



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO
“EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE
FABRICACION INDUSTRIAL EN ESPAÑA Y LA
UNIÓN EUROPEA”

Autor: Juan Ignacio Sánchez Bermúdez

Fecha: junio 2019

Tutor: Carlos del Castillo Rodríguez

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

ÍNDICE

1	Resumen.....	5
2	Introducción y antecedentes.....	6
2.1	Evolución del marco legal del medicamento de fabricación industrial	6
2.2	Normativa aplicable al registro de medicamentos	6
2.3	Denominación de medicamento	7
3	Objetivos	8
4	Materiales y método.....	8
5	Resultados y discusión	9
5.1	Procedimiento centralizado	9
5.2	Autorizaciones concedidas por Administraciones Nacionales	14
6	Conclusiones	20
7	Bibliografía	21
7.1	Fuentes históricas y legislativas	21
7.2	Normativa	21

Índice de abreviaturas

AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios
art.	artículo
BOE	<i>Boletín Oficial del Estado</i>
CE	Constitución Española de 1978
CEE	Comunidad Económica Europea
CMHU	<i>Commite for Medicines of Human Use</i> (Comité para medicamentos de uso humano)
EMA	<i>European Medical Agency</i> (Agencia Europea del Medicamento)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> (Informe Publico Europeo de Evaluación)
p.a.	principio activo
RAE	Real Academia de la Lengua Española
RD 1/2015	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
Directiva 2001/83	Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano
Reglamento 726/2004	Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos
RD 1345/2007	Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente
UE	Unión Europea

pág./págs.

página/ página

núm.

número

1 Resumen

La autorización de comercialización de medicamentos en la Unión Europea (en adelante, UE), puede obtenerse siguiendo alguno de los procedimientos contemplados en la legislación vigente, de acuerdo con el tipo de medicamento que se quiera autorizar y a los intereses del solicitante.

La tramitación del proceso de autorización de comercialización será llevada a cabo por el representante legal designado por la entidad jurídica que es el solicitante, con el que se entenderán las actuaciones derivadas de la gestión.

En concreto la legislación europea y española contempla cuatro vías para conseguir la aprobación de comercialización de un medicamento de fabricación industrial. Esas cuatro vías pueden clasificarse en aquellas concedidas por administraciones nacionales, en la que englobamos el procedimiento de reconocimiento mutuo, descentralizado y el nacional; los dos primeros dan acceso al mercado en más de un Estado miembro y el último permite únicamente que el medicamento se dispense en el Estado miembro que se tramite la gestión. Por otro lado, existe el procedimiento centralizado que da acceso a todo el mercado europeo y es competencia de la administración central europea, representada por la Agencia Europea del Medicamento (en adelante, EMA).

En todos los procedimientos se contemplan distintos requerimientos y datos científicos sobre el medicamento. Atendiendo a sus características, si es innovador, genérico, hemoderivado, biotecnológico, etcétera. Se deberá aportar más o menos información y, en determinadas ocasiones la solicitud se tramitará obligatoriamente a través del procedimiento centralizado, como veremos más adelante.

Cualquiera de las vías está diseñada para obtener toda la información y datos científicos decisivos para que las administraciones resuelvan si el producto cumple con los estándares de calidad, eficacia y especialmente seguridad, necesarios para su comercialización en el territorio comunitario. Para ello, la autoridad competente elabora un informe de valoración beneficio-riesgo sobre el medicamento y en caso de detectar alguna incidencia, notificará al solicitante de esta para su resolución o para informarle que su solicitud ha sido denegada categóricamente.

2 Introducción y antecedentes

2.1 Evolución del marco legal del medicamento de fabricación industrial

El ingreso de España en la Comunidad Económica Europea (en adelante, CEE) en 1986 trajo consigo grandes cambios en la administración pública para poder adaptarse a las exigencias comunitarias.

La Ley 25/1990 del Medicamento¹, fue el primer gran cambio legislativo en materia de medicamentos. Esta ley tenía como principal objetivo «contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada»². Con ella la legislación del medicamento en España quedaba plenamente adaptada a la regulación de la CEE³.

Esta ley se mantuvo en vigor hasta el año 2006 con la promulgación de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios, para adaptarse al Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (en adelante, Reglamento 726/2007).

Finalmente, el Real Decreto 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, RD1/2015), nos da la base legal del medicamento en nuestro país. Como se indica en el apartado III del RD mencionado anteriormente «Este texto refundido aborda todos estos aspectos al incorporar las modificaciones producidas en la materia desde la entrada en vigor de la Ley 29/2006, de 26 de julio»⁴.

2.2 Normativa aplicable al registro de medicamentos

Las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el territorio de la UE están sujetas tanto a la normativa del derecho comunitario, como a la propia de cada Estado miembro en el que se desee obtener dicha autorización.

El derecho comunitario lo comprenden los reglamentos, que son actos legislativos vinculantes transcritos directamente al ordenamiento jurídico nacional de los Estados miembros, puesto que rigen en los procesos a nivel comunitario; y las directivas, que al igual que los reglamentos son actos legislativos, mas solo establecen los objetivos que todos los países de la UE deben cumplir, delegando en el poder legislativo de cada uno de ellos, la elaboración de leyes que permitan alcanzar la meta establecida⁵.

¹[España]. Ley 25/1990 del medicamento. *Boletín Oficial del Estado*, 22 de diciembre de 1990, núm.306.

² [España]. Ley 25/1990 del medicamento. *Boletín Oficial del Estado*, 22 de diciembre de 1990, núm.306, pág.38229.

³ Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “Tratado de Derecho Farmacéutico”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017, pág.84.

⁴ [España]. Real Decreto Legislativo 1/2015 por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, 24 de julio de 2015, núm.177, pág.62937.

⁵ Unión Europea [En línea] 7 de marzo de 2019. [Citado 14 de marzo 2019.]. Disponible en: https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_es

Una gran parte de la normativa comunitaria aplicable al derecho farmacéutico, que lo ordenan, se encuentran recopilada en el Volumen I de la recopilación “Eudralex”⁶, de la que podemos destacar para el estudio del tema que nos ocupa, el Reglamento 726/2004⁷ y la Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (en adelante, Directiva 2001/83) en la que se exponen las «Normas de la UE sobre la autorización, importación y producción de medicamentos para humanos» y «articula las disposiciones existentes sobre la venta, producción, etiquetado, clasificación, distribución y publicidad de medicamentos para uso humano en la UE»⁸.

En lo que se refiere al derecho nacional, como bien expone Jordi Faus Santasusana «la normativa que regula las autorizaciones de comercialización de medicamentos es normativa estatal, aprobada por la administración general del Estado al amparo del artículo (en adelante, art.) 149.1.16ª de la Constitución española de 1978 (en adelante, CE), en la que se reserva a la competencia exclusiva del Estado, la legislación sobre productos farmacéuticos»⁹.

Dicho lo cual, todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos aplicables al territorio español se rigen por el RD 1345/2007 de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (en adelante, RD 1345/2007) y la Directiva europea 2001/83 al ser este RD el instrumento legal del Estado español para cumplir los objetivos marcados en esta Directiva.

2.3 Denominación de medicamento

La Real Academia de la Lengua Española (en adelante, RAE) entiende como medicamento «sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta»¹⁰.

Sin embargo, el RD 1/2015 no tiene una definición única de medicamento, y en su lugar nos da varias definiciones de medicamento, atendiendo a las características que tengan. Para el caso que nos ocupa haremos referencia a dos:

- Medicamento de uso humano: «toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico»¹¹.

⁶Unión Europea [En línea] 3 de marzo de 2015. [Citado 14 de marzo 2019.]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_es

⁷[Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.1.

⁸[Unión Europea]. Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 6 de noviembre de 2001, núm.L311, pág.70.

⁹Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “Tratado de Derecho Farmacéutico”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017, pág.342.

¹⁰Real Academia de la Lengua Española. “Diccionario de la Lengua española”. Barcelona: Planeta, 2014.pág.185

¹¹[España]. Real Decreto Legislativo 1/2015 por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, 24 de julio de 2015, núm.177, pág.62942.

- **Medicamento genérico:** «todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas»¹².

3 Objetivos

- Valorar la labor de la Agencia Española de Medicamentos y Productor Sanitarios (en adelante, AEMPS) y la de sus homologas en el territorio comunitario.
- Estudiar y comparar los distintos procedimientos de registro de medicamentos en el territorio nacional y comunitario.
- Exponer las medidas planteadas por la UE y el Estado español en materia de seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, que se pretenden comercializar en el territorio común europeo.

4 Materiales y método

En la redacción de esta memoria se siguió una metodología de revisión bibliografía de fuentes primarias tomadas directamente de la legislación española publicada en el Boletín Oficial del Estado, (en adelante, BOE) y la publicada por las instituciones europeas en el Diario Oficial de la Unión Europea; así como la doctrina jurídica. Además de las páginas *web* de las instituciones competentes en esta materia como la AEMPS y la EMA.

¹² [España]. Real Decreto Legislativo 1/2015 por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, 24 de julio de 2015, núm.177, pág.62942.

5 Resultados y discusión

5.1 Procedimiento centralizado

5.1.1 Medicamentos sujetos a este procedimiento

De acuerdo con el anexo I del Reglamento 726/2004; los siguientes medicamentos solo podrán comercializarse en el territorio comunitario si reciben una resolución favorable tras someterse a una evaluación de seguridad, calidad y eficacia elaborada por la EMA y tras ser aprobado por Comisión Europea; no pudiendo optar a una autorización de comercialización concedida por una institución nacional de cualquier Estado miembro¹³.

En concreto, el Reglamento 726/2004 establece que están obligados a someterse a este procedimiento los medicamentos que pudenda ser englobados en alguna de las siguientes categorías¹⁴:

- Medicamentos de uso humano que hayan sido desarrollados mediante alguno de los siguientes procedimientos biotecnológicos:
 - Técnica del ADN recombinante.
 - Expresión controlada de codificación de genes.
 - Métodos de la hibridoma y de anticuerpos monoclonales.
- Medicamentos de uso veterinario destinados principalmente al desarrollo intensivo de ganado para consumo humano, favoreciendo su crecimiento o aumentando su productividad.
- Medicamentos de uso humano con un nuevo principio activo (en adelante p.a.), destinado al tratamiento de alguna de las siguientes enfermedades:
 - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
 - Cáncer.
 - Trastornos neurodegenerativos.
 - Diabetes de cualquier tipo.
 - Trastornos del sistema inmune.
 - Enfermedades víricas.
- Aquellos medicamentos que puedan considerarse como medicamentos huérfanos, destinados al tratamiento de las enfermedades raras.

¹³ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.33.

¹⁴ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.33.

Por otro lado, en el punto 2 del art. 3 de este reglamento se permite que «Cualquier medicamento que no figure en el anexo podrá ser objeto de una autorización de comercialización expedida por la Comunidad»¹⁵ siempre y cuando cumpla con alguna de las siguientes condiciones:¹⁶

- Medicamentos con un p.a. innovador no autorizados aun en el territorio común.
- Medicamentos que demuestren ser una innovación tecnológica, científica o terapéutica; y que resulte en un beneficio significativo para la salud pública.

5.1.2 Contenido del *Dossier* y base jurídica

Se presentará un *dossier* igual que para un procedimiento nacional basado en los requerimientos del Reglamento 726/2004, listados en los artículos 8, 10, 10bis, 10ter y 11, así como en el Anexo I de la Directiva 2001/83; estos artículos son la base jurídica, que según Faus Santasusana «afectaran al contenido del dossier que se presentara en cada caso y expone una serie de factores que determinan la posibilidad de apoyarse en una base jurídica u otra en el proceso de registro»¹⁷.

5.1.2.1 *Dossier* Completo

La base jurídica y requerimientos de este tipo de solicitudes esta expuesta en el art. 8 de la Directiva 2001/83, en el que se detallan la información y documentos que el solicitante debe incluir en el *dossier*, para que se pueda evaluar y acreditar la seguridad, calidad y eficacia del medicamento que se desea autorizar.

De toda la documentación e información incluida en este *dossier*, destacan los resultados de las pruebas farmacéuticas, es decir los ensayos fisicoquímicos, biológicos o microbiológicos y los de las pruebas tanto clínicas como preclínicas de toxicología y farmacología; así como una certificación que acredite que los ensayos clínicos realizados se ajustan a los requisitos éticos de la UE independientemente de si se realizaron en el territorio comunitario o no¹⁸.

Así mismo deben de adjuntarse los informes de expertos cualificados independientes correspondientes a cada una de las pruebas realizadas validando las mismas y sus resultados¹⁹.

De resultar una evaluación favorable el solicitante tiene la obligación de actualizar periódicamente la información contenida en el *dossier*, como parte del programa de

¹⁵ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.5.

¹⁶ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.5.

¹⁷ Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “Tratado de Derecho Farmacéutico”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017, pág.347.

¹⁸ Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “Tratado de Derecho Farmacéutico”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017, pág.347.

¹⁹ Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “Tratado de Derecho Farmacéutico”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017, pág.348.

farmacovigilancia al que están sujetos todos los medicamentos comercializados y autorizados en el espacio de la UE²⁰.

5.1.2.2 *Dossier* abreviado

En este caso es el art. 10 de la Directiva 2001/83 en la que se expone la base jurídica y requerimientos para los medicamentos que opten por esta categoría.

Para ser candidato a presentar un *dossier* abreviado, el medicamento debe cumplir con alguna de las siguientes características²¹:

- Ser considerado genérico de un medicamento previamente aprobado, cuyo titular autorice el uso de la documentación que presento durante su evaluación.
- Que contenga un p.a. cuyo uso médico este ampliamente reconocido o documentado en bibliografía científica.
- Que se trate de un medicamento cuyo p.a. se encuentre libre de derechos de protección por la patente al estar comercializado por al menos seis o diez años, según el caso, por el titular original.

Si cumple alguna de esas condiciones el solicitante queda exento de presentar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y pruebas clínicas; puesto que su solicitud esta apoyada en la documentación aportada por el titular de una autorización con un medicamento esencialmente igual o una importante cantidad de bibliografía científica que le avale.

5.1.3 Procedimiento

Una vez presentada la solicitud, la Comisión de Medicamentos de Uso Humano (en adelante, CMHU), designada por la EMA, procede a la evaluación de la misma.

Según lo dispuesto en el art. 6 del Reglamento 726/2004: «la Agencia velará por que el dictamen del Comité de medicamentos de uso humano se emita en un plazo de doscientos diez días a partir de la recepción de una solicitud válida. La duración del análisis de los datos científicos del expediente de solicitud de autorización de comercialización no podrá ser inferior a ochenta días, excepto en el caso en que el ponente y el ponente adjunto declaren haber terminado su evaluación antes del final de este plazo. El mencionado comité podrá solicitar que se prolongue la duración del análisis de los datos científicos del expediente de solicitud de autorización de comercialización, sobre la base de una solicitud debidamente motivada»²².

²⁰ [Unión Europea]. Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 6 de noviembre de 2001, núm.L311, pág.79.

²¹ [Unión Europea]. Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 6 de noviembre de 2001, núm.L311, pág.75.

²² [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.6.

No obstante, según Jordi Faus Santasusana, si el solicitante argumenta que se trata de un producto de especial interés para la salud pública, se realiza un procedimiento acelerado en el que se emite un veredicto en un plazo de ciento cincuenta días²³.

Atendiendo a lo dispuesto en el art. 13 del Reglamento 726/2004, la EMA concluye su evaluación en caso de un dictamen favorable, con la emisión de una propuesta de la CMHU que contenga alguno de los siguientes documentos²⁴:

- Un proyecto de resumen de las características del producto.
- Una recomendación sobre la frecuencia de envío de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad.
- Una explicación detallada de las condiciones o restricciones a aplicar en la dispensación o uso del medicamento; incluidas las condiciones de distribución del medicamento.
- Una explicación detallada de las condiciones o restricciones recomendadas en relación con un uso seguro y eficaz del producto.
- Una explicación detallada de todas las recomendaciones para garantizar un uso seguro del medicamento que deban incluirse en el sistema de gestión de riesgos.
- En su caso. Una explicación detallada de las obligaciones específicas que deban cumplirse en materia de registro o notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Eventualmente, una explicación detallada de las obligaciones que el titular deba cumplir en materia de estudios post-autorización relacionados tanto con la seguridad como la eficacia del producto, si no es posible concluir satisfactoriamente estos puntos antes de su comercialización.
- Proyecto del texto de etiquetado y prospecto.
- Informe de evaluación sobre los resultados de las pruebas que el solicitante haya presentado para avalar la seguridad, calidad, y eficacia de su medicamento.

Aprobado el dictamen, la decisión final puede demorarse sesenta días más, tiempo en el que se aprueban los textos de etiquetado y prospecto para todos los idiomas oficiales de la UE, así como la versión final del Informe Público Europeo de Evaluación, (en adelante, EPAR); y la CMHU recibe las observaciones aportadas por los estados miembros, para tomar una decisión final sobre la autorización de comercialización²⁵.

Ante la eventualidad de que se detectase algún problema con la solicitud durante la evaluación, el apartado 1 del art. 9 del Reglamento 726/2004, establece que «la EMA informará de manera inmediata al solicitante cuando del dictamen del CMHU resulte que:

- La solicitud no cumple los criterios de autorización fijados en el reglamento.
- Debe modificarse el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante.

²³ Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “Tratado de Derecho Farmacéutico”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017, pág.349.

²⁴ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.8.

²⁵ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.6.

- El etiquetado o el prospecto del producto no se ajustan al título V de la Directiva 2001/83»²⁶; a fin de que el solicitante rectifique el error.

Por último el apartado 2 de dicho art. 9 contempla el escenario de un informe desfavorable, en tal caso, el solicitante puede en un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen, notificar por escrito a la Agencia su intención de pedir un reexamen del veredicto, adjuntándole en detalle los motivos de su petición, en un plazo de sesenta días²⁷.

Tras recibir los alegatos del solicitante, la comisión procederá a reexaminar su veredicto teniendo en cuenta la nueva información aportada. En un lapso de sesenta días, la comisión emite un dictamen definitivo en el que se adjuntan las motivaciones de su conclusión.

Si este dictamen definitivo resultase negativo se aplicará el apartado 2 del art. 12 del Reglamento 726/2004 en el que se afirma: «la denegación de una autorización comunitaria de comercialización implicará la prohibición de comercializar el medicamento de que se trate en toda la Comunidad»²⁸.

5.1.4 Plazo de validez y autorizaciones condicionales

En los puntos 2, 3, 4 y 5 del articulado 14 del Reglamento 726/2004, se regula el plazo de validez de todas las autorizaciones concedidas mediante este procedimiento.

En principio, tras obtener un veredicto favorable, el medicamento tiene una autorización de comercialización válida durante cinco años. Seis meses antes del vencimiento de ese plazo se someterá a una reevaluación por la EMA, para lo que el titular debe remitirle un expediente que refleje de manera precisa la calidad, seguridad y eficacia de su producto en el mercado, así como cualquier cambio o variación que se realizara en el mismo desde que se obtuvo la autorización²⁹.

Si tras la reevaluación, la EMA emite una resolución favorable, la autorización queda validada de manera indefinida a excepción de que, por motivos justificados de farmacovigilancia, se considere que el medicamento debe reevaluarse nuevamente, y se obtiene una autorización

²⁶ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.7.

²⁷ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.8.

²⁸ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.9.

²⁹ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.9.

subrogada a una revisión por la EMA en cinco años, con arreglo a lo dispuesto en los apartados 2 y 3 del texto 14 del Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo³⁰.

Las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que tras haber sido aprobados no se comercialicen en un plazo de tres años tras recibir la aprobación de CMHU, así como todos aquellos que no permanezcan un mínimo de tres años seguidos en el mercado, se considerarán como caducas y deberán volver a ser evaluados para poder comercializarse en el territorio comunitario, con arreglo a lo dispuesto en los apartados 4 y 5³¹.

En lo referente a las autorizaciones condicionales, los apartados del 6 al 10 del articulado 14 del Reglamento 726/2004 contemplan que en determinados casos justificados y verificados objetivamente que supongan un beneficio importante en materia de salud pública o representen una innovación terapéutica destacada, contemplados en el Anexo I de la Directiva 2001/83; podrá aplicarse el procedimiento acelerado de ciento cincuenta días del que hablamos previamente.

En esta situación la autorización tiene una validez de un año y esta supeditada a una serie de requerimientos especiales por los cuales el solicitante debe de «establecer mecanismos específicos, en especial en lo que respecta a la seguridad del medicamento, a la información a las autoridades competentes de todo incidente relacionado con su utilización y a las medidas que deben adoptarse»³².

5.2 Autorizaciones concedidas por Administraciones Nacionales

5.2.1 Medicamentos candidatos a estos procedimientos.

De acuerdo con la legislación vigente, son candidatos a un procedimiento de autorización nacional aquellos medicamentos que no están obligados a someterse al modelo centralizado y que no han sido aprobados previamente por este medio, salvo que soliciten una autorización para una indicación no contemplada en la autorización previamente concedida por la EMA. Aplicándose el mismo criterio para los procedimientos que opten por el modelo descentralizado³³.

Por otro lado, el procedimiento de reconocimiento mutuo es únicamente aplicable a medicamentos que han obtenido previamente una autorización de comercialización en algún Estado miembro y que lógicamente no están sujetos al procedimiento centralizado³⁴.

³⁰ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.9.

³¹ [Unión Europea]. Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136, pág.9.

³² [Unión Europea]. Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 6 de noviembre de 2001, núm.L311, pág.118.

³³ Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “Tratado de Derecho Farmacéutico”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017, pág.354.

³⁴ Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “Tratado de Derecho Farmacéutico”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017, pág.353.

En cualquiera de los casos, estos procesos se aplican a medicamentos cuya comercialización va a realizarse únicamente en España o ciertos estados miembros y no en la totalidad de la UE, tal y como se especifica en el art. 3 del Real Decreto 1345/2007³⁵.

5.2.2 Contenido del *dossier* y base jurídica

Como bien expone Jordi Faus Santasusana en el capítulo octavo del Tratado de Derecho Farmacéutico, «el contenido del *dossier* que el solicitante debe presentar a la EMA y la base jurídica en la que puede apoyar su solicitud es enteramente aplicable a los procedimientos tramitados ante la administración española»³⁶.

La tramitación de estas solicitudes ante las autoridades española se rige por el RD 1345/2007, en sus artículos del 6 al 12 según el caso.

De esta forma tenemos que el art. 6 se aplica a solicitudes con *dossier* completo, el art. 7 para medicamentos genéricos, el art.8 para una solicitud combinada con datos suplementarios, el art. 9 para biosimilares, el art. 10 para medicamentos basados en p.a. suficientemente comprobados, el art.11 para nuevas asociaciones de p.a. ya autorizados y finalmente el art. 12 para solicitudes de autorización de medicamentos con consentimiento expreso del titular de una autorización previa o de un expediente en trámite de registro³⁷.

Como hemos dicho antes, el RD 1345/2007 es el instrumento legal para cumplir los objetivos marcados por la Directiva 2001/83, y ambos textos son esencialmente iguales salvo por el art. 12 del, donde como expone Jordi Faus Santasusana «se contempla expresamente que el solicitante de un expediente en trámite podrá consentir a otro solicitante la presentación de otra solicitud basada en idéntica documentación farmacéutica, preclínica y clínica, acompañando en el segundo expediente certificación por ambas partes de esta autorización y de la exactitud de ambas documentaciones en todos los aspectos, excepto en los de identificación y diseño de etiquetado del medicamento»³⁸. Esto tiene por finalidad facilitar la comercialización de un medicamento por parte de más de una compañía en el marco de un acuerdo comercial entre una empresa nacional normalmente y otra distinta.

5.2.3 Procedimientos

5.2.3.1 Nacional

Acontecidos diez días naturales desde que se expone ante la AEMPS una solicitud de autorización de comercialización para el territorio español, esta informa al solicitante si su petición se ha admitido o no a trámite, concediéndole un plazo máximo de diez días naturales para que este subsane las deficiencias halladas en la petitoria, en caso negativo³⁹.

³⁵ [España]. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, 7 de noviembre de 2007, núm.267, pág.6.

³⁶ Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “Tratado de Derecho Farmacéutico”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017, pág.354.

³⁷ [España]. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, 7 de noviembre de 2007, núm.267, págs.7-10.

³⁸ Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “Tratado de Derecho Farmacéutico”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017, pág.355.

³⁹ González Bueno, Antonio; del Castillo Rodríguez, Carlos. “Manual de Legislación Farmacéutica”. Madrid: Dykinson, 2019. pág.105.

Una vez la solicitud es admitida se procede a una rigurosa evaluación por la AEMPS, quien en un plazo de doscientos diez días desde que se presenta la solicitud, se pronunciará. No obstante, en el transcurso de la evaluación, puede solicitar información adicional al titular de la petición otorgándole un plazo de tres meses para facilitarle la información requerida, aunque en casos justificados dicho plazo se amplía a seis meses, con lo que el plazo para emitir la resolución queda suspendido hasta que se aporte la información requerida⁴⁰.

Caso de que el resultado de la evaluación sea favorable se emite una resolución autorizando la comercialización del medicamento y sus condiciones sanitarias de comercialización, así como otra información relevante como ficha técnica, prospecto y etiquetado.

Si por algún motivo la evaluación resultase desfavorable se le conceden quince días al solicitante para presentar apelaciones y la documentación oportuna, tras lo cual la AEMPS modificara su informe de evaluación y si procede lo remitirá al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano, para que emita su dictamen final⁴¹.

5.2.3.2 Procedimiento de reconocimiento mutuo

Este procedimiento este regulado a nivel nacional por el RD 1345/2007, en su capítulo VIII “*Procedimientos comunitarios*”⁴²; y por la Directiva 2001/83, a nivel europeo en su capítulo 4 “*Reconocimiento mutuo de autorizaciones*”⁴³.

Según el art. 71 del RD 1345/2007 « Se entiende por reconocimiento mutuo, el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro cuando el medicamento ya ha sido evaluado y autorizado en alguno de los Estados miembros»⁴⁴, de esta forma nos encontramos con un Estado miembro de referencia, aquel donde el medicamento se encuentra autorizado, y los Estados miembros concernidos, donde se desea autorizar el medicamento.

De acuerdo con lo estipulado en el art. 28 de la Directiva 2001/83 antes de iniciarse el procedimiento, el titular de la autorización debe informar al Estado miembro de referencia su intención de iniciarse en este procedimiento, aportando toda la información adicional que vaya a incluir en la solicitud, a fin de que el Estado de referencia pueda actualizar su expediente y comprobar que es idéntico al que va a presentar a los estados miembros concernidos.

⁴⁰ González Bueno, Antonio; del Castillo Rodríguez, Carlos. “Manual de Legislación Farmacéutica”. Madrid: Dykinson, 2019. pág.105.

⁴¹ González Bueno, Antonio; del Castillo Rodríguez, Carlos. “Manual de Legislación Farmacéutica”. Madrid: Dykinson, 2019. pág.105.

⁴² [España]. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, 7 de noviembre de 2007, núm.267, págs.34-40.

⁴³ [Unión Europea]. Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 6 de noviembre de 2001, núm.L311, pág.79.

⁴⁴ [España]. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, 7 de noviembre de 2007, núm.267, pág.34.

Además, el titular de la autorización solicitará al Estado miembro de referencia la elaboración de un informe de evaluación sobre el medicamento o bien la actualización del existente teniendo, en cualquier caso, un plazo de 90 días desde que se presenta la solicitud⁴⁵.

Cuando España intervenga como Estado miembro de referencia o como estado miembro concernido, se sigue el procedimiento descrito en el art. 72 del RD 1345/2007⁴⁶.

Como se ha expuesto anteriormente el procedimiento se inicia cuando el titular de la autorización de comercialización en España pone una instancia ante la AEMPS, para que actúe como Estado de referencia y elabore o actualice un informe de evaluación del medicamento para presentar ante los Estados miembros concernidos, donde se quiere obtener la autorización de comercialización.

La AEMPS cuenta con un plazo de 90 días para llevar a cabo esta tarea y proceder a enviar tanto el informe de evaluación como la ficha técnica, prospecto y etiquetado a sus homologas en los Estados miembros concernidos y al solicitante.

Una vez recibida la documentación, los Estados miembros concernidos procederán a su evaluación y en 90 días informarán a la AEMPS de su aprobación, para que esta finalice el proceso e informe al solicitante.

Una vez finalizado el procedimiento, todos los Estados implicados resolverán conformidad en un plazo de 30 días. De lo contrario se iniciará un proceso de mediación con la EMA como arbitro entre los Estados partícipes.

Dado el caso que España actuase como Estado miembro concernido, se aplica el mismo procedimiento desde la recepción de la documentación remitida por el Estado miembro de referencia.

5.2.3.3 Procedimiento Descentralizado

Este procedimiento es muy similar al anterior, con la salvedad de que en este caso el medicamento no está autorizado aun en ningún estado miembro de la UE.

El art. 73 del RD1345/2007 describe el procedimiento «cuando se pretenda conseguir una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro, el solicitante deberá pedir a uno de ellos que actúe como Estado miembro de referencia»⁴⁷.

En este caso si se le solicitase a España intervenir como Estado miembro de referencia, la AEMPS contaría con 120 días para elaborar desde cero un informe de evaluación del medicamento, y los proyectos de prospecto, ficha técnica y etiquetado, con la información aportada por el solicitante.

⁴⁵ [Unión Europea]. Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 6 de noviembre de 2001, núm.L311, pág.79.

⁴⁶ [España]. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, 7 de noviembre de 2007, núm.267, pág.34.

⁴⁷ [España]. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, 7 de noviembre de 2007, núm.267, pág.35.

Transcurrido es tiempo se remite la documentación a los Estados miembros concernidos y al solicitante.

Al igual que en el procedimiento de reconocimiento, en un plazo de 90 días, los Estados miembros concernidos aprobarán la documentación aportada por el Estado miembro de referencia, este informa al solicitante y finaliza el procedimiento.

Vencido un periodo de 30 días desde la finalización del proceso, todos los Estados implicados resolverán conformidad, o de lo contrario se inicia el proceso de mediación por la EMA.

5.2.3.4 Discrepancia en las decisiones y procedimiento de arbitraje

Como hemos visto las autorizaciones por reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado, requieren de la coordinación y sintonía entre los distintos estados miembros.

No obstante, puede ocurrir que alguno considere que autorizar la comercialización de un medicamento implica un riesgo importante para la salud pública de sus ciudadanos, y por tanto tendríamos una discrepancia entre administraciones.

Tanto la legislación europea como la española contemplan esta posibilidad y establecen un procedimiento de actuación en tales casos, regulados en el RD 1345/2007, a nivel nacional y por la Directiva 2001/83 en el marco comunitario. Mismos textos que regulan los procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizado.

Ante esta situación el art. 74 del RD1345/2007 dispone como se va a proceder cuando España se vea implicada en este contexto⁴⁸.

Si un Estado miembro concernido considera que no puede aprobar la documentación remitida por el Estado miembro de referencia, porque considerar que el fármaco a evaluar es un peligro potencial para la salud pública de sus ciudadanos, elaborará un informe en el que exponga detalladamente los motivos por los que toma esa decisión y la remitirá tanto al Estado miembro de referencia, como al resto de Estados miembros concernidos y al solicitante.

A continuación, el Estado miembro de referencia informará de manera inmediata al grupo de coordinación sobre el motivo de desacuerdo, para iniciarse una investigación sobre las motivaciones.

A partir de ese momento el grupo de coordinación tiene 60 días para ponerse de acuerdo sobre las medidas que deben adoptarse, y darán la opción al solicitante de presentar un alegato de forma oral o escrita. Si se resuelve favorablemente, el Estado miembro de referencia da por finalizado el procedimiento de manera normal informando al solicitante del veredicto.

Por el contrario, ante la eventualidad de no llegar a ningún acuerdo entre los Estados implicados en el plazo marcado de 60 días. El Estado miembro de referencia contactaría con la EMA para iniciar un proceso de arbitraje; enviándole toda la información y documentación referente a los temas en los que no se ha llegado a un acuerdo y los motivos. Una copia de esta misma

⁴⁸ [España]. Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, 7 de noviembre de 2007, núm.267, págs.35-36.

información se hace llegar al solicitante, quien, sin demora, enviara el expediente completo del medicamento a la EMA.

La EMA, una vez reunida toda la información y documentación aportada por las partes implicadas, procederá a la evaluación de la misma y emitirá su veredicto.

En cualquier caso, si uno de los Estados ha aprobado el informe de evaluación y los textos de prospecto, ficha técnica y etiquetado del medicamento, tiene potestad para autorizar la comercialización del medicamento en su territorio, a reserva de la decisión final de la CMHU.

6 Conclusiones

- 1) Todos los procedimientos de autorización de comercialización de medicamentos de fabricación industrial en la UE, están diseñados para garantizar al máximo la calidad, eficacia y especialmente la seguridad de todas las especialidades farmacéuticas comercializados en el territorio comunitario.
- 2) La UE y todos sus Estados miembros, ponen a disposición de la industria farmacéutica, una amplia oferta de vías de autorización de medicamentos, adaptadas a las necesidades e intereses de esta. Facilitando así el acceso de la población a los medicamentos y beneficiando a la salud pública y a la industria farmacéutica.
- 3) La EMA, la AEMPS y sus homologas en el resto de Europa, cumplen una función vital para preservar la salud pública y son un ejemplo de la cooperación y coordinación entre las distintas administraciones públicas europeas que trabajan juntas para conseguir el objetivo esencial con el que nació la UE que es una Europa más fuerte y unida.
- 4) Las Agencias del medicamento ponen a disposición de los ciudadanos y profesionales sanitarios, toda la información necesaria sobre el producto a través de la ficha técnica, prospecto y etiquetado de este. Avalando la calidad, seguridad y eficacia, del medicamento al exponer cual es el uso adecuado de este, la frecuencia de las posibles reacciones adversas y el modo de dispensación del producto.

7 Bibliografía

7.1 Fuentes históricas y legislativas

1 Faus Santasusana, Jordi; Vida Fernández, José. “**Tratado de Derecho Farmacéutico**”. Cizur Menor: Aranzadi, 2017.

2 González Bueno, Antonio; del Castillo Rodríguez, Carlos. “**Manual de Legislación Farmacéutica**”. Madrid: Dykinson, 2019.

3 Agencia Europea del Medicamento [EMA]. 2015. “**Pre-authorisation guidance**” [En línea] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance> [Consultado el 9 de marzo de 2019].

4 Real Academia de la Lengua Española. “**Diccionario de la Lengua española**”. Barcelona: Planeta, 2014.

7.2 Normativa

1 [España]. “**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**”. *Boletín Oficial del Estado*, 24 de julio de 2015, núm.177.

2 [España]. “**Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios**”. *Boletín Oficial del Estado*, 27 de julio de 2006, núm.178.

3 [España]. “**Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento**”. *Boletín Oficial del Estado*, 22 de diciembre de 1990, núm.3064.

4[España]. “**Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente**”. *Boletín Oficial del Estado*, 7 de noviembre de 2007, núm.267.

5 [Unión Europea]. “**Reglamento726/2004.del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos**”. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 31 de marzo de 2004, núm.L136.

6 [Unión Europea]. “**Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano**”. . *Diario Oficial de la Unión Europea*, 6 de noviembre de 2001, núm.L311.