



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Revista de Bioética y Derecho

Perspectives Bioètiques

www.bioeticayderecho.ub.edu - ISSN 1886-5887

BIOÉTICA EN LOS TRIBUNALES

Prescripció *off-label* de medicaments: definició i consideracions ètic-reguladores a l'Argentina

Off-label prescription of drugs: Definition and ethical-regulatory considerations in Argentina

Prescripción *off-label* de medicamentos: definición y consideraciones ético-regulatorias en Argentina

LAURA BIERZYCHUDEK *

* Laura Bierzychudek. Abogada, U. de Buenos Aires (Argentina), Magister en *Sistema giuridico romanistico, unificazione del diritto e diritto dell'integrazione*, Universidad de Roma Tor Vergata (Italia). Socia en Estudio Trevisán, Buenos Aires (Argentina). E-mail: lbierzychudek@estudiotrevisan.com.



Resum

Els metges estan facultats per a prescriure medicaments en una manera diferent a l'aprovada per l'agència reguladora, és a dir, per fora de l'indicat en el seu prospecte, per a un pacient determinat. Això pot derivar en l'ús del medicament en una indicació diferent a l'aprovada; o, en la mateixa indicació aprovada, però en un diferent subgrup de pacients; o bé, baix condicions diferents. Les prescripcions fora de prospecte o indicacions "off-label" són d'exclusiva responsabilitat del mèdic tractant. Llavors, ens preguntem quines precaucions ha d'adoptar el professional en l'acte prescriptiu, quins drets té el pacient sobre aquest tema, si aquest tractament ha de ser igualment cobert per l'assegurança mèdica i quines accions ha de prendre l'Estat, en cas de correspondre, com a garant últim de la salut de les persones residents a l'Argentina. La necessitat i les especials circumstàncies que envolten els temes de salut determinen que és ètica i regulatòriament permisible la prescripció de medicaments fora de prospecte u *off label*. Això ha de donar-se baix condicions determinades, disposades pel mateix mèdic tractant, però també des de les autoritats, a fi de coordinar la participació de diversos actors del sistema i l'aplicació d'eines de monitoratge i d'afavorir la informació científica adequada, i tot això recolzarà l'ús fora de prospecte u *off label* de medicaments per a brindar accés racional en un cas en concret i acceptat pel pacient.

Paraules clau: dret de la salut; medicaments; prescripció; prescripció *off label*; prescripció fora de prospecte; dret del pacient; responsabilitat del metge.

Abstract

Physicians have the authority to prescribe medications in a manner different from that approved by the regulatory agency, this means, outside of what is indicated in the package leaflet, for a specific patient. This may result in the use of the medicine in an indication other than the approved indication; or, in the same approved indication, but in a different patient subgroup; or, under different conditions. Off-label prescriptions are the sole responsibility of the treating physician. The question then arises as to what precautions the professional should take in the prescribing act, what rights the patient has in this regard, whether such treatment should also be covered by health insurance, and what actions the State should take, if any, as the ultimate guarantor of the health of people residing in Argentina. The need and the special circumstances surrounding health issues determine that it is ethically and regulatory permissible to prescribe medicines off-label. This should be done under certain conditions, set by the treating physician himself, but also by the authorities, in order to coordinate the participation of various actors in the system and the application of monitoring tools and to promote adequate scientific information, all of which will support the off-label use of medicines to provide rational access in a specific case and accepted by the patient.

Keywords: Health law; medicines; prescription; off label prescription; patient's right; doctor's liability.

Resumen

Los médicos están facultados para prescribir medicamentos en una manera diferente a la aprobada por la agencia reguladora, es decir, por fuera de lo indicado en su prospecto, para un paciente determinado. Ello puede derivar en el uso del medicamento en una indicación distinta a la aprobada; o, en la misma indicación aprobada, pero en un distinto subgrupo de pacientes; o bien, bajo condiciones diferentes. Las prescripciones fuera de prospecto o indicaciones "off-label" son de exclusiva responsabilidad del médico tratante. Entonces nos preguntamos qué precauciones debe adoptar el profesional en el acto prescriptivo, qué derechos tiene el paciente al respecto, si dicho tratamiento debe ser igualmente cubierto por el seguro médico y qué acciones debe tomar el Estado, en caso de corresponder, como garante último de la salud de las personas residentes en Argentina. La necesidad y las especiales circunstancias que rodean los temas de salud determinan que es ética y regulatoriamente permisible la prescripción de medicamentos fuera de prospecto u *off label*. Ello debe darse bajo condiciones determinadas, dispuestas por el mismo médico tratante, pero también desde las autoridades, a fin de coordinar la participación de diversos actores del sistema y la aplicación de herramientas de monitoreo y de favorecer la información científica adecuada, todo lo cual respaldará el uso fuera de prospecto u *off label* de medicamentos para brindar acceso racional en un caso en concreto y aceptado por el paciente.

Palabras clave: derecho de la salud; medicamentos; prescripción; prescripción *off label*; prescripción fuera de prospecto; derecho del paciente; responsabilidad del médico.

1. Introducción

Frente a una necesidad de salud y ante la falta de disponibilidad o acceso a medicamentos, o ante otras circunstancias que se presentan al momento del acto prescriptivo, es ética y regulatoriamente permisible la prescripción de medicamentos *off label* (fuera de prospecto) por parte de los profesionales de la salud facultados para prescribir, es decir, la utilización de un medicamento en una indicación no aprobada por la autoridad sanitaria o bajo condiciones diferentes a las autorizadas. Sin embargo, para dichos tratamientos no están aseguradas las mismas condiciones de eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos con una indicación aprobada bajo las condiciones autorizadas.

El propósito del presente artículo es revisar la definición general de uso “*off label*” o fuera de prospecto y presentar críticamente las condiciones ético-regulatorias para su uso en Argentina.

La prescripción de medicamentos fuera de prospecto es un tipo de “práctica no validada” que incluye tanto los usos fuera de prescripción establecidos por largo tiempo (“práctica no validada establecida”) como los usos recientes (“práctica nueva no validada”), y tiene lugar a diario, por ejemplo, ante la ausencia o inadecuación de tratamientos aprobados para un cuadro clínico determinado. El hecho de que sea una práctica médica implica que su objetivo principal es el beneficio de una persona y que, al estar no validada, no cuenta con la evidencia suficiente para su uso regular en el sistema de salud. No debería confundirse el uso *off label* en tanto práctica no validada con la actividad de investigación cuyo objetivo principal es el desarrollo de conocimiento generalizable, aunque se usen medicamentos con el mismo grado de evidencia en ambas actividades.¹

Como fuera reconocido por el Ministerio de Salud de la Nación en Argentina, en sintonía con las alertas realizadas por los organismos internacionales, la irracionalidad en el uso de los medicamentos sigue siendo un problema urgente y generalizado en el sector sanitario, público y privado, de los países desarrollados y en desarrollo, con graves consecuencias en términos de resultados inadecuados para los pacientes, reacciones adversas a los medicamentos, aumento de la resistencia a los antibióticos y sobreutilización de recursos.²

1 Mastroleo, I., & Holzer, F. (2019, julio 7). *New non-validated practice: An enhanced definition of innovative practice for medicine* (work in progress). Oxford Global Health and Bioethics International Conference, Oxford. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3270799>;
Mastroleo, I., & Holzer, F. (2020). “New non-validated practice: An enhanced definition of innovative practice for medicine”. *Law, Innovation and Technology*, 12(2), 318-346. <https://doi.org/10.1080/17579961.2020.1815405>.

2 Según Res. MS 1412/2007.

Por lo tanto, el acceso y el uso racional de los medicamentos devienen atributos rectores de las prácticas de todos los sectores involucrados en la comercialización, prescripción y dispensa de los medicamentos, además de la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos.

2. Antecedentes en Argentina

Por razones de seguridad, eficacia y calidad, la Ley de Medicamentos 16.463 determinó, en principio, que la importación, elaboración, fraccionamiento y comercialización de medicamentos debe realizarse previa autorización de la Autoridad Sanitaria y que las especialidades medicinales autorizadas para su expendio serán las inscriptas en un registro especial.

En el año 1992, se creó la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (“ANMAT”) que tiene competencia en el control sobre la sanidad y calidad de medicamentos. Entre sus atribuciones, se enuncia la de autorizar, certificar, inscribir y registrar los medicamentos en el Registro de Especialidades Medicinales (“REM”).

Para ello, los laboratorios de especialidades medicinales, interesados en comercializar un determinado medicamento en el tratamiento de cierta patología, debe presentar una solicitud mediante la cual explicita las indicaciones médicas para las cuales solicita el registro, y aporta las evidencias pertinentes. A estos fines, los laboratorios deben cumplir un proceso regulado de investigaciones científicas con el objeto de establecer la eficacia y seguridad del medicamento que se propone, o bien, ciertos estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad, además de presentar la documentación que acredita las autorizaciones vigentes y la elaboración del producto en cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y calidad determinada, entre otras cuestiones.

Verificadas y controladas la calidad, eficacia y seguridad de un medicamento, el ANMAT entonces autoriza su comercialización. Una vez autorizado por la autoridad sanitaria, el medicamento de composición cuantitativa definida declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y de acción terapéutica comprobable, pasa a denominarse especialidad medicinal.

El prospecto debe contener información determinada y acompañan el medicamento al momento de su dispensa al paciente, pero también son publicados en el sitio web del ANMAT, referido al Vademecum.³

Luego de la inscripción de la especialidad medicinal en el REM, el laboratorio titular debe iniciar el trámite de primer lote a fin de solicitar la autorización de comercialización y una

³ <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>

verificación técnica consistente en la constatación de los métodos de control, elaboración, ensayos de estabilidad y capacidad operativa. De esa manera, los especialidades medicinales ya registradas en el REM, pasan al estado de comercializados.

En línea con ello, el art. 2 del Decreto 150/1992 dispone: “Prohíbese en todo el territorio nacional la comercialización o entrega a título gratuito de especialidades medicinales o farmacéuticas no registradas ante la autoridad sanitaria, salvo las excepciones que de acuerdo a la reglamentación disponga la autoridad sanitaria”. Por su parte, la Resolución Conjunta N° 748/92 y N° 988/92 del ex Ministerio de Salud y Acción Social y del ex Ministerio de Economía y Obras y Servicios Públicos, aclaró en el artículo 1° de su Anexo A:

“Las excepciones a la prohibición a las que se refiere el Artículo 2° del Decreto mencionado son las especialidades medicinales que: a) estén destinadas a los estudios e investigaciones clínicas que hayan sido autorizadas de acuerdo con las normas vigentes; b) determine el MINISTERIO DE SALUD para afrontar situaciones de emergencia sanitaria y aceptar donaciones internacionales; c) importen los particulares para su uso personal sobre la base de una receta médica específica; d) traigan, en cantidades razonables, los viajeros del exterior para su uso personal; e) adquiera el MINISTERIO DE SALUD importadas de los Países incluidos en el Anexo I o II del Decreto N° 150/92, para su utilización en el marco de Programas Sanitarios...”

Luego, para el momento de su dispensa al público, la Ley n. 16.463, teniendo en cuenta la naturaleza o peligrosidad del uso indebido de los medicamentos, determinó que su condición de expendio al público debe ser libre –es decir, sin la intervención de un médico matriculado–, bajo receta, bajo receta archivada y bajo receta y decreto (art. 5, Ley n. 16.463).

En cuanto a los medicamentos que requieren una receta médica, la Ley sobre el Arte de Curar n. 17.132, en vigencia desde el año 1967, faculta a los médicos y odontólogos para prescribir medicamentos de uso en seres humanos, para quienes se prevé un control del ejercicio de su profesión.

En efecto, en Argentina también se encuentran reguladas y fiscalizadas las actividades de promoción, prescripción y dispensa de medicamentos.

Frente a este marco normativo y regulatorio, la Corte Suprema de Justicia de la Nación de Argentina (“CSJN”) ha observado: “De esta manera, la legislación vigente en materia de medicamentos determina las atribuciones de las autoridades y los profesionales intervinientes con el objeto de proteger la salud de la población al avalar la calidad, eficacia y seguridad de las

especialidades medicinales disponibles en el mercado farmacéutico nacional y restringir las facultades para extender recetas médicas”.⁴

No obstante ello, al momento del acto prescriptivo se pueden presentar circunstancias clínicas por las cuales el médico tratante opta por prescribir a un paciente determinado un medicamento registrado en el REM, pero para una indicación no aprobada por la autoridad sanitaria o bajo condiciones diferentes a las autorizadas⁵. Por ello mismo, para dicho tratamiento no están aseguradas las condiciones de eficacia, seguridad y calidad del producto farmacéutico así provisto. A dicha prescripción se la ha denominado “off label” o “fuera de prospecto o ficha técnica”.

El uso de un medicamento de una manera diferente a la aprobada por la autoridad puede provenir, en general, de un conocimiento sobre el

“...presunto efecto de clase de la droga, de la extensión de formas más leves de una indicación aprobada, extensión de condiciones relacionadas, de la expansión a alguna condición fisiológica similar o por extensión de condiciones cuyos síntomas se solapan con los de las indicaciones aprobadas...”.⁶

En Argentina, la doctrina experta, la autoridad sanitaria y la CSJN han reconocido, expresamente, la facultad de los médicos para prescribir fuera de prospecto un medicamento determinado para un paciente igualmente determinado, tal como señalaremos en este trabajo.

En este sentido, la ANMAT ha emitido un comunicado oficial en el mes de marzo de 2016, mediante el cual declaró:

“el proceso descripto [para la aprobación de un medicamento] no significa que la indicación de un medicamento para otras situaciones clínicas esté prohibida por la ANMAT. Simplemente, significa que esas otras indicaciones (llamadas “off-label”) no fueron evaluadas, pues en el proceso de registro no fue solicitada la verificación de la calidad, eficacia y seguridad del producto para esa finalidad. Las indicaciones “off-label” son de exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien las realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento

4 CSJN, 20/05/2014, “L. E. S. c. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC) s/ Amparo”.

5 En efecto, se ha sostenido jurisprudencialmente: “La labor médica impone una actitud terapéutica orientada a alcanzar la curación del paciente, a la protección de la salud o a aliviar las consecuencias de una enfermedad” (CNCivComFdal, Sala I, “C.A.D. c/ Obra Social Poder Judicial de la Nación s/Amparo de Salud”, 2016).

6 J.P. Real, S.D. Palma Haya de la Torre y Medina Allende, “Implicancias farmacoterapéuticas y legales del uso off label de medicamentos: caso del uso oftálmico de los anti-VEGF en Argentina”, Ciudad Universitaria Edificio Ciencias II, Córdoba, publicado en: <https://vision2020la.wordpress.com/2013/07/07/implicancias-farmacoterapeuticas-y-legales-del-uso-off-label-de-medicamentos-el-caso-del-uso-ofthalmico-de-los-anti-vegf-en-argentina/>

científico disponible, motivado por la necesidad de brindar una respuesta a problemas de salud para los cuales no existan estándares de tratamiento o que, en caso de existir, los mismos sean de muy difícil acceso.”⁷

Sin perjuicio de ello, la excepcionalidad de la prescripción fuera de prospecto de medicamentos genera efectos o análisis diversos en las distintas instancias de comercialización de una especialidad medicinal⁸, a saber:

- (1) Construcción del conocimiento científico disponible, sobre el cual el médico tratante decide la prescripción *off label*, además de su experiencia: ¿cómo se construye la evidencia sobre la eficacia y seguridad de un medicamento registrado en el REM, pero para una indicación no aprobada por la autoridad sanitaria o bajo condiciones diferentes a las autorizadas?
- (2) Información al paciente: ¿el paciente tiene derecho a ser informado sobre la prescripción de un medicamento por fuera de su prospecto? En caso afirmativo, ¿en qué momento y cómo debería ser informado?
- (3) Cobertura del seguro médico: ¿los seguros médicos están obligados a proveer cobertura en ese caso? En caso afirmativo, ¿con qué alcance?
- (4) Responsabilidad por daños: ¿cómo y a quién debería ser asignada?
- (5) Farmacovigilancia: ¿corresponde prever el control y fiscalización de la prescripción y suministros de medicamentos por fuera de su prospecto?
- (6) Intercambiabilidad de los medicamentos: ¿regiría en este caso el principio de sustitución por parte del profesional de la salud facultado para dispensar medicamentos?

La prescripción fuera de prospecto ocurre en muchas especialidades de la medicina, pero es más usual en poblaciones que no son bien representadas en ensayos clínicos, como población infantil y personas embarazadas. En efecto, se ha indicado que *“La práctica Off-Label corresponde a alrededor del 15 al 20% de todas las prescripciones e incluso con una mayor proporción en pediatría, gerontología, cardiología y en pacientes oncológicos”*⁹. Atento esta realidad, se ha dicho:

7 ANMAT, Comunicado Oficial: Indicaciones médicas fuera de prospecto, 30 de marzo de 2016, disponible en: http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Indicaciones_de_medicamentos_fp.pdf.

8 Se ha dicho al respecto que la prescripción de especialidades medicinales es un acto médico “...complejo ya que está atravesado por múltiples circunstancias y distintos intereses: la ilusión social y el creciente afán de consumo, el impacto en los costos sanitarios, el interés de la industria farmacéutica y la integridad profesional, entre otros” (S. Schiaffino, R. M. Papale y A. Brandolini, “Uso Off-Label y Farmacovigilancia”, *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Edición Latinoamérica*, 1a. ed., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Ediciones Farmacológicas, 2018, pg. 665).

9 S. Schiaffino, R.M. Papale y Andrés Brandolini, “Uso Off-Label y Farmacovigilancia” cit., pg. 667. Asimismo, en un reciente estudio realizado en la Unión Europea se concluye: “Data from scientific literature reveal that the prevalence of off-label use in the EU within the pediatric population is generally high, covers a broad range of therapeutic areas and is common practice for many prescribers in

“Indudablemente la prescripción Off-Label es necesaria e indispensable ante determinadas situaciones clínicas específicas”.¹⁰

En Argentina, no existe ninguna regulación ni proyecto propuesto de manera pública a la fecha del presente trabajo.

Por esto, considerando que la prescripción fuera de prospecto de medicamentos, por su misma excepcionalidad, conmueve todo el sistema regulado de comercialización, prescripción y dispensa de medicamentos, este tema merece un análisis específico. Nuestra idea es abordar cada uno de los efectos identificados para evaluar la conveniencia de una regulación, o bien, las condiciones que deben ser observadas para otorgar a este tipo de prescripción, la mayor transparencia y previsión posible, de conformidad con el sistema legal actual en Argentina.

3. Definición de prescripción fuera de prospecto u *off label*

Actualmente, es posible sostener que existe consenso sobre la definición de prescripción de medicamentos fuera de prospecto.

En este sentido, se la ha definido de manera general como:

*“la prescripción de un fármaco en una manera diferente a la aprobada por la agencia reguladora. De esta definición se desprende que dicho uso contempla al menos tres circunstancias diferentes: a) uso del fármaco en una indicación totalmente distinta a la aprobada en ficha técnica; b) uso del fármaco en la misma indicación aprobada pero en distintos subgrupos de pacientes (pacientes pediátricos o personas embarazadas, por ejemplo); y, c) uso del fármaco en condiciones distintas a las aprobadas, por ejemplo a mayor o menor dosis, una duración de tratamiento distinta, o por una vía de administración diferente de la autorizada.”*¹¹

both the hospital and the outpatient settings” (Study on off-label use of medicinal products in the European Union, disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf). En la misma línea, se ha informado: “El uso off label es más frecuente que las indicaciones compasivas, existen estimaciones que oscilan entre el 7 y 40% de pacientes hospitalizados, llegando al 90% en caso de población pediátrica; para determinados medicamentos su frecuencia de uso es el 74% en anticonvulsivantes, el 71% con rituximab, el 60 % en antipsicóticos, un 50-75 % en los tratamientos en oncología o el 41 % en los antibióticos” (I. Maglio, “Responsabilidad médica en la prescripción de fármacos en indicaciones no aprobadas (uso off label)”, en: http://www.noble-arp.com/src/img_up/30102013.0.pdf).

10 S. Schiaffino, R. M. Papale y A. Brandolini, “Uso Off-Label y Farmacovigilancia” cit., pg. 668.

11 Citada en J.P. Real, S.D. Palma Haya de la Torre y Medina Allende, “Implicancias farmacoterapéuticas y legales del uso off label de medicamentos: caso del uso oftálmico de los anti-VEGF en Argentina”, cit.; y, S. Schiaffino, R. M. Papale y A. Brandolini, “Uso Off-Label y Farmacovigilancia” cit., pg. 666.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sostiene al respecto que el uso “*off-label*” se define ampliamente como el uso de un agente farmacéutico para una indicación no aprobada o en un grupo de edad no aprobado o en diferente dosis, duración o vía de administración. En ausencia de evidencia de alta calidad, el “*uso no indicado en la etiqueta*” o “*fuera de prospecto*” puede justificarse cuando: la condición del paciente es grave y existe otra evidencia que respalda el beneficio potencial (especialmente si los beneficios esperados superan el riesgo potencial); la terapia estándar se considera inadecuada para lograr el resultado deseado; los pacientes han sido debidamente informados sobre los posibles beneficios y riesgos del “uso no indicado en la etiqueta” y han dado su consentimiento; se implementa un monitoreo activo y adecuado de la seguridad de los medicamentos, incluidos los mecanismos para identificar y gestionar rápidamente los eventos adversos. Para el desarrollo de políticas de salud pública, la OMS está en principio en contra del uso de medicamentos sin la evidencia adecuada diferenciando el “uso no comprobado” del “uso no indicado en la etiqueta” o en inglés: “*off-evidence use*”, *in distinction to “off-label use”*.¹²

La ANMAT, en su comunicado oficial, no ha dado una definición del término, pero ha declarado expresamente que “...la indicación de un medicamento para otras situaciones clínicas...” no está prohibida por la ANMAT, siendo de exclusiva responsabilidad del médico tratante como se señaló más arriba. Por su parte, la *European Medicine Agency* (EMA), en su glosario, lo identifica con el uso intencional de un medicamento para una indicación no aprobada o para un grupo de edad, dosaje o forma de administración no aprobada¹³. Por su parte, la *Food & Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos, explica:

*“Unapproved use of an approved drug is often called “off-label” use. This term can mean that the drug is: (i) Used for a disease or medical condition that it is not approved to treat, such as when a chemotherapy is approved to treat one type of cancer, but healthcare providers use it to treat a different type of cancer; (ii) Given in a different way, such as when a drug is approved as a capsule, but it is given instead in an oral solution; (iii) Given in a different dose, such as when a drug is approved at a dose of one tablet every day, but a patient is told by their healthcare provider to take two tablets every day”*¹⁴.

12 Accesible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf;jsessionid=6F4BEA5551A6AC836ADA81B8A48709E0?sequence=1>.

13 Accesible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/about-website/glossary> y https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf

14 Accesible en: <https://www.fda.gov/forpatients/other/offlabel/default.htm>

En Inglaterra, se ha hecho una clasificación entre prácticas no autorizadas, denominadas *unlicensed*, y en condiciones distintas a las autorizadas, denominadas *off label* propiamente dichas.¹⁵

En el análisis de un caso en particular, la Procuración General de la Nación Argentina ha sostenido:

*“Con estas expresiones se refiere a la prescripción médica de una droga que ha superado positivamente el pertinente control estatal, pero para destinarla al tratamiento de una enfermedad o en una modalidad de suministro distintas de aquellas previstas en el procedimiento de autorización y en relación con las cuales ha sido autorizada”.*¹⁶

Más recientemente, la Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil de Argentina, sala A ha dicho:

*“La administración de un medicamento “off label” (o uso fuera de etiqueta) no está prohibida por ley. Esa frase o mención significa que su uso alternativo no fue evaluado en el proceso de registro, por no haberse requerido la verificación de la calidad, eficacia y seguridad del producto para una finalidad distinta a la registrada. En otros términos, el uso fuera de indicación es la práctica de prescripción de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, ya sea para un grupo de edad distinto, patologías, dosis o formas de administración diferentes a la indicación oficial que figura en el prospecto”.*¹⁷

De tales definiciones, se desprenden los siguientes elementos:

- i. uso intencional del medicamento, prescripto por un profesional de la salud en la práctica médica;
- ii. el medicamento se encuentra inscripto en el registro especial, pero se lo prescribe para una indicación distinta a la aprobada o bajo condiciones diferentes;
- iii. dicho uso se dispone para un caso en particular, es decir, para producir un mejor resultado para un paciente;

15 M.C. Cortesi, *Medicamentos: Introducción al estudio de su regulación jurídica*, Ed. Visión Jurídica, 2016, pg. 150. También véase al respecto: Aronson, J. K., & Ferner, R. E. (2017). “Unlicensed and off-label uses of medicines: Definitions and clarification of terminology”. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(12), 2615–2625. <https://doi.org/10.1111/bcp.13394>.

16 Del Dictamen de la Procuradora General, A. Gils Carbó, en CSJN, 20/05/2014.

17 Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, sala A, 07/06/2018, “P., M. del C. c. Instituto de la Visión SA y otros s/ daños”.

- iv. no se requiere aprobación previa de la autoridad sanitaria;
- v. evidencia científica;
- vi. inexistencia de estándares de tratamiento o, en caso de existir, éstos sean inadecuados para lograr el resultado deseado.

Atento ello, en Argentina, es posible diferenciar la prescripción *off label* de otros institutos o tipos de “práctica no validada” regulados, como, por ejemplo: el uso compasivo (actualmente denominado Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos), el Programa de Acceso Expandido y el acceso post-estudio.

Por último, la prescripción fuera de prospecto no convierte la actividad en investigación necesariamente, sino que típicamente se trata de una práctica no validada. La respuesta la brinda la Resolución del Ministerio de Salud 1480/2011 al definir la investigación, la cual sigue la distinción del Informe Belmont entre investigación y práctica médica como dos actividades con fines y condiciones ético-regulatorias distintas¹⁸. En este sentido, expresamente aclara que el término:

“... ‘investigación’ se refiere a aquellas actividades diseñadas para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable (...). En el caso de la práctica médica, un profesional podría modificar un tratamiento convencional para producir un mejor resultado para un paciente; sin embargo, esta variación individual no produce conocimiento generalizable; por lo tanto, tal actividad se relaciona con la práctica y no con investigación...”.

4. Dinámica de la prescripción fuera de prospecto de medicamentos y sus efectos

Por lo expuesto, sin poner en duda la facultad de los médicos tratantes para realizar una prescripción de medicamentos por fuera de su prospecto, se considera oportuno analizar y sistematizar los efectos que se derivan o podrían derivarse de la prescripción fuera de prospecto de medicamentos.

18 National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (National Commission). (1978). *The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. US Government Printing Office. Ver, asimismo: Mastroleo, I., & Holzer, F. (2020). *New non-validated practice: An enhanced definition of innovative practice for medicine*, cit.

4.1. Construcción del conocimiento científico disponible

Se encuentra prohibida la promoción de un medicamento que no haya obtenido la correspondiente autorización de comercialización y todos los contenidos de la promoción de un medicamento de venta bajo receta deberán ajustarse a los datos identificatorios característicos que figuran en el certificado de registro. De esta manera, los laboratorios no pueden promocionar un producto de venta bajo receta para una indicación que no hubiera sido expresamente aprobada por el ANMAT o para usos en condiciones diferentes a las que surgen de su ficha técnica. Asimismo, el prospecto de un medicamento solamente puede hacer referencia a aquellas indicaciones que han sido expresamente aprobadas por el ANMAT, encontrándose prohibido para las compañías farmacéuticas incluir usos “*off label*” habituales o no de sus productos.

Entonces, ¿cómo se construye la evidencia sobre la eficacia y seguridad de un medicamento registrado en el REM, pero para una indicación no aprobada por la autoridad sanitaria o bajo condiciones diferentes a las autorizadas?

Del análisis de fallos de jurisprudencia, se ha observado: la referencia a la comunidad internacional, consensos y experiencia en centros de referencia de distintos países del mundo, como al conocimiento propio del médico.

Como ha sido observado, el uso *off label* proviene, en general, de un presunto efecto de clase de la droga, de la extensión de formas más leves de una indicación aprobada, extensión de condiciones relacionadas, de la expansión a alguna condición fisiológica similar o por extensión de condiciones cuyos síntomas se solapan con los de las indicaciones aprobadas¹⁹. Esto ha sido considerando en un caso del año 2015 en el cual se sostuvo que se habían sustanciado numerosos procesos destinados a obtener cobertura para la misma droga ante afecciones que en esos momentos no contaban con previsión normativa alguna y que hoy se encuentran contempladas.

En línea con ello, las indicaciones autorizadas para cada especialidad constan en el prospecto correspondiente, disponible al público en el Vademécum Nacional de Medicamentos.

Por su parte, los jueces o procuradores han solicitado su opinión al Cuerpo Médico Forense o a la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Con relación al primero, han expresado que no debe perderse de vista que la prueba pericial médica adquiere un valor significativo cuando ella ha sido confiada al Cuerpo Médico Forense, habida cuenta de que se trata de un verdadero asesoramiento técnico de auxiliares del órgano jurisdiccional, cuya imparcialidad y

19 J.P. Real, S.D. Palma Haya de la Torre y Medina Allende, “Implicancias farmacoterapéuticas y legales del uso *off label* de medicamentos: caso del uso oftálmico de los anti-VEGF en Argentina”, cit.

corrección están garantizadas por normas específicas que amparan la actuación de los funcionarios judiciales.

En consecuencia, resulta altamente recomendable que el médico tratante pueda fundamentar la prescripción *off label* de un medicamento, además de su experiencia y sapiencia, en documentos de profesionales o instituciones con experiencia que avalen su razonamiento en términos generales y que dicho fundamento sea reflejado en la historia clínica del paciente.

4.2. Información al paciente

Considerando la falta de regulación, no se han sistematizado condiciones en la legislación positiva que deban ser cumplidas al momento del acto médico.

No obstante, por imperio de ciertas normas vigentes en materia de salud, el médico no podría dejar de brindar una clara y suficiente información al paciente. La Ley 26.529 sobre los Derechos del Paciente del año 2009, dispone que el paciente tiene derecho a recibir la información sanitaria necesaria, vinculada a su salud, lo que incluye aquella información sanitaria que, de manera clara, suficiente y adecuada a la capacidad de comprensión del paciente, informe sobre su estado de salud, los estudios y tratamientos que fueren menester realizarle y la previsible evolución, riesgos, complicaciones o secuelas posibles; como también, el paciente tiene derecho a aceptar o rechazar determinadas terapias o procedimientos médicos o biológicos, con o sin expresión de causa, como así también a revocar posteriormente su manifestación de la voluntad.

La entrada en vigencia de esta norma generó, además, la obligación de contar con el previo consentimiento informado del paciente ante toda actuación profesional en el ámbito médico-sanitario, sea público o privado, independientemente de si el fármaco o tratamiento ha sido aprobado por el ANMAT. La regla es el consentimiento verbal y su asentamiento en la historia clínica, salvo en ciertos supuestos, en los que será por escrito y debidamente suscrito.

En el caso de prescripción fuera de prospecto de medicamentos, entendemos que el deber de información que debe brindar el médico reviste una especial importancia puesto que el paciente no podrá encontrar respuesta a sus dudas en el prospecto o ANMAT.

Por lo tanto, la prescripción *off label* deberá ser informada al paciente de manera oportuna (es decir, previamente y con el tiempo necesario para su análisis por parte del paciente) y, salvo que se encuentren en alguno de los supuestos enunciados, el consentimiento podrá ser verbal, pero deberá asentarse en la historia clínica la fecha y alcance de cómo y sobre qué práctica operó. No obstante, a menor evidencia científica, se considera altamente recomendable instrumentar el consentimiento de manera escrita, otorgando una copia al paciente –incluso, según cada caso, para que pueda pensarla en su casa –, con una reseña de todo ello en la historia clínica.

4.3. Cobertura del seguro médico

Se observan algunas acciones de amparos tendientes a reclamar judicialmente ante la cobertura de un medicamento prescrito fuera de prospecto. De una consulta efectuada ante la Cámara Civil y Comercial Federal de la Ciudad A. de Buenos Aires, a partir del año 2014 al presente, se han detectado muy pocos expedientes vinculados a prescripción *off label*. Lamentablemente, observamos que aún no se utiliza una denominación común o uniforme con relación a este instituto que permita individualizar los expedientes vinculados.

En las contestaciones de demandadas, algunos seguros médicos han intentado sostener:

“la condena violaría los principios de investigación científica (...), pues ha obligado a la demandada a proveer un medicamento para una, patología diferente a aquella para la cual ha sido aprobada por la ANMAT, lo que constituiría un uso experimental del fármaco”²⁰.

Sin adelantarnos a analizar el fondo de la cuestión en este apartado, entendemos que esta defensa no sería válida porque la prescripción fuera de prospecto no implica investigación. En efecto, así lo ha dicho la Sala II de la Cámara Civil y Comercial Federal al afirmar:

“El hecho de que no exista una previsión concreta para la cobertura de la uveítis o la enfermedad de Behcet con adalimumab no necesariamente implica que se trate de un uso experimental (...). Ello obedece a que en el caso no se trataría de un empleo de esa medicación con el objeto de comprobar sus efectos en un caso concreto sino de un tratamiento destinado a combatir la dolencia que padece el demandante”²¹.

La CSJN ha evaluado la cobertura de medicamentos ante distintos supuestos fácticos, a saber:

- i. Fallos: 330:3725 (“Cambiaso Peres de Nealón”, 2007), en el cual el actor reclamaba la provisión de medicamentos y prestaciones médicas autorizadas para la patología que sufría su hijo menor de edad. Allí se sostuvo finalmente:

“la determinación de si las prestaciones reclamadas en el presente caso se adecuan al marco legal indicado, es tema de hecho y prueba relativo a la relación entre

20 CSJN, 20.5.2014, “L.E.S. c. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (Cemic) s. Amparo”, cita online: AR/JUR/18656/2014. En sentido similar, se manifestó APROSS en el expte “Saad, Marcela Betríz y otro c. Administración Provincial de Seguro de Salud (A.P.R.O.S.S.) s/ amparo”, resuelto por Cámara 5a de Apelaciones en lo Civil y Comercial de Córdoba, 11/03/2015, La Ley Online, AR/JUR/5573/2015.

21 CamCivcomFdal, Sala II, 04/09/2015, “Grange, Angés José c/ Omint SA de Servicios y otro s/Incidente de medida cautelar”.

aquellas y las circunstancias que rodean a la persona con discapacidad reclamante, que ha sido juzgado en términos no susceptibles del calificativo de arbitrarios, lo cual pone a la cuestión fuera de los alcances de esta instancia extraordinaria”.

- ii. Fallos: 333:690 (“Buñes, 2010), en el cual la actora solicitaba la prescripción de un fármaco que no estaba aprobado por la autoridad de aplicación nacional, encontrándose en la actualidad y respecto de su enfermedad, en etapa de experimentación (al momento de la sentencia de la CSJN no se contaba con los resultados de ensayos clínicos fase III).

“En tales condiciones, esta Corte no advierte la presencia de norma alguna de jerarquía constitucional o infraconstitucional que, sea en su letra o en su espíritu, imponga a una obra social o al Estado la provisión o la cobertura de tratamientos del carácter indicado”.

- iii. Fallos: 337:580 (L.E.S., 2014), en este caso la actora exigía la cobertura del cien por ciento de la droga Rituximab, a la empresa de medicina prepaga a la que estaba afiliada, para su uso fuera de prospecto. La CSJN resolvió dejar sin efecto la sentencia que hizo lugar a la acción de amparo sosteniendo que se apartó de manera inequívoca del régimen aplicable entonces para empresas como la demandada, además de que omitió exponer fundamentos razonados que sostengan jurídicamente la obligación de cobertura del medicamento pretendido.

En su fallo, la CSJN se apartó del Dictamen de la Procuradora que entró en el análisis de la razonabilidad de la prescripción del fármaco en el caso concreto y entendió, por el contrario, que no lucía arbitraria la valoración del *a quo* sobre la conveniencia y la razonabilidad del uso de la droga Rituximab para el tratamiento de la patología que sufría la actora.

En el Dictamen de fecha 28 de mayo de 2013, la Procuradora manifestó:

“...las empresas o entidades que prestan servicios de medicina prepaga (...) deben cubrir, como mínimo, las mismas prestaciones que son obligatorias para las obras sociales. Esto último comprende las prestaciones que, con carácter obligatorio, establezca y actualice periódicamente la autoridad de aplicación”; “En las jurisdicciones en las que el uso atípico ha sido explícitamente regulado (...), cuando lo que está en juego es la cobertura del tratamiento por parte de un servicio médico regulado, la determinación del fundamento científico del uso fuera de prospecto puede requerir además el aval de una institución específica, o la inclusión del uso atípico cuestionado en alguna publicación científica en particular...”; “El derecho a la salud (...) garantiza al paciente el acceso al tratamiento médicamente adecuado para la patología que padece. Tanto la regulación internacional del uso fuera de prospecto de medicamentos aprobados, como la regulación de la ANMAT sobre uso compasivo de medicamentos no

aprobados pretenden garantizar el acceso del paciente a un tratamiento adecuado, aun cuando ello implique utilizar un fármaco para un uso distinto del aprobado por la autoridad de aplicación. Ello exige evaluar debidamente la conveniencia y razonabilidad del uso fuera de prospecto del fármaco, teniendo en cuenta la información científica acerca de la eficacia del fármaco para la patología en cuestión y para la situación concreta del paciente, la razonabilidad de la relación entre riesgos y beneficios y el consentimiento informado del paciente”.

Además, consultó a la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, quien informó, según fuera relatado en el mismo Dictamen:

“si bien el fármaco está indicado para [otras indicaciones], se considera prudente su empleo en la patología que presenta la actora, en cuadros de su gravedad y ante el fracaso de los tratamientos de primera línea, ya que por su mecanismo de acción es razonable su uso en otras afecciones que presenten alteraciones inmunológicas dependientes de los linfocitos B”.

Para ello, la Academia valoró resultados de estudios clínicos no controlados y un ensayo adecuadamente controlado con resultados positivos, aunque no estadísticamente significativos. Asimismo, según fuera observado en el Dictamen:

“la Academia apuntó que existe una gran distancia entre las conclusiones de los ensayos clínicos y la conducta médica que se debe adoptar ante un paciente en particular, máxime en casos de la gravedad que presentaba la actora y cuando han fracasado los tratamientos clásicos”.

La CSJN, en cambio, consideró que el recurso extraordinario resultó formalmente admisible en cuanto se había invocado la arbitrariedad del fallo, puesto que la cámara se apartó de manera inequívoca del régimen aplicable para empresas de medicina prepaga, incurriendo la alzada en un salto argumentativo al omitir examinar si dichos agentes de la salud estaban obligados, o no, a brindar la cobertura pretendida en el sub lite (más allá de que estaban obligadas a cubrir las mismas prestaciones dispuestas como obligatorias para las obras sociales). La CSJN entendió que el eje controversial que debía definirse era si la cobertura del medicamento prescripto era un mandato obligatorio incorporado al específico plan prestacional de la demandada frente a la demandante.

Si bien existen voces que alegan que el derecho a la salud²² garantiza al paciente el acceso al tratamiento médicamente adecuado para la patología que padece, aun cuando ello implique utilizar un fármaco para un uso distinto del aprobado por la autoridad de aplicación, la CSJN pareciera haber restringido la obligación de la cobertura –al menos de una empresa de medicina prepaga– a aquellas incorporadas en el específico plan prestacional de la empresa frente a su afiliado.

De manera previa al año 2014, la jurisprudencia había hecho lugar a la cobertura de fármacos prescriptos fuera de prospecto en varias causas considerando, básicamente, que el Programa Médico Obligatorio establece solamente un piso mínimo de cobertura, no taxativo²³.

De manera posterior al año 2014, se observa que los fallos de los tribunales inferiores han mantenido su razonamiento previo, fundamentando la cobertura – en sentencia definitiva como ante el otorgamiento de medidas cautelares –, de la siguiente manera:

“...el artículo 28 de la Ley N° 23.661 establece que los agentes del seguro de salud deberán desarrollar obligatoriamente un programa de prestaciones de salud (...); “En este orden de ideas, es menester recordar que la Corte Suprema de Justicia de la Nación tiene dicho que lo dispuesto en los tratados internacionales que tienen jerarquía constitucional (...), reafirma el derecho a la preservación de la salud (...) y destaca la obligación impostergable que tiene la autoridad pública de garantizar ese derecho con acciones positivas...”; “...cabe concluir que el mantenimiento de la medida precautoria decretada no ocasiona un grave perjuicio a la demandada, pero evita, en cambio, el agravamiento de las condiciones de vida del paciente...”²⁴. Incluso, se ha sostenido: “las prestaciones que reconoce el Programa Médico Obligatorio no constituyen un elenco cerrado e insusceptible de ser modificado con el tiempo en beneficio de los afiliados, pues semejante interpretación importaría cristalizar en un momento histórico la evolución continua, incesante y natural que se produce en el ámbito de la medicina y en la noción de “calidad de vida”, que es esencialmente cambiante” y “no constituye una limitación para dichos agentes, sino que consiste en una enumeración no taxativa de la cobertura

22 El derecho a la salud está reconocido en los tratados internacionales con rango constitucional (art. 75, inc. 22), extensivo no solo a la salud individual sino también a la salud colectiva.

23 Por ejemplo: CNCivComFed, Sala III, 24/11/2011, “C. A. A. c/Mapfre Salud S.A. s/recurso de queja”, con relación al Bevacizumab (Avastin); CNCivComFed, Sala III, 13/08/2013, “O.J.M c/Swiss Medical S.A. s/amparo” (hormona de crecimiento); CFCyC, Sala III, 4.7.2013, “G.I. Tomás c. Swiss Medical” (Adalimumab – Humira –cuando aún no estaba aprobado para la enfermedad de Crohn); entre otros.

24 CNCivComFed, Sala II, 10/11/2016, “Perrando, Aldo Isamel c/ Instituto Nac. de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados y otro s/ Amparo de Salud”, con relación al Bevacizumab (Avastin).

mínima que los beneficiarios están en condiciones de exigir a las obras sociales (...). Por ende, debe ser entendida como un “piso prestacional”, por lo que no puede, como principio, derivar en una afectación del derecho a la vida y a la salud de jerarquía constitucional”²⁵.

También se ha sostenido en otro caso resuelto por la misma sala:

“...el hecho de que no cuente con aprobación de la ANMAT para el tratamiento de la enfermedad que padece el señor Grange no es, en sí mismo, un obstáculo al otorgamiento de la protección cautelar perseguida, ponderando que –como es sabido– esa clase de decisiones requiere procedimientos que insumen buena cantidad de tiempo. Desde esta perspectiva, y a modo de obiter dicta, es pertinente recordar que en estos estrados se han sustanciado numerosos procesos destinados a obtener cobertura para la misma droga que se reclama en autos ante afecciones que en esos momentos no contaban con previsión normativa alguna y que hoy se encuentran contempladas en la resolución n° 1048 de la Superintendencia de Servicios de Salud...”; “...si bien la medida implicará una erogación importante para las demandadas, no se trata de una prestación que, en la actualidad, resulte totalmente extraña a su giro habitual...” y “...no existen, empero, elementos que permitan sostener que la cobertura dispuesta en autos vaya a producir un desequilibrio económico financiero para las demandadas...”²⁶.

En otro caso del año 2015, se ha confirmado la sentencia de primera instancia en la medida cautelar haciendo lugar a la petición del amparista con el fundamento que *“...el delicado estado de salud de la menor en autos y el riesgo de vida que implicaría privarla de la medicación que conforme los informes acompañados ya estaría recibiendo” (fs. 28), para entender verosímil el derecho invocado...”²⁷. Ello a pesar de que APROSS había justificado su negativa en la Ley 9277 que, en su artículo 14, determina:*

“La APROSS no otorgará cobertura asistencial ni reconocerá reintegro de gastos en los siguientes supuestos: Inciso b): Prestaciones y medicamentos en etapa experimental, no avalados por instituciones científicas reconocidas a nivel nacional y/o no incluidos en el Menú Prestacional de la APROSS. Inc. c): Prestaciones, servicios y/o insumos que no resulten eficaces y eficientes según medicina basada en la evidencia o que se opongan a las normas legales vigentes”.

25 CNCivcomFdal, Sala I, 24/08/2018, “C.A.D. c/ Obra social Poder Judicial de la Nación s/Amparo de salud”.

26 CNCivcomFdal, Sala II, 04/09/2015, “Grange, Angés José c/ Omint SA de Servicios y otro s/Incidente de medida cautelar”.

27 Cámara 5a de Apelaciones en lo Civil y Comercial de Córdoba, 11/03/2015, “Saad, Marcela Betríz y otro c. Administración Provincial de Seguro de Salud (A.P.R.O.S.S.) s/ amparo - recurso de apelación.

La dirección que pareciera señalar la CSJN para la financiación privada y que podría, eventualmente, asimilarse a la financiación social (atento la equiparación realizada por la Ley 24.754), entendemos no aplicaría para los Estados Provinciales y el Estado Nacional, último garante de las prestaciones de salud.

4.4. Responsabilidad por daños

Los profesionales de la salud están facultados para prescribir un medicamento aún en condiciones diferentes a las aprobados por la Autoridad Sanitaria, sobre la base de su experiencia y el conocimiento científico disponible, pero atento a que en dicha decisión solamente interviene éste, su responsabilidad sobre eventuales consecuencias en el caso en concreto no será, en principio, compartida con el laboratorio titular de la autorización para la comercialización del fármaco, el ANMAT u otro organismo.

La Resolución del Ministerio de Educación n. 1254/2018, en su Anexo XXIV, establece la potestad exclusiva del médico de prescribir cualquier procedimiento de diagnóstico, pronóstico y tratamiento relativo a la salud humana en individuos. No obstante, la Ley 17.132, que regula el ejercicio de la medicina, pone un límite a dicha facultad de la siguiente manera:

“Queda prohibido a los profesionales que ejerzan la medicina: ... 7º) aplicar en su práctica privada procedimientos que no hayan sido presentados o considerados o discutidos o aprobados en los centros universitarios o científicos reconocidos del país; 8º) practicar tratamientos personales utilizando productos especiales de preparación exclusiva y/o secreta y/o no autorizados por la Secretaría de Estado de Salud Pública...”
(art. 20, inc. 7 y 8, Ley n. 17.132).

De todos modos, esta prohibición no logra impedir la prescripción de un medicamento fuera de su prospecto, en tanto estuviera basado en conocimiento científico disponible y no fuera secreto.

Asimismo, las normas internas de autorregulación de ciertas asociaciones de médicos, disponen específicamente: *“El médico tiene derecho a prescribir el medicamento que considere más conveniente y el procedimiento diagnóstico o terapéutico que crea más acertado”* (art. 204, Código de Ética de la Confederación Médica de la República Argentina - COMRA);

“El médico debe disponer de libertad de prescripción y de las condiciones técnicas que le permitan actuar con independencia y garantía de calidad. En caso de que no se cumplan esas condiciones deberá informar de ello al organismo gestor de la asistencia y al paciente” (art. 111, Código de Ética de la COMRA);

“Los miembros del Equipo de Salud utilizarán o prescribirán productos de índole variada, con calidad garantizada y probada, así como cumpliendo con las normas de la Ley de medicamentos (25.649), especialmente en lo que se refiere a la inclusión del nombre genérico” (art. 59, Código de Ética de la Asociación Médica Argentina – AMA);

“Siendo la indicación de medicamentos parte de la consulta, los miembros del Equipo de Salud deben defender la libertad de prescripción, dado que como “acto médico” asumen la responsabilidad ética y legal de los resultados de dicha actividad, aunque respetando la posibilidad de cambio de marca por decisión del paciente, quien deberá cumplir con la información al médico responsable de la prescripción” (art. 60, Código de Ética de la AMA).

La Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, sala A, ha dicho: *“...el empleo de ese tipo de medicaciones [fuera de prospecto] ha de ser exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien lo realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento científico disponible”²⁸*. A la misma conclusión arribó anteriormente el ANMAT al manifestar en su comunicado oficial:

“Las indicaciones “off-label” son de exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien las realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento científico disponible, motivado por la necesidad de brindar una respuesta a problemas de salud para los cuales no existan estándares de tratamiento o que, en caso de existir, los mismos sean de muy difícil acceso”.

No obstante, vale aclarar que la obligación del médico no es una obligación de resultados sino de medios. Al respecto, el artículo 1768 del Código Civil y Comercial de la Nación establece:

“La actividad del profesional liberal está sujeta a las reglas de las obligaciones de hacer. La responsabilidad es subjetiva, excepto que se haya comprometido un resultado concreto (...). La actividad del profesional liberal no está comprendida en la responsabilidad por actividades riesgosas previstas en el artículo 1757”

y el artículo 1724, agrega:

“Son factores subjetivos de atribución la culpa y el dolo. La culpa consiste en la omisión de la diligencia debida según la naturaleza de la obligación y las circunstancias de las personas, el tiempo y el lugar. Comprende la imprudencia, la negligencia y la impericia en el arte o profesión” (art. 1724, Código Civil y Comercial de la Nación).

²⁸ Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, sala A, 07/06/2018, “P., M. del C. c. Instituto de la Visión SA y otros s/ daños y perjuicios”.

Por su parte, el Código Penal de la Nación tipifica conductas vinculadas con la entrega y suministro de sustancias medicinales peligrosas para la salud, disimulando su carácter nocivo o cuando alguno de los hechos previstos fuere cometido por inobservancia de los deberes a su cargo.

En consecuencia, la prescripción *off label* de medicamentos como acto médico podría generar la obligación de responder, frente a un daño directo, cuando ella no pudiera ser fundamentada en el conocimiento científico disponible y/o hubiera otro tratamiento aprobado por el ANMAT con relación al cual se hubiera probado la seguridad, eficacia y calidad y dicho medicamento fuera accesible y no contraindicado para el paciente; en otras palabras cuando la prescripción pudiera ser calificada como negligente.

En este sentido, en un caso reciente de acción de daños y perjuicios por responsabilidad médica y de la institución, donde se había prescrito un medicamento fuera de prospecto, la causa de la responsabilidad se vinculó con la inobservancia de medidas de seguridad, asepsia e higiene y no con el acto médico de la prescripción fuera de prospecto. En este sentido, se dijo:

“...debe responsabilizarse a los demandados (...), por no haber dado cumplimiento con las medidas de seguridad, asepsia e higiene...” “... no habré de considerar (...) lo (...) relativo a la administración de medicamentos no avalados por la autoridad sanitaria, en la medida que las secuelas incapacitantes sufridas por la actora, no obedecieron (...) al suministro del “Avastín”, como medicación fuera de prospecto”. “...En orden a que tampoco se encuentra discutido, ni es motivo de reproche el hecho de habersele suministrado un medicamento “off label” a la actora...”²⁹.

Por último, es esencial que el tratamiento se realice en condiciones muy controladas por el médico. En este sentido, en un estudio del ANMAT se ha sostenido:

“...es razonable el uso fuera de ficha técnica de BZM para el NF2 en las condiciones muy controladas antedichas, siempre que se cumplan los criterios de cuidados extremos para la exposición a la droga y cumpliendo con la firma de un consentimiento informado muy completo y la responsabilidad de médico tratante y paciente y familia”³⁰.

En este caso, el paciente había presentado en el Ministerio de Salud de la Nación (MSN) un pedido de autorización para el uso del Bevacizumab (BZM) por su caso de Neurofibromatosis tipo 2. Para resolver, el MSN pidió opinión al ANMAT³¹. No obstante, de acuerdo con la situación actual

29 Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, sala A, 07/06/2018, “P., M. del C. c. Instituto de la Visión SA y otros s/ daños y perjuicios”.

30 http://www.anmat.gov.ar/ets/BZM-NF2_informe_final.pdf

31 Expediente MSN 1-2002-30984-15-5, Nota ANMAT: 197/2016.

de la legislación, no resulta necesario la autorización previa del ANMAT para la prescripción fuera de prospecto de un medicamento.

4.5. Farmacovigilancia: ¿corresponde prever el control y fiscalización de la prescripción y suministros de medicamentos por fuera de su prospecto?

Según el Informe Anual del ANMAT del año 2016, el mayor número de notificaciones de eventos adversos se puede observar en la categoría de medicamento no indicado para una determinada finalidad o no apropiado para ésta, seguido por las notificaciones realizadas con motivo en la equivocación de la dosis administrada. Asimismo, se ha apreciado que en la segunda etapa en la ocurrieron mayores errores es en la etapa de la prescripción. En efecto, se ha alertado sobre el hecho que *“...la falta de aprobación por parte de un organismo regulador implica la falta de rangos de dosis seguras e información inadecuada sobre las contraindicaciones, que en conjunto hacen que las RAM sean más probables”*³².

Con el objeto de detectar, evaluar, comprender y prevenir efectos adversos derivados del uso de los medicamentos, se ha creado en Argentina el Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Para ello, todos los profesionales de la salud, responsables de la industria farmacéutica y pacientes son exhortados a notificar las sospechas de reacciones adversas (RAM) y de fallas de calidad.

Si bien el sistema se proyecta para dar el respaldo definitivo al medicamento tal cual fuera aprobado por el ANMAT, se sostiene asimismo la conveniencia de implementar un sistema de farmacovigilancia para usos *on* y *off label*. Ello permitiría sistematizar y generar información referida a la interacción de drogas y la eficacia y seguridad por fuera de los usos aprobados.

En efecto, es altamente recomendable y exigible al médico tratante que al prescribir un tratamiento medicamentoso fuera de prospecto, mantenga registros del uso y los efectos alcanzados, sean adversos o beneficiosos con el producto utilizado³³ y, de existir sospecha de ocurrencia de un evento adverso, notificar al ANMAT con expresa referencia al uso *off label* prescripto voluntariamente.

32 S. Schiaffino, R. M. Papale y A. Brandolini, “Uso Off-Label y Farmacovigilancia”, *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Edición Latinoamérica*, 1a. ed., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Ediciones Farmacológicas, 2018, pg. 673.

33 S. Schiaffino, R. M. Papale y A. Brandolini, “Uso Off-Label y Farmacovigilancia” cit., pg. 678.

4.6. Intercambiabilidad de medicamentos

La Ley 25.679, sancionada en el 2002, estableció el principio de sustitución del medicamento de síntesis química, como consecuencia del cual, los medicamentos de síntesis químicas son, en principio, intercambiables. *“El farmacéutico, debidamente autorizado por la autoridad competente, es el único responsable y capacitado para la debida dispensa de especialidades farmacéuticas, como así también para su sustitución”*.

No obstante, en el caso de prescripción fuera de prospecto de medicamentos, entendemos, sería prudente preguntarnos si la sustitución del medicamento continúa aplicando tal cual.

En principio, el Decreto Reglamentario de la ley mencionada N. 987/2003 regula la justificación de la prescripción por marca. Creemos que, según cada caso, podría ser recomendable que el médico incorporase en la receta médica la especialidad de referencia o marca, de manera adicional al principio activo, justificando expresamente dicha elección si la falta de dicha información pudiera generar confusión al momento de la dispensa, considerando que el producto prescripto estaría aprobado para un uso distinto. También resulta de mucha importancia una indicación clara al diagnóstico realizado.

5. Derecho comparado

Como fuera mencionado por la Procuradora de la Nación en un Dictamen del año 2014, *“El uso fuera de prospecto o atípico de medicamentos ha sido objeto de estudio y consenso en la comunidad científica y bioética mundial y cuenta con regulación específica en varias jurisdicciones”*³⁴.

En este sentido, la Comunidad Europea no regula el instituto a nivel comunitario, pero sí exige el cumplimiento de programas de farmacovigilancia *on label* y *off label*. Sin perjuicio de ello, ciertos países han avanzado en la línea de la regulación. En este sentido, se encuentran España, quien estableció los requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, y Francia, con ciertas diferencias entre ellas³⁵.

Por su parte, Estados Unidos no ha previsto una regulación del tema. En su sitio web oficial, la FDA aclara: *“From the FDA perspective, once the FDA approves a drug, healthcare providers*

34 CSJN, 20/05/2014, “L., E. S. c. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC) s/ Amparo”.

35 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf.

*generally may prescribe the drug for an unapproved use when they judge that it is medically appropriate for their patient*³⁶, deslindando su responsabilidad a favor del médico.

En Latinoamérica tampoco existe regulación autónoma y completa del instituto, aunque sí se reconoce la aplicación de otras regulaciones, como son, por ejemplo: ejercicio profesional, promoción, recomendaciones de la autoridad.

En particular, en Colombia se hace referencia a este uso como “Usos no incluidos en el registro sanitario” (por sus siglas: “UNIRS”). Se los define como uso o prescripción excepcional de medicamentos que requieren ser empleados en indicaciones y/o grupos de pacientes diferentes a lo consignado en el registro sanitario. Se sostiene que el sistema de salud debe procurar por la mejor utilización social y económica de los recursos, servicios y tecnologías disponibles para garantizar el derecho a la salud de toda la población y se eleva como principio rector la autonomía médica.

En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (INVISA), ha emitido también una comunicación formal en la cual se expone:

*“O uso off label de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Há casos mesmo em que esta indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos (...).A classificação de uma indicação como off label pode, pois, variar temporalmente e de lugar para lugar. O uso off label é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto”.*³⁷

En cierto casos, INVISA ha efectuado alertas sobre riesgos en usos *off label* determinados.

36 <https://www.fda.gov/forpatients/other/offlabel/default.htm>.

37 Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/>

6. ¿La prescripción fuera de prospecto de medicamentos es una facultad que debe ser regulada?

Corresponde preguntarnos si dado nuestro sistema jurídico federal, en especial, lo concerniente en materia de Derecho de Salud, correspondería regular la facultad de los médicos para prescribir medicamentos por fuera de lo aprobado por el ANMAT en su prospecto, o bien, si se mantiene como facultad exclusiva de los médicos, no regulada de manera específica.

Nosotros nos inclinamos por la segunda opción, aunque consideramos altamente recomendable enunciar ciertas pautas o recomendaciones que los médicos debieran considerar al momento del acto de prescripción para disminuir la posibilidad de que fuera calificado como arbitrario o negligente.

El motivo considerado para ello es que la prescripción fuera de prospecto de medicamentos es excepcional y reconoce distintas causas: por ejemplo, intolerancia del paciente para los tratamientos aprobados, ausencia o inadecuación de tratamientos aprobados para un cuadro clínico determinado, imposibilidad de realizar estudios clínicos que respalden la solicitud de aprobación de un medicamento por las especiales condiciones de la población (por ejemplo, población infantil).

No obstante, existe hoy en Argentina un marco normativo vigente a partir del cual entendemos que resulta necesaria y altamente recomendable la observancia de las siguientes pautas, que resumimos a continuación:

- i. Adoptar la decisión sobre la base de información científica acerca de la eficacia del fármaco para la patología en cuestión y para la situación concreta del paciente, realizando un análisis de razonabilidad acerca de la relación entre los riesgos asumidos y los beneficios esperados para ese paciente.
- ii. Obtener el consentimiento informado previo, de manera expresa, por parte del paciente, otorgando una copia a éste y dejando una reseña de dicho proceso en la historia clínica, incluyendo la mención a los documentos de profesionales o instituciones con experiencia que avalen su razonamiento en el caso en concreto.
- iii. Informar, en su caso, al paciente en caso de existir un estudio clínico en el cual el paciente pudiera enrolarse.
- iv. Analizar la necesidad de incorporar en la receta médica la especialidad de referencia o marca, de manera adicional al principio activo, justificando expresamente dicha elección si la falta de dicha información pudiera generar confusión al momento de la dispensa, considerando que el producto prescripto fue aprobado para un uso distinto.

- v. Hacer un adecuado seguimiento del tratamiento del paciente (en condiciones muy controladas) y, en caso de producirse un evento adverso, notificar al ANMAT indicando expresamente la prescripción fuera de prospecto del producto involucrado.

Sin perjuicio de ello, en aquellos casos en los que fuera habitual el uso *off label* de un medicamento determinado, entendemos que correspondería al ANMAT analizar su aplicación y emitir su opinión, publicando los antecedentes científicos considerados para ello con el propósito de facilitar el acceso de los pacientes a una terapéutica eficaz y segura. En efecto, el ANMAT esto ya lo ha hecho a través de sus áreas de farmacovigilancia y, en especial, el Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias³⁸.

Dichos estudios publicados son de utilidad, actualmente, para respaldar los usos no aprobados aceptados, con evidencia científica (incluso, podrían ser de utilidad a la hora de evaluar la responsabilidad del médico); sin embargo, no hemos visto que se otorgue o declare algún límite de tiempo para ello.

Entonces, entendemos que sería posible implementar en Argentina un listado no taxativo de usos *off label* aceptados por la comunidad científica, aunque sería recomendable limitarlo por un tiempo determinado. A efectos de facilitar la tarea de visualización de usos habituales *off label*, podría ser útil implementar un régimen informativo voluntario dirigido a profesionales de la salud, sociedades científicas y a los órganos jurisdiccionales, por ejemplo.

De todos modos corresponde recordar que el ANMAT aclara que “...NO autoriza NI prohíbe el uso “*off label*” de los medicamentos en plaza; siendo esa decisión de exclusiva responsabilidad del médico tratante”. Asimismo, el ANMAT declara en su comunicado público que “...al ser la especialidad medicinal un bien de propiedad del titular, la ANMAT no tiene facultad para exigir que lo registre para otras indicaciones diferentes a las solicitadas”.

Esta tarea podría también ser realizada también por la CONETEC. A partir de allí, incluso, entendemos sería posible emitir recomendaciones sobre el financiamiento y/o políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias.

Por último, entendemos que debe exhortarse la investigación clínica adecuada y cuidada, incluso a instancias de los profesionales de la salud, para continuar generando conocimiento científico disponible para todos.

38 <http://www.anmat.gov.ar/ets/ets.asp>

7. Conclusión

El juramento hipocrático exige de los médicos que busquen el beneficio de sus pacientes según su mejor juicio y el principio de beneficencia vigente en el ámbito de la salud ha sido postulado como una obligación: maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños.

En ese marco, concluimos este trabajo preliminar sosteniendo la conveniencia de consensuar determinadas prácticas a fin de otorgar mayor seguridad y eficacia a la prescripción fuera de prospecto de medicamentos con el propósito de poder calificarla también como medicina de la evidencia. Alguna de tales prácticas son hoy exigibles conforme normas vigentes, otras surgen del análisis jurisprudencial de casos particulares, mientras que las restantes aparecen como una recomendación prudente a partir del desarrollo del derecho comparado o las buenas prácticas que han sido adoptadas localmente. Pero entendemos que todas ellas tienen como propósito final colaborar con el médico tratante durante la etapa de la prescripción de un medicamento y el tratamiento de una patología determinada en una persona igualmente individualizada, de acuerdo a las especiales circunstancias que pudieran converger.

Asimismo, exhortamos al Estado Nacional a repensar el rol de la Autoridad Sanitaria en esta materia, o el de otros organismos competentes, para la sistematización y generación de información científica disponible sobre usos habituales *off label* de medicamentos y resultados beneficiosos o adversos, en un tiempo y lugar determinado. Entendemos que esto encuadraría dentro de la obligación de adoptar medidas positivas para asegurar la realización del derecho a la salud.

Finalmente, hacemos un llamado al favorecimiento de la educación médica continua y las investigaciones científicas con el objeto de ampliar el conocimiento disponible sobre los usos *off label*.

En definitiva, cada persona es única e irrepetible y, como país, hemos asumido el compromiso de garantizar el derecho al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental. Ello exige, en este caso, aumentar la coordinación entre todos los actores a fin de obtener y disponer de información científica adecuada que respalde el uso *off label* de medicamentos, si ello fuera necesario y justificado en un caso en concreto y aceptado por el paciente.

Fecha de recepción: 8 de noviembre de 2021

Fecha de aceptación: 4 de junio de 2022