pediatría* (English Edition), Volume 86, Issue 1, January 2017, pp. 28-36.
- GIORDANO, S. & HOLM, S., "Is puberty delaying treatment 'experimental treatment'?", *International Journal of Transgender Health*, (2020) 21:2, 113-121, DOI: 10.1080/26895269.2020.1747768
- GUYATT G H, OXMAN A D, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, VIST G E, LIBERATI A et al. "Going from evidence to recommendations" *BMJ* 2008; 336 :1049 doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE, disponible en <https://www.bmj.com/content/336/7652/1049>
- HEIN IM, DE VRIES MC, TROOST PW, MEYEN G, VAN GOUDOEVER JB, LINDAUER RJ. "Informed consent instead of assent is appropriate in children from the age of twelve: Policy implications of new findings on children's competence to consent to clinical research". *BMC Med Ethics*. 2015 Nov 9;16(1):76. doi: 10.1186/s12910-015-0067-z.
- HELYAR S, JACKSON L, PATRICK L, HILL A, ION R. "Gender Dysphoria in children and young people: The implications for clinical staff of the Bell V's Tavistock Judicial Review and Appeal Ruling". *J Clin Nurs*. 2022 May;31(9-10):e11-e13. doi: 10.1111/jocn.16164.

- KIMMELMAN, J. "The Therapeutic Misconception At 25: Treatment, Research, And Confusion", *The Hastings Center Report*. 2007. 37 (6) P 36-42. Doi: 10.1353/Hcr.2007.0092
- KOCHANEK P. M., TASKER R. C., CARNEY N., TOTTEN A. M., ADELSON P. D., SELDEN N. R., et al. (2019). "Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary". *Neurosurgery* 84 (6), 1169–1178. 10.1093/neurosurg/nyz051
- KOHL S State of paediatric medicines in the European Union *European Journal of Hospital Pharmacy* 2018;25, pp. 57-60.
- LATHAM A. "Puberty Blockers for Children: Can They Consent?" *New Bioeth*. 2022 Sep;28(3):268-291. doi: 10.1080/20502877.2022.2088048.
- LE GALLEZ, I. SKOPEK, I. LIDDELL, K. KUHN, I. SAGAR, A. FRITZ, Z. (2022) "Montgomery's legal and practical impact: A systematic review at 6 years". *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 28:4, pp. 690-702.
- LENK C, DUITTGE G. "Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective". *Ther Clin Risk Manag*. 2014 Jul 12;10:537-46. doi: 10.2147/TCRM.S40232.
- LINANDER, I & ALM (2022) "Waiting for and in gender-confirming healthcare in Sweden: An analysis of young trans people's experiences", *European Journal of Social Work*, DOI: 10.1080/13691457.2022.2063799
- LINDELL-OSUAGWU, L., HAKKARAINEN, M., SEPPONEN, K., VAINIO, K., NAARANLAHTI, T. and KOKKI, H. (2014), "Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation". *J Clin Pharm Ther*, 39: 144-153. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12119>
- MARJOLEIN, W., LISMAN, J., HOEBERT, J., et al., "Study on off-label use of medicinal products in the European Union : report, European Commission", 2019, <https://data.europa.eu/doi/10.2875/464022>
- MALE, C., NEUBERT, A., GRYTLI, H. et al. Evidenzbasierte Off-label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 170, 207–216 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00112-022-01418-7>
- MARTI-AROMIR, G., TERRADAS-MERCADER, P., BORRAS PEREZ, M.V., BLARDUNI-CARDON, E., CASTRO-FEJOO, L., CHUECA-GUINDULAIN, M. "Prescripción de medicamentos bajo condiciones no autorizadas en su ficha técnica en endocrinología pediátrica", (2017) *Rev Esp Endocrinol Pediatr.*, 8, pp. 48-52.
- MARTIN URANGA, A. "Lección 23. Ensayos clínicos", *Manual de Bioderecho*, (adaptado a la docencia en ciencias, ciencias de la salud y ciencias sociales y jurídicas) coord. por P. NICOLAS JIMENEZ, S. ROMEO MALANDA; Carlos María ROMEO CASABONA (dir.), 2022, pp. 603-625.
- MENG M, ZHOU Q, LEI W, TIAN M, WANG P, LIU Y, SUN Y, CHEN Y, LI Q. Recommendations on Off-Label Drug Use in Pediatric Guidelines. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 9;13:892574. doi: 10.3389/fphar.2022.892574.
- MENG M, LV M, WANG L, YANG B, JIAO P, LEI W, LAN H, SHEN Q, LUO X, ZHOU Q, YU X, XUN Y, LEI R, HOU T, CHEN Y, LI Q. "Off-label use of drugs in pediatrics: a

- scoping review". *Eur J Pediatr*. 2022 Sep;181(9):3259-3269. doi: 10.1007/s00431-022-04515-7.
- MORAL-MARTOS, A. Julio GUERRERO-FERNANDEZ, Marcelino GOMEZ-BALAGUER, Itxaso RICA ECHEVARRIA, Ariadna CAMPOS-MARTORELL, María Jesús CHUECA-GUINDULAIN, Emilio GARCIA GARCIA, Raúl HOYOS-GURREA, Diego LOPEZ DE LARA, Juan Pedro LOPEZ-SIGUERO, José María MARTOS TELLO, Cristina MORA PALMA, Isolina RIAÑO GALAN, Diego YESTE FERNANDEZ "Clinical practice guidelines for transsexual, transgender and gender diverse minors" *Anales de Pediatría* (English Edition), Volume 96, Issue 4, April 2022, Pages 349.e1-349.e11 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540332200011X?via%3Dihub>
- MORAL-MARTOS, A. Marcelino GOMEZ-BALAGUER, Isolina RIAÑO GALAN, Diego YESTE FERNANDEZ, "Reflexiones en clave bioética al documento Guía clínica de atención a menores transexuales, transgéneros y de género diverso. Respuesta de los autores", *Anales de Pediatría*, Volume 97, Issue 5, 2022, Pages 367-369, ISSN 1695-4033, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.06.005>.
- MORETON KL. "A Backwards-step for Gillick: Trans Children's Inability to Consent to Treatment for Gender Dysphoria-Quincy Bell & Mrs A v The Tavistock and Portman NHS Foundation Trust and Ors [2020] EWHC 3274 (Admin)". *Med Law Rev*. 2021 Dec 6;29(4):699-715. doi: 10.1093/medlaw/fwab020. PMID: 34212203.
- SCHRODER, C, DÖRKS, M, KOLLHORST, B, et al. "Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011". *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26: 1395- 1402. <https://doi.org/10.1002/pds.4289>
- SIMON Martin, Elizabeth S SANDBERG and Daniel E SHUMER. Criminalization of Gender-Affirming Care: Interfering with Essential Treatment. *New England Journal of Medicine*. 2021. p 385
- ORTIZ FERNANDEZ, M. *El consentimiento informado en el ámbito sanitario: responsabilidad civil y derechos constitucionales*, Dykinson, 2021
- RAMIRO AVILES, M.A. "El uso de medicamentos en indicaciones diferentes a las autorizadas", *Menores e identidad de género. Aspectos sanitarios, jurídicos y bioéticos*, coord.. Bartolomé Tutor, A., 2017, Madrid, Sepin.
- RIAÑO GALAN, I. y Del RIO PASTORIZA, I. "Aspectos bioéticos en la atención al adolescente", *Pediatría Integral*, 2022, (4), pp. 236-243.
- ROMEO CASABONA, C.M. y otros, *La ética y el derecho ante la biomedicina del futuro*, Universidad de Deusto, Bilbao, 2006, pp. 55 y ss.
- ROMEO MALANDA, S. "Lección 4. Consentimiento Informado (I)", *Manual de Bioderecho*, coord. por P.NICOLAS JIMENEZ, S. ROMEO MALANDA; C. María ROMEO CASABONA (dir.), 2022, PP. 87-115.
- SCHAGEN FH, HOEBEN RC, HOSPERS GA. "Off-label prescription of genetically modified organism medicines in europe: emerging conflicts of interest?", *Hum Gene Ther*. 2014 Oct;25(10):893-6. doi: 10.1089/hum.2014.090.
- SHAKEEL S, IFFAT W, QAMAR A, NESAR S, BUTT F, SIDDIQUI SN, REHMAN AU. "Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Obstetricians and Gynecologists Toward Off-Label Medicine Use in Female Reproductive

- Health Issues". *Front Public Health*. 2022 Mar 24;10:829339. doi: 10.3389/fpubh.2022.829339.
- SCHRÖDER, C, DORKS, M, KOLLHORST, B, et al. "Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011". *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26: 1395– 1402. <https://doi.org/10.1002/pds.4289>
- TAYLOR-SANDS, MM., DIMOPOULOS, G., "Judicial Discomfort over 'Innovative' Treatment for Adolescents with Gender Dysphoria", *Medical Law Review*, Volume 30, Issue 3, Summer 2022, pp. 479– 508, <https://doi.org/10.1093/medlaw/fwac018>
- TELFER, MM, TOLLIT, MA, PACE, CC y Pang, KC Australian Standards of care and treatment guidelines v. 1.3
- TISHLER, C. L., STAATS R., N.; Pediatric Drug-Trial Recruitment: Enticement Without Coercion. *Pediatrics* May 2011; 127 (5): 949–954. 10.1542/peds.2010-2585 PI
- TJITSKE M. VAN DER ZANDEN, Miriam G. MOOIJ, NIENKE J. Vet, ANTIJ NEUBERT, WOLFGANG RASCHER, FLORIAN B. LAGLER, Christoph MALE, Helene GRITLI, Thomas HALVORSEN, MATTHIJS DE HOOG AND Saskia N. DE WILDT, "Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework", *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* | V. 110 N. 4 | October 2021, pp. 952-965.
- VIEITO VILLAR, M. y VIEITO VILLAR, M., "Responsabilidad del investigador en los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención bajo el nuevo reglamento europeo 536/2014", *Actualidad jurídica iberoamericana*, N.3, 2015, pp. 495-504
- VIEITO VILLAR, M. et al., El consentimiento por 'medios simplificados' en la nueva reglamentación europea de ensayos clínicos, *Actualidad del derecho sanitario*, N°. 217, 2014, pp. 581-585
- Vrancken I. Off-label Prescription of Medication. *Eur J Health Law*. 2015 Apr;22(2):165-86. doi: 10.1163/15718093-12341352. PMID: 26399055.
- VROUENRAETS LJJ, de Vries ALC, Arnoldussen M, Hannema SE, Lindauer RJL, de Vries MC, Hein IM. Medical decision-making competence regarding puberty suppression: perceptions of transgender adolescents, their parents and clinicians. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Sep 17. doi: 10.1007/s00787-022-02076-6. Epub ahead of print. PMID: 36115898.
- WISGALLA A, HASFORD J. "Four reasons why too many informed consents to clinical research are invalid: a critical analysis of current practices". *BMJ Open*. 2022 Mar 4;12(3):e050543. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050543.
- VAN DER ZANDEN, T.M., MOOIJ, M.G., VET, N.J., NEUBERT, A., RASCHER, W., LAGLER, F.B., MALE, C., GRITLI, H., HALVORSEN, T., DE HOOG, M. and DE WILDT, S.N. (2021), "Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework". *Clin. Pharmacol. Ther.*, 110: 952-965. <https://doi.org/10.1002/cpt.2336>
- WELSTEAD, M. (2021). England and Wales Treatment for Children Suffering from Gender Dysphoria: A Polarised Debate. In M. Brinig (Ed.), *International Survey of Family Law 2021* (pp. 155-184). doi:10.1017/9781839702020.010