

"LA PRIMERA REFORMA DEL MIL·LENI EN LA NORMATIVA FARMACÈUTICA EUROPEA"

Discurs llegit en l'acte de recepció
de l'Acadèmic corresponent

Il·lustre Sr. Emili Esteve i Sala

celebrat el dia 14 de juny de 2004

Barcelona

2004

*L'Acadèmia no es fa solidària
de les opcions que s'exposen
en les publicacions de les que
és responsable l'autor.*

INDICE

| | |
|--|----|
| PARAULES DE PRESENTACIÓ..... | 5 |
| 0. INTRODUCCION..... | 13 |
| 0. LOS CINCO PILARES DE LA NORMATIVA FARMACÉUTICA EUROPEA | 17 |
| 0.1. EL PRECIO Y LAS CONDICIONES DE REEMBOLSO EN LOS ESTADOS MIEMBROS..... | 17 |
| 0.2. LA NORMATIVA SOBRE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN LA UE | 19 |
| 0.3. LOS MEDICAMENTOS DE USO VETERINARIO..... | 21 |
| 0.4. LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO | 22 |
| 0.5. LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO..... | 25 |
| 1. LA JUSTIFICACION DEL CAMBIO: LOS ARGUMENTOS PARA LA REFORMA | 29 |
| 1.1. El refuerzo del perfil científico de la Agencia..... | 30 |
| 1.2. La ampliación del Sistema Centralizado a un mayor número de productos | 30 |
| 1.3. El acceso más rápido a los pacientes..... | 31 |
| 1.4. El incremento en las reglas de transparencia..... | 31 |
| 1.5. El refuerzo de la Farmacovigilancia | 31 |
| 1.6. La potenciación de los Comités..... | 31 |
| 1.7. La aceleración de los procedimientos | 32 |
| 1.8. El nuevo procedimiento descentralizado | 32 |
| 1.9. La mejora del arbitraje | 32 |
| 1.10. La extensión de las competencias en inspección y control | 33 |
| 1.11. Las nuevas definiciones de medicamentos | 33 |
| 1.12. Las reglas en materia de protección de datos | 33 |
| 1.13. La extensión de la publicidad de los medicamentos | 34 |
| 1.14. El fortalecimiento del registro de los medicamentos homeopáticos | 34 |
| 2. LA TRAMITACION | 35 |
| 2.1. LA PROPUESTA DE LA COMISION | 37 |
| 2.2. EL DICTAMEN DEL COMITÉ ECONOMICO Y SOCIAL | 38 |
| 2.3. LAS ENMIENDAS DEL PARLAMENTO EUROPEO..... | 39 |
| 2.4. LA PARTICIPACION DEL CONSEJO | 40 |

| | | |
|--------|---|----|
| 3. | LAS APORTACIONES DE LA NUEVA NORMATIVA | 43 |
| 3.1. | CONSECUCION DEL MERCADO INTERIOR | 43 |
| 3.1.1. | MÁS COMPETENCIAS PARA LA AGENCIA EUROPEA | 43 |
| 3.1.2. | LAS DEFINICIONES Y CONCEPTOS..... | 44 |
| 3.1.3. | UN NUEVO AMBITO DE APLICACIÓN | 45 |
| 3.1.4. | LA OPCIONALIDAD DE LOS GENERICOS | 47 |
| 3.1.5. | LOS NUEVOS COMITES | 48 |
| 3.1.6. | EL PROCEDIMIENTO DE RECONOCIMIENTO MUTUO Y EL PROCEDIMIENTO DESCENTRALIZADO..... | 50 |
| 3.1.7. | LA PROTECCION A LA INNOVACION | 53 |
| 3.1.8. | LA FLEXIBILIDAD EMPRESARIAL..... | 54 |
| 3.2. | LA PROTECCION DE LA SALUD PUBLICA..... | 55 |
| 3.2.1. | LA NUEVA FARMACOVIGILANCIA | 55 |
| 3.2.2. | MAYORES EXIGENCIAS PARA LOS LABORATORIOS | 56 |
| 3.2.3. | UN MEJOR ACCESO DE LOS MEDICAMENTOS PARA LOS PACIENTES 58 | |
| 3.2.4. | UN ETIQUETADO MAS APROPIADO A LAS NECESIDADES DEL PACIENTE | 59 |
| 3.2.5. | INFORMACION MAS TRANSPARENTE Y ACCESIBLE..... | 61 |
| 4. | LA SEGUNDA REFORMA DEL MILENIO EN LA LEGISLACIÓN FARMACÉUTICA EUROPEA | 65 |
| 5. | ANEXO DE DOCUMENTACION..... | 67 |

PARAULES DE PRESENTACIÓ

De l'Acadèmic de número

Molt Il·lustre Prof. Dr.

Excel·lentíssim Sr .President

Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics

Senyores i Senyors

És per mi una satisfacció presentar al farmacèutic Emili Esteve Sala en aquest acte solemne i protocol·lari del seu ingrés a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Emili Esteve va néixer l'any 1960 a Ponts (Lleida) on va iniciar els seus estudis primaris, continuà després als Salesians de Tremp, i realitzà els seus estudis de batxillerat a l'Institut de Balaguer. Des de molt jove manifestà una afició singular per la farmàcia, que mantenia amb visites freqüents a la farmàcia Salvà de Ponts, regentada per dos germans, íntims amics de la seva família.

Començà els estudis universitaris a la Facultat de Farmàcia de la nostra ciutat on va assolir el grau de llicenciatura l'any 1984. Molts dels que foren els seus professors, avui acadèmics d'aquesta Reial Institució, recordaran a la seva promoció per la capacitat organitzativa i amor a la professió que es materialitzava amb diferents actuacions en les que Emili Esteve sempre era un dels membres més actius, posant en evidència el seu caràcter extravertit, característica que ha mantingut i millorat amb el tracte de dia a dia, tan en les relacions socials com en les seves actuacions professionals.

Acabada la carrera es va plantejar les possibles sortides professionals a les que podia aplicar els seus coneixements i preferències dins el ventall de disponibilitats que li oferia la llicenciatura en Farmàcia. Amb aquesta premissa va escollir tres àrees diferents: En primer lloc, la Universitat, dedicant els matins a realitzar la tesina de llicenciatura sota la direcció de la Dra. Carmen De la Torre. En segon lloc l'oficina de farmàcia, treballant a les tardes, com a farmacèutic a la oficina de la Farmàcia Maymó de Barcelona i la tercera opció va ser preparar les oposicions al "*Cuerpo Farmacéutico de Sanidad Nacional*", opció a la que sols podia dedicar-se a les nits i als caps de setmana. Admès per concursar a les places que oferia l'Administració, es decanta amb preferència per aquesta darrera possibilitat i decideix preparar seriosament els temes dels exàmens, que es resolgueren satisfactòriament a l'aconseguir una de les sis places que s'oferaven en la convocatòria.

Assolida aquesta fita, s'acumularen els esdeveniments, ja que en un mateix mes, març de 1986, havia de finalitzar la seva activitat en la Farmàcia Maymó, llegir la

tesina i prendre possessió de la plaça aconseguida al "Ministerio de Sanidad y Consumo" a Madrid.

Incorporat al Ministeri se li assignà destí a la "*Dirección General de Farmàcia y Productos Sanitarios*" on després d'un curt rodatge es va integrar en l'equip de l'esmentada Direcció General assumint noves responsabilitats amb resultats plenament satisfactoris.

Va participar activament en la reforma legislativa farmacèutica de principis dels anys 90, i assisteix a Brussel·les a les reunions que varen concloure el Reglament de l'Agència Europea del Medicament, establint una sèrie de Directives sobre registre, publicitat, distribució, dispensació i etiquetatge de medicaments , entre d'altres.

L'experiència Europea li va permetre traslladar al sector farmacèutic, en especial als seus tècnics en registre, les novetats que s'anaven incorporant a Europa. És precisament en aquesta època, quan vaig conèixer a Emili Esteve, (Emili, com l'anomenaven a Madrid) i vaig iniciar amb ell una relació amical i fluida que s'ha mantingut fins els nostres dies. Sense por a equivocar-me crec, que les persones que com jo han tingut l'ocasió de tractar-lo personal i professionalment, han descobert i estimat aquelles qualitats humanes que posteriorment han fet propici el naixement d'una ferma amistat.

Durant molts anys, va participar en nombroses jornades i reunions amb ponències, conferències i comunicacions que sovint cobrien una presència activa de l'Administració Sanitària, no massa pròdiga en altres temps i que a les hores es convertí en un diàleg generalitzat. D'aquesta actitud en som testimonis els farmacèutics de la Indústria i la seva Associació (AEFI) que veiem com eren ateses les nostres sol·licituds a participar en Simposis i Congressos.

Amb la creació de l'Agència Espanyola del Medicament es fa càrrec de la "*Dirección de Procedimientos de autorización i registro*". La seu del grup europeu d'aquestes activitats és a la ciutat de Londres on s'ha de traslladar, al menys un cop al mes, per assistir a les reunions del Grup de Treball sobre qüestions dels procediments europeus de registre i al Grup d'acceptació de noves marques.

Després de quinze anys al sector públic decideix a l'any 2002 posar fi a la seva etapa en l'Administració Sanitària per conèixer i treballar a la Indústria Farmacèutica.

Coincidint amb la incorporació de nous directius a Farmaindustria, opta al càrrec vacant de Director del Departament Tècnic, que fou durant molts anys ocupat per el Dr. Juan Manuel Reol Tejada, avui president de la "*Real Acadèmia Nacional de Farmàcia del Instituto de España*" i membre corresponent de la nostra Acadèmia.

La plena satisfacció i efectivitat que Emili Esteve transmet des del seu nou lloc de treball és una mostra fidel que Farmaindustria és també un excel·lent espai d'acció i desenvolupament professional i personal.

Per últim vull deixar constància que el trasllat de la seva residència Madrid va tenir efectes altament satisfactoris. Va conèixer a Belén, avui la seva esposa, i fruit del seu matrimoni han vingut els seus fills; Jaume, Ignasi i Belén de nou, vuit i cinc anys. Cal destacar l'aportació de Belén, també farmacèutica i el seu treball con a Directora Tècnica que ha contribuït, sense cap mena de dubte, ajudant-lo a tenir una visió més àmplia i complerta de les principals qüestions del sector.

Com a cloenda a aquesta aproximació a la biografia de l'Emili Esteve, que ens ha servit per la seva presentació, vull felicitar-lo en nom propi i de l'Acadèmia, felicitació que faig extensiva a la seva esposa Belén. Tinc la convicció que amb la incorporació d'Emili Esteve a la nostra Institució, tots podren gaudir d'una valuosa col·laboració.

Moltes gràcies.

PREÀMBUL

Excel·lentíssim Senyor president
Digníssimes autoritats
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors

De totes les pàgines del discurs, aquesta és la que més plaer m'ha produït redactar (encara que no ha estat la més fàcil) doncs són moltes les persones a les que haig d'agrair avui aquí la meva presència.

Voldria dedicar les meves primeres paraules al meu *mentor*, el Dr. Eduard Albors i Yoldi, que es va posar al cap que jo fos acadèmic, i sembla ser, que fins i tot és possible que ho aconsegueixi. També he de dir que les paraules que m'ha dedicat són, de tot punt, immerescudes.

Vull també expressar la meva gratitud al Dr. Francesc Taxonera i Roca, amb qui m'uneix una llarga amistat basada en qüestions simples com la honestat, la paciència (la seva) i la sinceritat.

Voldria citar així mateix al Dr. Miquel Ylla-Català i Genís que ha donat suport a la meva candidatura i, de congrés en congrés, de jornada en jornada, hem anat teixint una excel·lent relació.

Seguidament, i tal vegada això no resulti habitual (és el meu primer discurs), voldria agrair als restants membres de l'Acadèmia la decisió que prengueren, accedint al meu ingrés, ja que molts d'ells han estat els meus professors i és com si m'haguessin aprovat dues vegades. No puc resistir-me citar a la Dra. M^a Carme de la Torre, la meva directora de tesina, o al Dr. Ramon Canela avui company i bon amic o als també Professors, Assumpció Alsina, Josep Boatella, Elvira Bel, Anna M^a Carmona, Josep Cemeli, Ramón Salazar, Josep M^a Suñer, i tants altres dels que tants bons records guardo. A tots, moltes gràcies.

També m'agradaria dedicar unes paraules d'agraïment als meus companys de feina tant als del Ministeri de Sanitat i Consum com als de la Indústria Farmacèutica en general i als de FARMAINDUSTRIA, institució a la que és un orgull pertànyer i que molts Acadèmics coneixen bé, com el Dr. Joan Uriach i Marsal, el Dr Jordi Gallardo i Ballart o el nostre President el Dr. Josep Esteve i Soler. Moltes d'aquestes persones són avui aquí i hem fan sentir gratament acompanyat i un xic emocionat.

Per acabar, voldria destinar unes paraules d'agraïment als meus pares, fills, germans i demés família que sempre han vist molt clar el que per mi era força difícil i, en especial, a la meva dona, Belen, que m'ha sabut treure de força entrebancs en aquesta vida, menys dels que ella hagués volgut, però jo ja n'estic satisfet.

En definitiva, gràcies a tots els presents per a permetrem que avui sigui un gran dia.

Emili Esteve i Sala

INTRODUCCION

Los medicamentos siempre han gozado de una distinción frente a otros productos de consumo. En todo momento, su prescripción, preparación y dispensación ha estado regulada por instituciones profesionales o por autoridades competentes. Sin duda, la importancia de los medicamentos considerados de forma individual se debe a lo que suponen como herramienta terapéutica, pero a título colectivo el legislador siempre los ha tenido muy en cuenta y a lo largo de la historia se han ido sucediendo los motivos que explicaban su regulación: aspectos profesionales, de eficacia, de calidad, de seguridad, de precio, de información y un largo etcétera de razones estratégicas en materia de salud pública trae como consecuencia las numerosas disposiciones legales referidas a los medicamentos. Mi modesta pretensión en esta exposición es trasladar al insigne auditorio aquí reunido las últimas novedades que acaban de ser aprobadas en el seno de la UE y que conformarán el panorama legislativo farmacéutico en los próximos años.

Aunque la legislación farmacéutica tiene sus orígenes en épocas anteriores, sin duda experimentó un gran impulso con la aparición y desarrollo de las especialidades farmacéuticas, a principios del siglo pasado. Surgió entonces la necesidad de reglamentar su fabricación y comercialización. Las nuevas especialidades hacían necesario establecer reglas que regularan su autorización y registro y todos los países desarrollados publicaron disposiciones nacionales sobre esta materia. Nos encontrábamos a principios de los años 60 donde cada país moderno tenía sus propias normas y culminando lo que podríamos denominar *primera etapa* normativa.

En 1965 aparece la primera directiva farmacéutica. Se trataba de un hecho importante, no sólo porque armonizaba determinados conceptos sobre el medicamento, sino porque con ella se iniciaba una andadura en la que ya no son sólo los países, sino también otras instituciones comunitarias quienes participan en la regulación de los medicamentos. Es esta *segunda etapa* la que conduce a la elaboración de un acerbo normativo abundante, perfectamente clasificado y estructurado¹.

En la actualidad, prácticamente todos los aspectos relacionados con el medicamento son objeto de regulación comunitaria; por tanto, es fácil colegir que cualquier persona interesada en estos productos de consumo tan especiales debe suponer, y acertará, que para la mayoría de las preguntas que se formulen existe una respuesta en las disposiciones comunitarias. En consecuencia, y estando el medicamento tan fuertemente sometido a la normativa, su conocimiento, aunque

¹ La normativa comunitaria de ámbito farmacéutico se puede encontrar en la página web de la Unidad de Fármacos de la Comisión: <http://pharmacos.eudra.org>

sólo sea somero, puede ser útil y si no lo fuere, sirva al menos como cultura general, pues es sabido que "los únicos conocimientos inútiles, son los que no se tienen".

Por otra parte, la elaboración de este compendio legislativo supuso, en mi modesta opinión, una evidente pérdida de soberanía individual de los Estados en favor de las Instituciones Comunitarias así como el refrendo de una voluntad común en la introducción de nuevos procedimientos que debían ser aplicados con las necesarias cautelas y revisados tras unos años de experiencia.

Estos años de experiencia ya han transcurrido y, por tanto, iniciamos ahora una *tercera etapa* que quiero apuntar en esta introducción y que se acaba de producir hace sólo unas semanas y que ha coincidido en el tiempo con la ampliación de la UE. En efecto, un día antes de la ampliación, el 30 de abril de 2004, se publicaban en el Diario Oficial de la Unión Europea cuatro importantes disposiciones² que afectarán sustancialmente el ámbito de la normativa farmacéutica en los años venideros. Los gobiernos de los Estados miembros, el Parlamento Europeo y la propia Comisión se han esforzado para llegar a un acuerdo que supone un paso más en la normativa farmacéutica. Podríamos denominarla, **la primera reforma del milenio en la normativa farmacéutica europea** y establecerá el marco legislativo que regirá la presente década.

En las páginas siguientes se hace mención, en primer lugar, a los *pilares* que conforman la normativa farmacéutica actual, algunos de los cuales van a ser modificados. Los principales argumentos que justifican el cambio se relacionan a continuación y seguidamente se trata brevemente la tramitación de las normas. Por último, el texto se centra en las principales aportaciones de esta reforma. Ade-

² Aunque la reforma farmacéutica comprende las cuatro disposiciones que se refieren a continuación, la presente publicación se refiere esencialmente a los medicamentos de uso humano.

- REGLAMENTO (CE) Nº 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 (ver documento 1 del anexo).
- DIRECTIVA 2004/27/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano (ver documento 2 del anexo).
- DIRECTIVA 2004/28/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/82 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios (ver documento 3 del anexo).
- DIRECTIVA 2004/24/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004 por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (ver 4 documento del anexo)

más, se acompaña un anexo que relaciona los documentos consultados. Los textos completos de dichos documentos y el contenido de esta publicación se han editado asimismo en un CD para mayor facilidad de consulta.

1. LOS CINCO PILARES DE LA NORMATIVA FARMACÉUTICA EUROPEA

Esta reforma no entra ni en la fijación del precio de las especialidades ni en la reciente normativa comunitaria sobre investigación clínica, aspectos que, junto con las reglas de funcionamiento de la Agencia Europea para la evaluación de Medicamentos y la normativa sobre autorización de medicamentos de uso humano y veterinario en la UE, conformarían cinco grandes pilares de la normativa farmacéutica europea, a los que me referiré seguidamente.

1.1. EL PRECIO Y LAS CONDICIONES DE REEMBOLSO EN LOS ESTADOS MIEMBROS

Aunque se publicó en 1989 una directiva sobre precios de medicamentos³, no se puede afirmar que exista todavía una plena armonización en esta materia en la Unión Europea. Podríamos indicar que es, todavía, *una asignatura pendiente*. Cuando se trata de explicar el fenómeno de la progresiva armonización que han experimentado los medicamentos en la UE, que se inició hace ahora casi cuarenta años, los precios se hallan todavía alejados del objetivo.

Haciendo un símil, podemos observar que cuando se construye un pantano en un lugar montañoso y se cierran las compuertas para embalsar agua, ésta va cubriendo primero las cotas más bajas y van quedando, a modo de islas, los montículos interiores; en nuestro caso tenemos hoy 25 montículos (los 25 Estados miembros de la UE). Pues bien, el precio y el reembolso (creo que por este orden) se hallan en la cima de cada montículo. Conforme va entrando agua, es decir, van pasando los años, la armonización va cubriendo más y más superficie y el acervo comunitario y homogéneo se hace cada vez más visible. Primero se anegaron los campos referidos a lo que se exigía a cada medicamento (condiciones de calidad, seguridad, eficacia e información), seguidamente se cubrieron los campos de los procedimientos (registros multiestado y concertación), más recientemente han sido cubiertos por las aguas los campos de cultivo más altos, relativos a los ensayos clínicos, actualmente todavía queda algún campo aislado, - sobre medicamentos pediátricos -, pero el resto ya es igual para todos y uno puede desplazarse

³ Directiva 89/105/CEE del Consejo, relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad (ver documento 5 del anexo).

por todo el territorio con relativa facilidad, las fronteras se van perdiendo y el agua es el elemento es común de armonización.

Al igual que en este símil, lo más probable es que en un futuro se alcancen las cotas más altas de armonización y los nuevos medicamentos dispongan de un precio único en toda la UE. Pero esto todavía está lejos (tiene que entrar todavía bastante agua). De momento, los Estados miembros tienen competencia exclusiva en esta materia, pues así lo establece el primero de los artículos del Reglamento (CE) Nº 726/2004:

"Las disposiciones del presente Reglamento no afectarán a las competencias de las autoridades de los Estados miembros en materia de fijación de los precios de los medicamentos, ni en lo relativo a su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguro de enfermedad o de los regímenes de seguridad social por motivos sanitarios, económicos y sociales. En particular, los Estados miembros podrán seleccionar, entre los elementos que figuren en la autorización de comercialización, las indicaciones terapéuticas y tamaños de envase que sus organismos de seguridad social vayan a cubrir."

En la actualidad, determinados aspectos relacionados con los precios de los medicamentos son objeto de estudio por parte de las instituciones comunitarias y en particular por el denominado G-10 o grupo de alto nivel formado por personalidades representativas de diversos ámbitos relacionados con el medicamento (ver tabla 1).

Tabla 1: Miembros del grupo «G-10 Medicamentos»

| |
|--|
| Erkki Liikanen: Comisario de Empresa y Sociedad de la Información. |
| David Byrne: Comisario de Sanidad y Protección de los Consumidores. |
| Ulla Schmidt: Ministra federal de Sanidad de Alemania. |
| Leif Pagrotsky: Ministro de Industria y Comercio de Suecia. |
| Jean-François Mattei: Ministro de Sanidad, de la Familia y de las Personas con discapacidad (FR) |
| Luís Filipe Pereira: Ministro de Sanidad de Portugal. |
| Lord Warner: Ministro de Sanidad del Reino Unido. |
| Angela Coulter: Presidenta del Picker Institute. |
| Jean-François Dehecq: Vicepresidente de la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA). |
| Rory O’Riordan: Presidente de la Asociación Europea de Fabricantes de Genéricos. |
| Albert Esteve: Presidente de la Asociación de la Industria Europea de la Automedicación. |
| Chris Viehbacher: Presidente de la empresa estadounidense de productos farmacéuticos GlaxoSmithKline. |
| Ron Hendriks: Presidente de la Asociación Internacional de la Mutualidad. |

Este grupo ha elaborado una serie de recomendaciones⁴ sobre las principales materias de estudio que serán objeto de iniciativas por parte de los Estados miembros o la Comisión. Propuestas de cómo debe avanzar la Unión Europea para no perder competitividad frente a otras regiones a la par que mantiene los actuales niveles de bienestar.

1.2. LA NORMATIVA SOBRE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN LA UE

No hay medicamento que no vaya precedido de investigación. La investigación preclínica y la necesidad de ensayos clínicos como soporte de la solicitud de autorización son exigencias asumidas tanto por las autoridades sanitarias como por los promotores de la investigación. Con mucho retraso respecto a otros elementos relacionados con el medicamento, hemos tenido que esperar al siglo XXI para disponer de una normativa europea armonizada en esta materia⁵. Los Estados miembros, por fin, lograron un texto común para regular la realización de ensayos clínicos en la Unión Europea, basándose en algunos elementos claves, tanto los que garantizan el respeto a los derechos de los participantes, como los que dan validez científica a la investigación. Todo ensayo clínico, además de la aprobación de la autoridad competente, en España la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, requerirá el dictamen favorable de un Comité ético que habrá de ser único para todo el territorio nacional así como la conformidad de los centros donde se vaya a realizar⁶.

Todas las obligaciones que establece la legislación comunitaria y nacional en esta materia se han completado con unas directrices comunitarias⁷ y, de momento, una instrucción nacional⁸.

⁴ Documento COM(2003) 383 final. COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN AL CONSEJO, AL PARLAMENTO EUROPEO, AL COMITÉ ECONÓMICO Y SOCIAL Y AL COMITÉ DE LAS REGIONES. Una industria farmacéutica europea más fuerte en beneficio del paciente. Un llamamiento para la acción (ver documento 29 del anexo).

⁵ Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (ver documento 7 del anexo)

⁶ Ver Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (ver documento 8 del anexo)

⁷ Las directrices comunitarias sobre ensayos clínicos pueden encontrarse en la siguiente dirección de la Comisión: <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/new.htm>

El desarrollo y aplicación nacional de esta normativa es de suma importancia ya que los medicamentos candidatos a la investigación clínica son, por razones obvias, los nuevos medicamentos, los últimos descubrimientos de la ciencia, muchos de ellos destinados a patologías sin tratamiento satisfactorio, que producen beneficios a los pacientes del ensayo, a los profesionales sanitarios que los tutelan y a los centros sanitarios donde se realizan.

En los últimos años, nuestro país ha experimentado un crecimiento notable en investigación, según un trabajo elaborado por FARMAINDUSTRIA la investigación clínica realizada por las compañías farmacéuticas ha supuesto en el año 2002 una inversión que supera los 500 millones de euros. Los datos revelan que casi la mitad de estas inversiones están orientadas a la realización de investigación clínica que en su mayor parte corresponden a proyectos de carácter multinacional, donde nuestro país es destinatario del proyecto. A nadie se le escapa que ser del *club* de los países que investigan, conlleva el pago de una *cuota* y ésta no es otra que la capacidad de dar respuesta a la autorización de los ensayos. Si nuestra respuesta llega más tarde que la de los otros Estados, la mayor parte de los pacientes reclutados - o su totalidad - se habrá efectuado ya en otros países y, por mucha capacidad científica que tengamos, *el tren ya no estará en la estación cuando acudamos* y el ensayo clínico, simplemente, no se realizará en España.

⁸ Para el desarrollo del RD 223/2004 se ha previsto elaborar unas Instrucciones que posiblemente se publicarán como Orden Ministerial. Mientras tanto se halla disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es/Index.htm>, un texto (versión 30 de mayo de 2004) denominado Normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004.

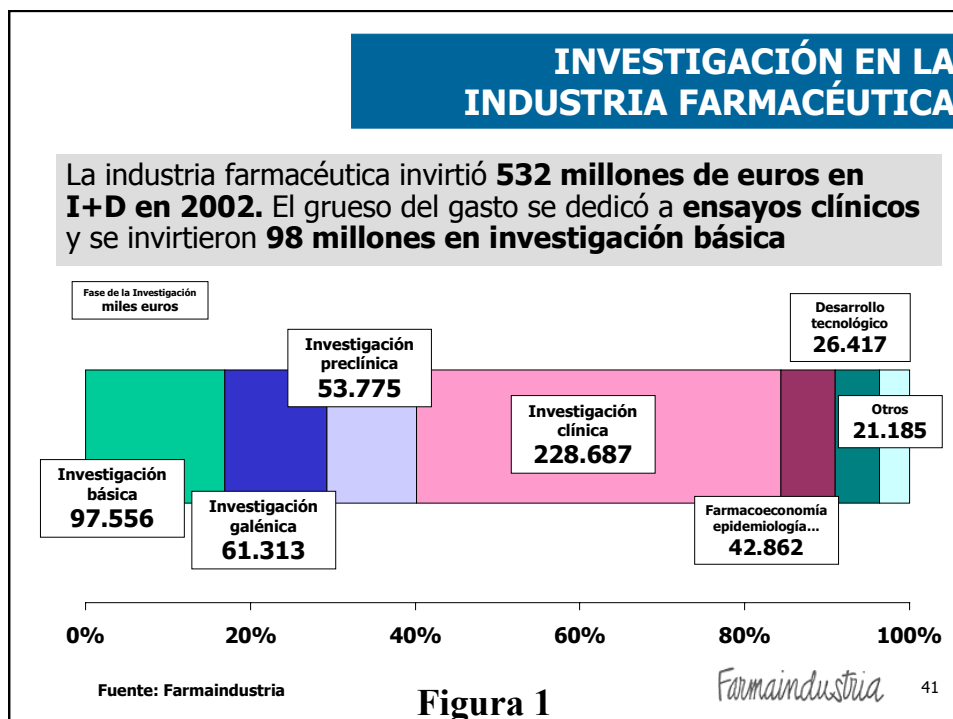


Figura 1

1.3. LOS MEDICAMENTOS DE USO VETERINARIO

De una forma paralela a la legislación comunitaria sobre medicamentos de uso humano, los medicamentos veterinarios se han dotado de la correspondiente normativa considerando, no obstante, algunos elementos diferenciales. El primero se deriva de algo obvio: las especies tratadas con medicamentos veterinarios son variadas y con una implantación condicionada por elementos climáticos (renos frente a gallinas) o socioeconómicos (bovino vs ovino/caprino). Además, se ha constatado una creciente disminución en el número de medicamentos veterinarios disponibles, por lo que se ha hecho patente la necesidad de establecer incentivos para que los laboratorios investiguen más intensamente y presenten nuevas solicitudes de autorización.

Por lo demás, quien conoce tanto la normativa farmacéutica veterinaria como la humana ha podido constatar que, hasta ahora, eran escasos los elementos diferenciales, centrados en cuestiones administrativas, como las tasas, o sanitarias y evidentes, como el denominado *tiempo de espera*⁹, cosa obviamente innecesaria

⁹ Tiempo de espera: El período de tiempo necesario entre la última administración del medicamento veterinario a un animal, en las condiciones normales de empleo y según lo dispuesto en la presente Directiva, y la obtención de productos alimenticios de dicho animal, a fin de proteger la salud pública, garantizando que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades que superen

en humanos. También cabe citar algunas diferencias en materia de farmacovigilancia porque, como es sabido, los sujetos a los que se administra el medicamento veterinario, tienen numerosas virtudes, pero no dejan de ser animales y por tanto no leerán el prospecto ni informarán directamente sobre sus reacciones adversas.

Las cuestiones de procedimiento, siempre habían guardado una perfecta similitud con los medicamentos de uso humano. Este paralelismo, sin embargo, se habrá de romper con la nueva legislación. La Comisión justifica las diferencias del medicamento veterinario frente al de uso humano, debidas al tamaño de los laboratorios veterinarios y a la diversa distribución de especies en la UE¹⁰. Por tanto, los nuevos medicamentos veterinarios pueden y podrán alcanzar la comercialización en los Estados miembros tanto mediante el procedimiento centralizado, como a través del procedimiento centralizado, con mayor flexibilidad que en el caso de los medicamentos para uso humano. Otra característica diferencial del sector es la posibilidad de dar tratamientos de forma escalonada debido a la ausencia de terapia en determinados supuestos¹¹.

1.4. LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Por razones de salud pública y con el necesario rigor científico, se exige en toda la Unión Europea para registrar y autorizar la comercialización de un medicamento, una serie de ensayos galénicos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos cuya finalidad es garantizar a los ciudadanos que los medicamentos son seguros, eficaces y de calidad.

En un muy alto porcentaje, son las compañías farmacéuticas quienes realizan esta tarea y durante años van seleccionando potenciales medicamentos, que van sufriendo los *estragos* de la investigación. En efecto, son pocos los que llegan a ser patentados y muchos menos aún los que inician la investigación clínica, por ello, el medicamento que al final se comercializa es un verdadero *campeón* que ha supe

en los límites máximos de residuos de sustancias activas fijados de conformidad con el Reglamento (CEE) nº 2377/90. Artículo 1.9 de la Directiva 2004/28/CE (ver documento 3 del anexo).

¹⁰ INFORME DE LA COMISIÓN sobre la experiencia adquirida como resultado de la aplicación de los procedimientos comunitarios para otorgar las autorizaciones de comercialización de medicamentos establecidos en el Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, en el capítulo III de la Directiva 75/319/CEE y en el capítulo IV de la Directiva 81/851/CEE Informe basado en el artículo 71 del Reglamento (CEE) nº 2309/93. Se puede obtener en <http://pharmacos.eudra.org> (ver también documento 6 del anexo)

¹¹ Esta forma de prescripción veterinaria se conoce como tratamiento en "cascada". En ausencia de un tratamiento para una especie dada se administra el medicamento indicado para otras especies, si no lo hubiere se puede administrar un medicamento de uso humano y si tampoco lo hubiere, se elaboraría uno por formulación magistral.

rado todas innumerables pruebas científicas y procedimentales hasta llegar a las farmacias.

La investigación de nuevos medicamentos tiene, en consecuencia, un riesgo muy elevado desde el punto de vista empresarial y, por ello, es necesario que exista la debida protección a la innovación. Con carácter general, esta protección se obtiene a través de la patente. La patente de producto tiene una duración de veinte años, los primeros de los cuales (entre ocho y diez años) se suelen consumir en la investigación y registro. Por ello, el periodo efectivo de protección de la patente si lo contamos desde la comercialización real del medicamento, siempre es menor a los veinte años teóricos. Los titulares de la patente de producto pueden, no obstante, solicitar un certificado complementario de protección que alarga hasta cinco años la protección de la patente, siempre que no se rebasen quince años desde la fecha de inicial de comercialización.

Dado que todos los medicamentos en el momento de su investigación y registro no gozaban necesariamente de la protección de una patente, la normativa comunitaria instauró otro tipo de protección frente a los medicamentos genéricos, la denominada protección de datos. La protección de datos actualmente no es homogénea ni respecto a los procedimientos ni respecto a los Estados miembros¹².

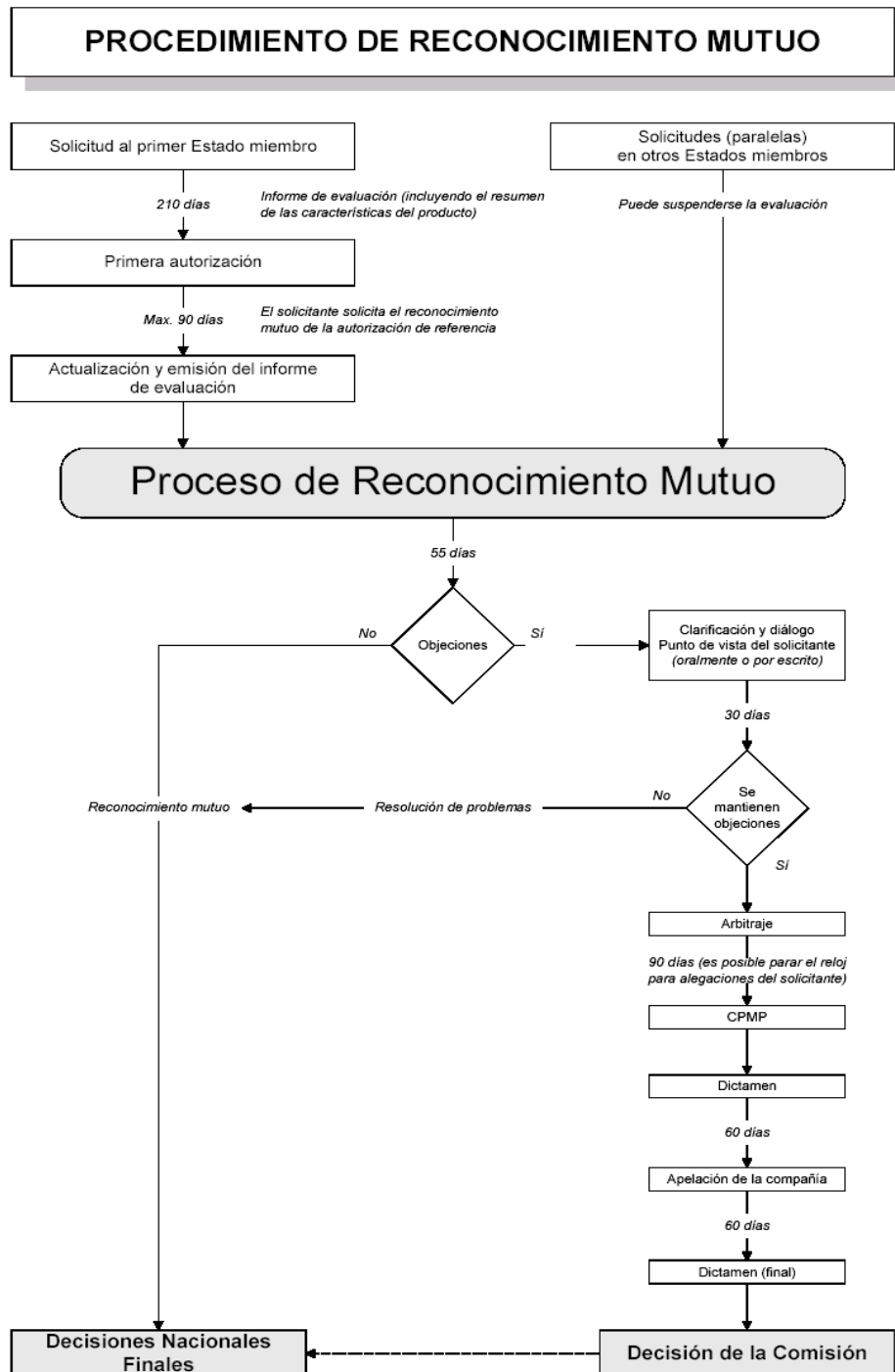
Una vez realizada toda la investigación, procede efectuar la solicitud de registro. La forma de presentar los ensayos y pruebas realizadas con el medicamento, no sólo ha adquirido una dimensión europea sino que, en este momento, ya es global, fruto de un acuerdo entre Estados Unidos, Japón y la Unión Europea en la Conferencia Internacional de Armonización, que ha acordado una estructura única del formato de solicitud: el denominado *Documento Técnico Común*¹³ DTC (CTD en inglés).

La evaluación de los medicamentos también ha logrado en la Unión Europea un notable grado de armonización. Como norma general, desde 1993, las autoridades competentes evitan toda duplicidad de examen de los medicamentos aplicando el procedimiento de reconocimiento mutuo (ver cuadro 1). El medicamento así autorizado disfruta de una información idéntica en todos los estados, recogida la Ficha Técnica o Resumen las Características del Producto.

¹² Los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado, conforme al REGLAMENTO (CEE) Nº 2309/93, tienen una protección de datos frente a los genéricos de diez años, mientras que los autorizados por el procedimiento de reconocimiento mutuo su protección es de diez años en Alemania, Bélgica, Francia, Holanda, Italia, Luxemburgo, Reino Unido y Suecia, y de seis años en los siete restantes pertenecientes a la UE antes de la ampliación de mayo de 2004.

¹³ El contenido de la información armonizada en el Documento técnico común para medicamentos de uso humano se halla en el anexo 1 de la Directiva 2001/83/CEE, publicado como DIRECTIVA 2003/63/CE DE LA COMISIÓN de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano e incorporado en nuestra legislación mediante la Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre (BOE 12.12.2003). Ver documento 9 del anexo.

Algunos aspectos que todavía son competencia de los Estados miembros en el procedimiento de reconocimiento mutuo, como la información contenida en el prospecto o la calificación del medicamento cara a la dispensación, se unificarán con la entrada en vigor de la nueva normativa.



Cuadro 1. Tomado del Informe de la Comisión (documento 6 del anexo)

1.5. LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO

La Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos se constituyó en 1993 e inició su actividad en 1995. A diferencia de todo el acervo farmacéutico europeo existente hasta la fecha (que procedía de una continuada armonización) la Agencia Europea representaba una absoluta novedad y, en cierta forma, una cierta complejidad porque se trataba de elaborar y debatir una norma que no pretendía armonizar, sino crear un nuevo organismo. Ello exigía no sólo la aproximación de los pareceres de los Estados miembros hacia una mayoría, sino la garantía de alcanzar una siempre rigurosa unanimidad.

El reto fue importante porque el funcionamiento de la Agencia significaba una pérdida de soberanía para los Estados miembros que, desde la entrada en vigor de la norma, cederían la responsabilidad individual en la evaluación de medicamentos complejos. En realidad, el sistema de autorización de medicamentos finalizaba en una autorización comunitaria única y válida en toda la Unión Europea (lo que resultaba otra novedad), a través de un procedimiento centralizado (ver cuadro 2).

Los argumentos de la Comisión estaban bien fundamentados. La creciente innovación científica que comportan los nuevos medicamentos, especialmente los biotecnológicos y la necesidad de que estos medicamentos tuvieran una evaluación previa y concertada antes de cualquier decisión nacional, justificaba consolidar en un procedimiento centralizado los logros alcanzados desde la Directiva de 87/22/CEE (de concertación). Además, los procedimientos descentralizados a buen seguro originarían desavenencias entre Estados miembros que se deberían resolver en otro plano, mediante la actuación de un Comité asentado en la Agencia Europea que actuaría como árbitro. Si a ello le sumamos el atractivo de que la Comunidad dispusiera de órgano capaz de asesorar científicamente en materia de medicamentos o la posibilidad de dar los primeros pasos en materia de farmacovigilancia, la resultante no podía ser otro que el apoyo unánime de los Estados miembros a la aprobación del Reglamento 2309/93¹⁴.

Para facilitar la adopción del citado Reglamento se trató de buscar un razonable equilibrio entre el Procedimiento centralizado y el Reconocimiento Mutuo. Además, para contrarrestar en alguna forma la pérdida de soberanía que comportaba la creación de la Agencia Europea, se introdujeron en el texto algunas limitaciones a las pretensiones iniciales de la Comisión, estableciendo que la tarea científica plasmada en los dictámenes de evaluación correspondería exclusivamente a los Comités (integrados por representantes de los Estados miembros) actuando la Agencia Europea sólo como una secretaría técnica y administrativa permanente.

¹⁴ REGLAMENTO (CEE) No 2309/93 DEL CONSEJO de 22 de julio de 1993 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (ver documento 10 del anexo).

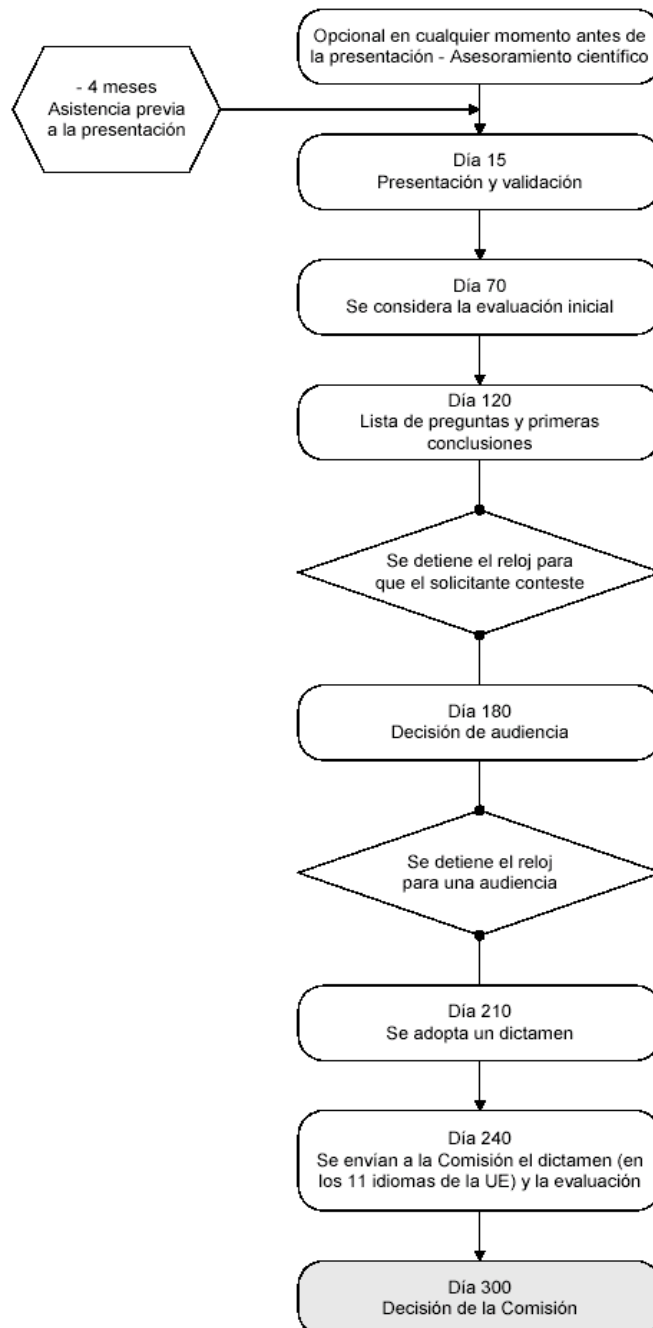
Finalmente, como medida de precaución, la Comisión y los Estados miembros acordaron revisar los procedimientos para realizar las pertinentes adaptaciones o correcciones.

La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos suponía todo un reto y toda una aventura para la Comisión, las autoridades de los Estados miembros y también para la Industria Farmacéutica. Nada más publicarse el Reglamento de su creación, en Julio de 1993, se originó una expectación añadida sobre la sede que tendría. Barcelona podía ser una opción, pero al final el 29 de octubre de 1993, se eligió Londres como sede por acuerdo de los Jefes de Estado y de Gobierno.

Desde el inicio, la Agencia Europea no ha dejado de ampliar sus cometidos, tanto en materia presupuestaria, como en actividades de evaluación¹⁵. Adicionalmente, debemos considerar que los medicamentos autorizados van experimentando continuas modificaciones (nuevas indicaciones, adecuaciones en materia de fabricación y control, incorporación de reacciones adversas, etc.) lo que origina una creciente actividad de las Agencias.

¹⁵ Ver informe General de la Agencia Europea en la página:
<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/emeaar/005502es.pdf>

PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO



Cuadro 2. Tomado del informe de la Comisión. (documento 6 del anexo)

2. LA JUSTIFICACION DEL CAMBIO: LOS ARGUMENTOS PARA LA REFORMA

Como se ha apuntado, el Reglamento (CEE) 2309/93 dejó la puerta abierta para revisar el entonces *nuevo sistema*. El artículo 71 obligaba a la Comisión a informar sobre la experiencia adquirida como resultado del funcionamiento de los dos procedimientos de autorización, en los seis años siguientes a la entrada en vigor del reglamento.

La Comisión no sólo analizó los procedimientos, sino que consideró que el avance de la ciencia y la tecnología, la posición del Parlamento Europeo en algunas materias y la evolución de la sociedad europea en general aconsejaban ampliar el alcance del informe previsto en la norma a todo el sistema regulador establecido por la legislación farmacéutica.

Para la redacción del informe la Comisión encargó una evaluación a una consultoría externa¹⁶ y, además, valoró los comentarios de Estados miembros, profesionales sanitarios, consumidores y pacientes e industria farmacéutica. Los resultados obtenidos no marcaron un claro camino a seguir. La Comisión afirma en su informe¹⁷ que *"se expresaron opiniones muy diferentes sobre un tema concreto, haciendo imposible determinar un consenso o incluso identificar una tendencia más general. Con frecuencia, los criterios de los reguladores y de la industria son distintos y relativamente polarizados. Las opiniones de los distintos reguladores suelen variar ostensiblemente, al igual que las de las distintas compañías."*

Posiblemente, la ausencia de un camino explícito a seguir animó a la Comisión a realizar un planteamiento sin grandes condicionantes previos y elaborar unas propuestas legislativas que obedecieran a cuatro objetivos principales: la protección de la salud pública, la consecución del mercado interior, la ampliación de la UE y el aumento de la transparencia. Todo ello manteniendo un sistema dual de autorización de medicamentos que se debía optimizar, reduciendo especialmente la carga administrativa de los aspectos que no tuvieran implicación para la salud pública.

¹⁶Ver informe de elaborado por la consultora en la dirección:
<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2000/nov/reportmk.pdf>.

¹⁷ INFORME DE LA COMISIÓN sobre la experiencia adquirida como resultado de la aplicación de los procedimientos comunitarios para otorgar las autorizaciones de comercialización de medicamentos establecidos en el Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, en el capítulo III de la Directiva 75/319/CEE y en el capítulo IV de la Directiva 81/851/CEE Informe basado en el artículo 71 del Reglamento (CEE) nº 2309/93 (ver documento 11 del anexo)

Asimismo, del balance de la situación precedente, la Comisión constató que en materia de salud pública, ambos procedimientos resultaron plenamente satisfactorios. Sin embargo, en la denominada *consecución del mercado interior* eran necesarias algunas mejoras y la optimización de procedimientos para que los pacientes pudieran tener acceso a los medicamentos en el menor tiempo posible. Por otra parte, el procedimiento descentralizado fue el blanco de algunas críticas, especialmente por las dificultades en el verdadero reconocimiento mutuo de la autorización inicial. Además, la Comisión consideraba que la carga administrativa de los procedimientos debería reducirse en todos aquellos aspectos en los que no tuviera implicación la salud pública y que la transparencia y la información, por el contrario, deberían ser cada vez mayores hacia los profesionales sanitarios y los ciudadanos. Finalmente, aspectos como las definiciones, la protección de datos, las actividades de inspección y control, la publicidad de medicamentos o las especiales características de medicamentos homeopáticos y veterinarios, constituirían también elementos susceptibles de mejora, a juicio de la Comisión.

Considerando todo lo anterior, la nueva propuesta introducía una serie de elementos que afectan, tanto al procedimiento centralizado y a la Agencia como a la restante legislación farmacéutica de ámbito humano y veterinario, entre los que cabe destacar:

2.1. EL REFUERZO DEL PERFIL CIENTÍFICO DE LA AGENCIA

Basado en la necesidad de que la Unión Europea se dote de una Agencia de referencia en materia de evaluación de medicamentos que pueda asesorar a la Comisión en cualquier materia relacionada con los medicamentos y cooperar con otras organizaciones internacionales como la OMS, especialmente en el caso de medicamentos destinados a los mercados de terceros países, o contribuir más activamente en los diálogos sobre armonización internacional.

2.2. LA AMPLIACIÓN DEL SISTEMA CENTRALIZADO A UN MAYOR NÚMERO DE PRODUCTOS

En su propuesta inicial, la Comisión consideró, la obligatoriedad del procedimiento centralizado para todos los nuevos principios activos que no hubieran formado parte de un medicamento ya autorizado en cualquiera de los Estados miembros. Estos medicamentos se sumarían los productos de alta y biotecnología para los que ya venía siendo obligatoria su tramitación a través de la Agencia Europea. La opcionalidad en la elección del procedimiento quedaría para los medicamentos ya conocidos pero que incorporaran alguna innovación y para los genéricos de anteriores medicamentos autorizados por procedimiento centralizado.

2.3. EL ACCESO MÁS RÁPIDO A LOS PACIENTES

El interés de que los nuevos medicamentos llegaran a los pacientes justificaría sobradamente la creación de procedimientos de evaluación acelerada para aquellos productos en los que existieran evidentes razones de salud pública. Todo ello junto con la emisión de autorizaciones condicionales y de autorizaciones emitidas con carácter excepcional, de validez limitada y de estrecho seguimiento. Por otra parte, la nueva propuesta debía considerar la conveniencia de que los pacientes tuvieran a su disposición medicamentos todavía no autorizados, en el marco del denominado uso compasivo. Ello aconsejaba establecer en la norma la posibilidad de que la Agencia Europea dictara recomendaciones que aplicarían los Estados miembros dentro de su propio marco administrativo.

2.4. EL INCREMENTO EN LAS REGLAS DE TRANSPARENCIA

Cualquier persona debe poder acceder a los documentos que conforman la toma de decisión sobre la autorización de un medicamento. La nueva reglamentación debería, en consecuencia, contemplar estas exigencias de manera que quien estuviera interesado pudiera tener acceso a la Ficha técnica, los informes de evaluación u otras partes del expediente, excluyendo los elementos de carácter confidencial.

2.5. EL REFUERZO DE LA FARMACOVIGILANCIA

La conveniencia de realizar un más estrecho seguimiento de los medicamentos en sus primeros años de comercialización se reforzaba, con una nueva sistemática de presentación de informes periódicos en materia de seguridad y un mayor seguimiento de la comercialización real de los medicamentos. Ello podría justificar la supresión de la obligación de revalidar cada cinco años las autorizaciones de comercialización. Aseguradas pues las cautelas científicas, la revalidación quedaría limitada a un prescindible acto administrativo.

2.6. LA POTENCIACIÓN DE LOS COMITÉS

Con independencia del fortalecimiento científico de la Agencia Europea, la evaluación de los medicamentos seguiría descansando en los Comités, apoyados por los grupos de expertos. La ampliación de la UE y la incorporación de nuevos Comités

como el de medicamentos huérfanos o el de plantas medicinales, harían necesario un nuevo planteamiento más flexible y operativo. Además se proporcionaría un estatus formal y jurídico a los comités que intervendrían en el procedimiento descentralizado.

2.7. LA ACELERACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS

Todo procedimiento de autorización consume tiempo que bien podría separarse en dos categorías: tiempo de evaluación y tiempo de tramitación. El segundo, no está relacionado con la salud pública y, por tanto, especialmente con ayuda de las nuevas tecnologías, podría reducirse sensiblemente. La propuesta establecería una significativa reducción de los plazos tanto en el procedimiento centralizado, tras el dictamen de la Agencia, como en el descentralizado reduciendo el periodo de evaluación de 210 a 150 días, de los cuales 120 se destinarían a la elaboración del informe de evaluación.

2.8. EL NUEVO PROCEDIMIENTO DESCENTRALIZADO

En el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo se producían con frecuencia dificultades para alcanzar unas condiciones de autorización comunes. Especialmente porque el Estado miembro de Referencia había emitido una autorización cuya modificación ulterior podía eventualmente acarrearle dificultades políticas o administrativas. Para soslayar tales dificultades la nueva normativa prevé el procedimiento descentralizado que permitirá la evaluación científica de un medicamento antes de conceder la primera autorización.

2.9. LA MEJORA DEL ARBITRAJE

El procedimiento de arbitraje diseñado para dirimir las discrepancias surgidas entre los Estados miembros durante el reconocimiento mutuo se mostró ineficaz, principalmente porque suponía un bloqueo en la extensión de la comercialización del medicamento hasta tanto no se adoptara la Decisión de la Comisión, tras el dictamen del Comité correspondiente de la Agencia Europea. En caso de arbitraje, el laboratorio no podía comercializar el medicamento en los estados concernidos aunque éstos hubieran no objetado la propuesta de reconocimiento de la autorización inicial.

Por ello, muchas veces se producía una retirada selectiva de la solicitud de registro en el estado que había generado la objeción y, eventualmente, solicitar más

adelante el registro en dicho estado, en una segunda vuelta, con un dossier actualizado. Esta práctica tenía el inconveniente, según la Comisión, de que muchas veces la objeción formulada no era objeto de evaluación y, de alguna manera, se podría considerar que el procedimiento no daba solución a la misma. Para conciliar los deseos de los laboratorios y de las autoridades competentes, de una parte, la nueva normativa permitiría en los Estados miembros favorables una comercialización condicionada al resultado del arbitraje y, de otra, la retirada de la solicitud no impediría el procedimiento de arbitraje.

2.10. LA EXTENSIÓN DE LAS COMPETENCIAS EN INSPECCIÓN Y CONTROL

Aunque la legislación contiene disposiciones sobre el control de calidad y sobre las prácticas de correcta fabricación de los medicamentos éstas sólo cubren al producto terminado. La experiencia había demostrado que este planteamiento limitado no fue siempre adecuado y por ello la nueva normativa establecería normas detalladas sobre la fabricación de los principios activos usados como materias primas y la obligación de emplear exclusivamente principios activos que cumplan dichas normas.

2.11. LAS NUEVAS DEFINICIONES DE MEDICAMENTOS

La vigente definición de medicamento para los fines de la legislación farmacéutica podría no cubrir ciertas nuevas formas de tratamiento como las relacionadas con la terapia génica o celular. La necesidad de contar con un marco regulador sobre estas materias aconsejaría una modificación de la definición. Por otra parte, las controversias surgidas entre medicamentos originales y genéricos requerirían la adopción de ciertas medidas, entre ellas, una definición de medicamento genérico.

2.12. LAS REGLAS EN MATERIA DE PROTECCIÓN DE DATOS

Todos los medicamentos, sean originales o genéricos tienen su importante papel en la terapéutica actual. Convenía sin embargo establecer unas reglas que contribuyeran al desarrollo de un entorno favorable y predecible para la Industria. La Comisión propugnaría un equilibrio entre ambos tipos de medicamentos. Por una parte, consolidando los periodos de protección de datos a diez años para todos los países y procedimientos, con la posibilidad de ampliarlo en un año adicional en el caso de que se hubiera desarrollado una indicación terapéutica con beneficio rele

vante para los pacientes y, por otra, aceptaría la realización del estudio de bioequivalencia del genérico y la presentación de la solicitud de registro, antes del vencimiento de la patente del medicamento original.

2.13. LA EXTENSIÓN DE LA PUBLICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

En un mundo cada vez más informado resulta inevitable que los pacientes accedan a todo tipo de informaciones, principalmente a través de Internet. La Comisión consideró, en estas circunstancias, abandonar la prohibición estricta de anunciar medicamentos que se vendan sólo con receta médica y establecer un sistema de regulación experimental que permita difundir a los titulares de determinados medicamentos una información controlada. Esta propuesta suponía entrar en un terreno nuevo y, como comentaremos posteriormente, no ha sido finalmente integrada en la nueva normativa.

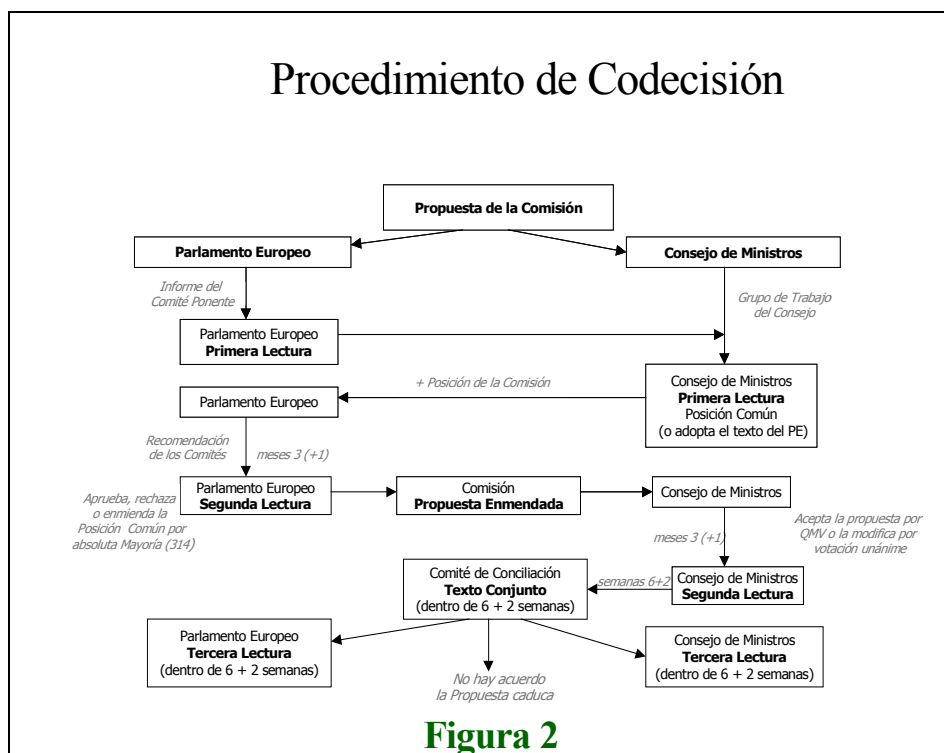
2.14. EL FORTALECIMIENTO DEL REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

Tras la experiencia adquirida en el ámbito de los medicamentos homeopáticos, la nueva normativa debería transformar en obligación la actual opción de solicitar un registro simplificado para algunos medicamentos homeopáticos, así como, en la medida de lo posible, los registros simplificados concedidos por un Estado miembro deberían ser reconocidos en toda la Comunidad.

3. LA TRAMITACION

El procedimiento seguido para la adopción de las normas que conforman la primera reforma en la legislación farmacéutica del milenio ha sido el denominado procedimiento de codecisión en el que intervienen, además de la Comisión, el Parlamento Europeo y el Consejo.

En el procedimiento de codecisión¹⁸ fue introducido en 1992 por el tratado de Maastricht. En 1997, el tratado de Amsterdam ha extendido su ámbito de aplicación y simplificado sus modalidades. El procedimiento prevé dos lecturas sucesivas de la propuesta de la Comisión en el Parlamento y en el Consejo. Si no se puede conseguir un acuerdo entre las dos instituciones, es necesario convocar al Comité de Conciliación. En la primera parte de la tramitación no se establece un plazo predeterminado, pero tras la primera lectura del Parlamento, los plazos están fijados. Un esquema del procedimiento de codecisión se muestra en la Figura 2.



¹⁸ Ver descripción del procedimiento en <http://www.eurogersinfo.com/decises1.htm>

En el caso del expediente que nos ocupa, no ha sido necesaria la participación de Comité de Conciliación ya que Consejo ha aceptado las propuestas del Parlamento Europeo en segunda lectura, tras el informe de la Comisión.

Desde la presentación pública de la propuesta de la Comisión en Julio de 2001 y su posterior envío al Consejo y al Parlamento en noviembre de ese mismo año, hasta su completa entrada en vigor en la Unión Europea, posiblemente en noviembre de 2005, habrán transcurrido más de cuatro años de tramitación en los que la tarea de todas las partes interesadas ha sido muy intensa y, con gran probabilidad, lo seguirá siendo durante lo que resta de 2004 y a lo largo de 2005, ya que es en este periodo cuando los Estados miembros deberán incorporar a sus respectivas legislaciones nacionales esta primera reforma legislativa del milenio.

En todo caso, la importancia de los textos ha movilizó no sólo a los Estados miembros, a la Comisión y al Parlamento Europeo, sino también a asociaciones de pacientes, organizaciones profesionales e industria farmacéutica. Sin perjuicio del seguimiento que las asociaciones empresariales de los diferentes Estados miembros hayan podido realizar, la Federación Europea que agrupa a la Industria farmacéutica innovadora (EFPIA) constituyó un grupo específico para establecer las estrategias pertinentes y realizar un seguimiento de la copiosa documentación que se iba generando durante toda la tramitación. El grupo de EFPIA, denominado FML, conforme a las siglas de Futura Legislación de Medicamentos en inglés, contó con la participación de expertos de diversos sectores de la industria además de los pertenecientes propiamente al ámbito Científico, Técnico y Reglamentario.

Aunque durante la tramitación de un expediente de esta naturaleza se van conociendo numerosos documentos intermedios, las fases principales que conforman la tramitación se especifican en la tabla 2.

Tabla 2 Principales documentos de la tramitación de la Reforma

| FECHA | DOCUMENTO | número en anexo |
|------------|---|-----------------|
| 26.11.2001 | Transmisión de las propuestas al Consejo y al Parlamento Europeo COM(2001) 404 final – 2001/0252 (COD) – 2001/0253 (COD) – 2001/254 (COD) | 11 |
| 18.09.2002 | Dictamen del Comité Económico y Social Europeo | 12 |
| 23.10.2002 | Dictamen del Parlamento Europeo en primera lectura, relativo al reglamento y a la Directiva | 13 y 14 |
| 12.12.2002 | Envío de la propuesta modificada al Consejo y al Parlamento Europeo COM(2002) 735 final – 2001/0252 (COD) | 15 |
| 24.04.2002 | Envío de la propuesta modificada al Consejo y al Parlamento Europeo COM(2003) 163 final – 2001/0253 (COD) y 2001/0254 (COD) | 16 |
| 29.09.2003 | Posiciones comunes del Consejo | 17 y 18 |
| 7.10.2003 | Comunicación de la Comisión relativa a la posición común. | 19 |

| | | |
|------------|--|---------|
| 17.12.2003 | Dictamen del Parlamento Europeo en segunda lectura 17 de diciembre de 2003 | 20 y 21 |
| 17.02.2004 | Dictamen de la Comisión sobre las enmiendas del Parlamento Europeo a las posiciones comunes del Consejo. | 22 |
| 11.03.2004 | Adopción por el Consejo COMPETITIVIDAD (Mercado interior, Industria e Investigación) | 23 |

3.1. LA PROPUESTA DE LA COMISION

El 18 de julio de 2001 el Comisario responsable de Empresas, Erkki Liikanen dio a conocer la reforma de la Legislación Farmacéutica. Como se ha señalado, la reforma consistía inicialmente en un reglamento y dos directivas. Estos textos habían sido redactados teniendo en cuenta dos objetivos constantes y repetidos en diversos documentos de la Comisión: las máximas garantías de protección a la salud de los ciudadanos europeos y la consecución del mercado interior. La propuesta no fue remitida oficialmente al Consejo y al Parlamento hasta el 26 de noviembre de ese mismo año debido a que hasta dicho mes no se aprobó la codificación de las Directivas de Uso Humano y Veterinario que constituían los textos de base para la reforma anunciada.

A lo largo de la tramitación, la Comisión modificó su propuesta como consecuencia de las enmiendas del Parlamento emitidas en primera lectura. La propuesta modificada de Reglamento se remitió al Consejo y al Parlamento el 12 de diciembre de 2002¹⁹, mientras que las propuestas de Directivas se remitieron algo más tarde, el 24 de abril de 2003²⁰.

Posteriormente, el 7 de octubre de 2003, la Comisión elaboró su Comunicación²¹ a la posición Común del Consejo sobre las tres propuestas, analizando las posiciones comunes.

Por último, el 20 de febrero de 2004 la Comisión elabora un dictamen²² en el que se manifiesta sobre las enmiendas del Parlamento Europeo a las posiciones comunes del Consejo. La Comisión puede aceptar íntegramente las enmiendas del Parlamento Europeo y modificar en consecuencia sus propuestas.

¹⁹ Ver documento 16 del anexo.

²⁰ Ver documento 17 del anexo

²¹ Ver documento 19 del anexo

²² Ver documento 22 del anexo

3.2. EL DICTAMEN DEL COMITÉ ECONOMICO Y SOCIAL

De conformidad con el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea, el Consejo decidió consultar al Comité Económico y Social las tres propuestas normativas, el 7 enero de 2002. El Dictamen del Comité se aprobó por amplia mayoría²³ en la sesión del 18 de Septiembre de 2002, obteniendo así la primera impresión oficial sobre la futura legislación.

El contenido del Dictamen²⁴ suscribe en líneas generales las propuestas de la Comisión y valora muy positivamente la consideración de que la salud humana y animal deben tener preferencia sobre cualquier otro ámbito reglamentario.

Uno de los aspectos en los que el Comité hace un mayor énfasis es en la necesidad de hacer más transparente la información sobre medicamentos, tanto respecto a los documentos de evaluación que generan las autoridades, como en la Ficha técnica y el prospecto de los medicamentos, abogando para que éstos sean cada vez más comprensibles para los pacientes y cada vez más armonizados en la UE en lo que afecta a los medicamentos ya aprobados. Sin embargo se opone a la propuesta de la Comisión sobre incrementar la disponibilidad de información al público sobre determinados medicamentos de prescripción. El Comité opina que la propuesta no ofrece garantías suficientes para lograr una información completa, objetiva y comparativa en interés del paciente. Teme que esta información se convierta en publicidad en caso de la falta de rigor en la puesta en práctica del mecanismo de control.

El Comité apoya la innovación e incluso propone la prolongación a dos años del periodo de protección de datos y la plena opcionalidad entre procedimientos para las nuevas sustancias, si bien apoya la propuesta de la Comisión acerca de que los medicamentos genéricos puedan presentar la solicitud de registro antes de finalizar el periodo de protección.

El Comité también coincide con la Comisión en algunas disposiciones específicas como la extensión de las normas de correcta fabricación a las sustancias activas o el establecimiento de un sistema de acceso de medicamentos no autorizados a través de la regulación del uso compasivo (siempre que no se vuelva incontrolable), aunque expresa su preocupación por el "gran trecho que queda aún por recorrer hasta la libre circulación de medicamentos y las condiciones de acceso a los

²³ 112 votos a favor, 2 en contra y 3 abstenciones.

²⁴ Publicado en el Diario Oficial de la Unión Europea C 61, de fecha 14.03.03. (ver documento 13 del anexo)

medicamentos para todos los ciudadanos europeos” especialmente en aspectos relacionados con los sistemas de fijación de precio o de reembolso.

El Dictamen del Comité Económico y Social supuso un *preámbulo* al informe del Parlamento Europeo en primera lectura con el que coincidiría en algunos aspectos, especialmente los referidos a transparencia e información sobre medicamentos sometidos a prescripción, pero diferiría notablemente en muchos otros asuntos como los periodos de protección o la opcionalidad en las solicitudes de nuevos medicamentos.

3.3. LAS ENMIENDAS DEL PARLAMENTO EUROPEO

La Comisión remitió al Parlamento Europeo las dos directivas y el Reglamento el 26 de noviembre de 2001. En sesión del 13 de diciembre de 2001, la Presidenta del Parlamento anunció que había remitido dicha propuesta, para examen de fondo, a la Comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Política del Consumidor, y, para opinión, a la Comisión de Presupuestos, a la Comisión de Control Presupuestario, a la Comisión de Asuntos Jurídicos y Mercado Interior, a la Comisión de Industria, Comercio Exterior, Investigación y Energía y a la Comisión de Agricultura y Desarrollo Rural.

En la reunión de 13 de septiembre de 2001, la Comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Política del Consumidor había designado ponente para el proyecto de Reglamento a D^a. Rosemarie Müller y para las directivas a D^a. Françoise Grosse-tête.

En primera lectura, todas las Comisiones, salvo la de Asuntos Jurídicos y Mercado Interior, emitieron su opinión y las ponentes elaboraron sus correspondientes informes.

La ponente, D^a. Rosemarie MÜLLER, presentó su informe (que incluía 136 enmiendas; además se presentaron en la sesión plenaria 42 enmiendas adicionales: en total, 178), sobre la *propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización, la supervisión y la farmacovigilancia en lo relativo a los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos*. De las 178 enmiendas el Pleno rechazó 27 y se descartaron 10 enmiendas.

La ponente, D^a. Françoise GROSSETÊTE, presentó su informe (que incluía 132 enmiendas, más las 70 que se presentaron en la sesión plenaria, lo que da un total de 202), en relación con la *propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano*, y el correspondiente a medicamentos veterinarios (que constaba de 49 enmiendas, a las que vinieron a

añadirse otras 23 que se presentaron ante el pleno, siendo en total 72). Respecto a las 202 enmiendas de la propuesta de directiva de medicamentos de uso humano, el pleno rechazó 28 enmiendas, 2 se retiraron y 11 se descartaron.

Resulta complejo resumir las numerosas enmiendas del Parlamento Europeo aprobadas en primera lectura pues se refieren a numerosos artículos de la reforma. En general, se puede señalar que la Comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Política del Consumidor introdujo abundantes enmiendas relacionadas con los derechos de los consumidores, acceso a la información sobre medicamentos, potenciación de los genéricos, mas transparencia y rigor en las actuaciones de las administraciones y de las empresas, etc.²⁵.

El Parlamento revisó nuevamente la reforma en segunda lectura y tuvo la oportunidad de hacerlo sobre unos textos mucho más refinados, procedentes de las Posiciones comunes del Consejo 29 de septiembre de 2003 y de la Comunicación de la Comisión relativa a la posición común 7 de octubre de 2003²⁶. Las dos ponentes que elaboraron en primera lectura los informes, fueron también las encargadas de redactar los informes para la segunda lectura y rescataron algunas enmiendas que no habían sido consideradas en el texto.

Nos encontramos a finales de 2003, a pocos meses del final de la legislatura 1999-2004 y con los países que accederían a la Unión en puertas. En estas circunstancias, era crítico realizar todos los esfuerzos para finalizar los trabajos realizados hasta entonces y lograr avanzar definitivamente en un expediente que, aunque complejo, se entendió muy importante para el desarrollo europeo.

Las enmiendas aprobadas en Segunda lectura fueron mucho menos numerosas: 32 para la propuesta de Reglamento, 30 para la propuesta de Directiva de medicamentos de uso humano y 22 para la propuesta de Directiva de medicamentos de uso veterinario.

3.4. LA PARTICIPACION DEL CONSEJO

Aunque la documentación fue recibida por el Consejo bajo presidencia danesa a finales de noviembre de 2001, ésta dispuso de muy poco margen para profundizar en los textos.

²⁵ Ver enmiendas aprobadas por el Parlamento Europeo en documento 28 del anexo

²⁶ Ver referencias de los documentos en la tabla 2.

Durante el semestre siguiente, bajo presidencia española, se convocaron numerosas reuniones del grupo de trabajo encargado del análisis de las propuestas, pero el volumen de la reforma sólo permitió llevar al Consejo de junio un Debate de Orientación sobre dos asuntos políticos clave en relación con la propuesta de Reglamento²⁷, referidos al ámbito de aplicación y a la composición del Consejo de Administración de la Agencia Europea. Sobre el primer asunto, la Comisión proponía la obligatoriedad de registro, a través de procedimiento centralizado, de todas las nuevas sustancias que no estuvieran autorizadas como medicamento en la UE a la fecha de entrada en vigor de la norma, mientras que la mayoría de Estados miembros preferían la opcionalidad entre procedimientos, tanto en el ámbito humano como veterinario. Sobre el segundo asunto, la Comisión había propuesto un Consejo de Administración con 16 miembros cuatro representado de los Estados, cuatro del Parlamento Europeo, cuatro de la Comisión y cuatro de los sectores. La situación en el Consejo era clara, ninguna delegación respaldaba la propuesta de la Comisión y los Estados miembros querían representación directa en el Consejo de Administración de la Agencia Europea.

Tras el dictamen del Parlamento Europeo en primera lectura en octubre de 2002, la Comisión modificó su propuesta (en diciembre para el Reglamento y en abril para las directivas) y fue debatida en el Consejo a lo largo del semestre de presidencia belga. El 2 de junio de 2003, el Consejo alcanzó un Acuerdo Político por mayoría cualificada sobre el Reglamento y la Directiva de medicamentos para uso humano. Las delegaciones de Bélgica y Holanda indicaron que tenían intención de votar en contra mientras que Alemania condicionó su voto de aceptación a una reserva de estudio parlamentario.

El 29 de septiembre de 2003, bajo presidencia italiana, se adoptó la Posición Común por mayoría cualificada sobre la propuesta de Reglamento (con voto en contra de B y NL y con la abstención de D) y sobre la propuesta de Directiva de medicamentos de uso humano (con voto en contra de B y NL). La posición común sobre propuesta de Directiva de medicamentos de uso veterinario se adoptó por unanimidad. Junto a la posición común se recogen asimismo algunas declaraciones de la Comisión, de algunas delegaciones y declaraciones conjuntas del Consejo y la Comisión sobre algunas cautelas o posiciones que pueden tener relevancia durante la tramitación.

Fue muy clarificadora la publicación el 29 de Septiembre de 2003 de la Posición Común del Consejo²⁸, acompañada de sendos textos de exposición de motivos en la que se realizaba un análisis pormenorizado de las enmiendas del Parlamento Europeo que el Consejo podía aceptar. En esos momentos se puso a disposición pública una nueva versión que debía ser revisada por el Parlamento Europeo, con importantes mejoras ya consolidadas y otras en las que el Parlamento debía definirse en segunda lectura.

²⁷ Ver documentos 24 y 25 del anexo

²⁸ Ver documentos 17 y 18 del anexo

Tras la segunda introducción de enmiendas por el Parlamento Europeo y la aceptación de las mismas por la Comisión, el Consejo de Mercado Interior, Industria y Comercio celebrado el día 11 de marzo de 2004, bajo presidencia Irlandesa, adoptará los textos que llevan fecha de 31 de marzo y se publicarán, como se ha señalado, en el Diario Oficial de la Unión Europea el 30 de abril de 2004²⁹.

²⁹ Para un más fácil manejo de la Directiva 2001/83/CE ver en documento 27 del anexo el texto no oficial consolidado.

4. LAS APORTACIONES DE LA NUEVA NORMATIVA

A lo largo del procedimiento de codecisión, las instituciones comunitarias representadas por la Comisión, el Parlamento Europeo y el Consejo tuvieron sucesivas oportunidades para aproximar sus respectivas posturas. Paralelamente, los sectores implicados, principalmente la industria farmacéutica fue sometiendo a valoración las distintas alternativas y textos que iban surgiendo, expresando sus puntos de vista y las razones que los sustentaban.

Es obvio que no es fácil resumir en unas pocas líneas lo que hemos venido a denominar *la primera reforma del milenio en la normativa farmacéutica europea*, por ello, en este último capítulo solo se recogen algunos puntos que resultaron objeto de mayor discusión, referidos a los medicamentos de Uso Humano y que, a lo largo de la tramitación fueron objeto de sucesivas modificaciones hasta llegar al texto final. Se citan asimismo otras modificaciones que por su importancia resultan dignas de mención.

También es obligado aclarar que sólo los textos aprobados, que se acompañan en este documento, han de ser tomados como referencia cierta. Las opiniones e impresiones del autor, basadas en la experiencia y en la tarea de estudio realizada sobre esta materia, tienen carácter subjetivo y, por tanto, susceptible de ser compartido o cuestionado por otros autores.

4.1. CONSECUION DEL MERCADO INTERIOR

4.1.1. MÁS COMPETENCIAS PARA LA AGENCIA EUROPEA

Quien revise, aunque sea someramente, la reforma podrá apreciar que en el mismo título del Reglamento (CE) Nº 726/2004 se ha cambiado la denominación de la Agencia Europea. La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos pasará a denominarse escuetamente: Agencia Europea de Medicamentos. Aunque el Consejo indica que el cambio de nombre se debe a una simplificación, intencionada o no, lo cierto es que sus cometidos se refuerzan o amplían en importantes ámbitos como la farmacovigilancia, el control de medicamentos o las relaciones internacionales tanto con los propios Estados miembros como con organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud.

La Agencia deja de ser una secretaría administrativa para dotarse de capacidad científica. La voluntad de esta nueva tarea científica se muestra en un mayor protagonismo del denominado Asesoramiento científico a los laboratorios y a los

propios Estados miembros sobre cualquier cuestión relacionada con la calidad, la seguridad y la eficacia de medicamentos de uso humano y veterinario³⁰.

4.1.2. LAS DEFINICIONES Y CONCEPTOS

Toda reforma suele añadir nuevas definiciones y suprimir otras. En esta ocasión la definición de especialidad farmacéutica ha sido suprimida. En efecto, para la Comisión este concepto, aunque muy arraigado en países como Francia, Italia o España no resulta imprescindible y puede ser cambiado por el más general de *medicamento autorizado*, que engloba todas las diferentes formas de presentación con las que éste se comercializa. En cualquier caso, las autorizaciones (que en España se conceden a cada especialidad farmacéutica) de las diferentes dosificaciones, formas farmacéuticas, vías de administración o dosificaciones se considerarán pertenecientes a la misma autorización global³¹.

Con relación a las definiciones añadidas, entre otras, la reforma incorpora la definición de *riesgos relacionados con la utilización del medicamento* en los siguientes términos:

—cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública.

—cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente.”

Cabe señalar que el respeto al medio ambiente es una exigencia en muchos ámbitos y también en el farmacéutico. Esta definición viene a responder a esta exigencia, en la línea mantenida por el Parlamento Europeo durante toda la tramitación.

Uno concepto muy cuestionado por la industria farmacéutica es la obligación de marca única que tienen los medicamentos que se autorizan por el procedimiento centralizado. No es fácil encontrar una denominación arbitraria única y válida en toda la UE, tanto desde el punto de vista del registro de la marca, como con relación a aspectos fonéticos, de pronunciación y de significado en algunos idiomas. Esta flexibilidad no ha sido considerada y el Reglamento (CE) N° 726/2004 mantiene, en la línea de la reciente jurisprudencia, la utilización de una única denomi-

³⁰ Expresamente recogido en el artículo 56.1 e) del Reglamento (CE) N° 726/2004 que señala que la Secretaría de la Agencia estará encargada de prestar asistencia técnica, científica y administrativa a los Comités, aunque también esta competencia se deriva de los cometidos que deberá llevar la Agencia en esta materia. Ver artículos 57,58,59.3 y 60 del Reglamento (CE) N° 726/2004.

³¹ Ver artículo 6.1 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE

nación para el medicamento, salvo casos excepcionales relacionados con la aplicación del derecho de marcas³².

También la nueva normativa ha servido para corregir algunos errores históricos de los anteriores textos, como el que los genéricos pudieran identificarse con la DCI seguida del nombre del *fabricante*, cuando en realidad se entendía que debía ser el nombre del titular, como responsable del producto que es; o para aclarar dudas sobre el trato que se debería dar a productos que se hallen en la frontera entre medicamento y otros conceptos. En este caso, la reforma establece³³ que cuando un producto responda a la definición de medicamento y a la definición de producto contemplada por otras normas comunitarias, se aplicará la referida a medicamentos.

4.1.3. UN NUEVO AMBITO DE APLICACIÓN

Uno de los aspectos más controvertidos durante la tramitación de la reforma fue decidir qué medicamentos deberían registrarse a través de la Agencia Europea y cuáles a través de las autoridades competentes de los Estados miembros. El planteamiento inicial de la Comisión era ambicioso y, aunque había previsto en las Directivas sendos procedimientos descentralizados válidos para cualquier nuevo medicamento, en la propuesta se inclinó definitivamente hacia que toda nueva molécula debía autorizarse por el sistema Centralizado.

Para los Estados miembros, sin embargo, esta propuesta era inapropiada ya que los dos sistemas ofrecían suficientes garantías en materia de salud pública. Además este modelo suponía una disminución de la gestión para la mayor parte de las agencias nacionales que argumentaron en el debate de orientación que tuvo lugar bajo presidencia española, su preocupación "sobre la futura escasez de conocimientos especializados a nivel nacional debido a la reducción de la importancia del papel de las autoridades nacionales en cuanto a la evaluación de las nuevas sustancias"³⁴.

El Parlamento Europeo por su parte, fue partidario de la propuesta de la Comisión, en una muy reñida votación. En esta situación, los Estados miembros y la Comi

³² Ver artículo 6.1 del Reglamento (CE) Nº 726/2004 que sigue la doctrina establecida en la Sentencia del tribunal de primera instancia de 10 de diciembre de 2002. Asunto T123/00 en la que se hace referencia al asunto de la marca en el procedimiento centralizado y otros elementos del embalaje.

³³ ver artículo 2.2 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE en el que el Legislador zanja definitivamente la cuestión de productos que responden a una doble definición. Razones de salud pública justifican que tales productos se aprueben como medicamentos, pues las garantías son mucho mayores que para los restantes productos de consumo.

³⁴ Ver documento 25 del anexo.

sión debían hallar un camino para avanzar y propusieron una solución de compromiso consistente en que todo nuevo medicamento que se destinara a cáncer, SIDA, diabetes y enfermedades neurodegenerativas se registrara por procedimiento centralizado, para el resto de nuevas sustancias activas o de las ya conocidas que constituyeran una innovación, el procedimiento de registro sería elegido por el laboratorio farmacéutico. El Consejo, en su Posición Común, justificó esta postura³⁵ en la cierta especialización de la Agencia en el estudio de medicamentos para las citadas patologías y en la introducción de una cláusula de revisión.

Posteriormente, el Parlamento Europeo³⁶, introdujo una enmienda sobre esta controvertida cuestión añadiendo a los medicamentos designados como huérfanos y, con efectos a partir de 20 de mayo de 2008, las enfermedades víricas y las autoinmunes y otras disfunciones autoinmunes. En cuanto a una eventual ampliación de la lista, el Parlamento proponía que la Comisión la pudiera hacer en un momento posterior, tras consultar a la Agencia Europea y con el pronunciamiento del Consejo por mayoría cualificada.

El Consejo, como se ha comentado, aceptó todas las enmiendas del Parlamento Europeo en segunda lectura, de forma que los medicamentos que obligatoriamente deberán registrarse por procedimiento centralizado a partir de la entrada en vigor del Reglamento (CE) N° 726/2004 serán los que se señalan en el Cuadro 3.

³⁵ Ver documento 26 del anexo.

³⁶ ver documento 20 del anexo

MEDICAMENTOS QUE DEBEN SER OBJETO DE UNA AUTORIZACIÓN COMUNITARIA

1. Medicamentos de uso humano desarrollados por medio de uno de los siguientes procesos biotecnológicos:
 - técnica del ADN recombinante
 - expresión controlada de codificación de genes para las proteínas biológicamente activas en procariotas y eucariotas, incluidas las células de mamífero transformadas
 - métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal.
2. Medicamentos veterinarios empleados principalmente como potenciadores para fomentar el crecimiento o aumentar el rendimiento de los animales tratados.
3. Medicamentos de uso humano que contengan una sustancia activa nueva que, en la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento, no estuviera autorizada en la Comunidad y cuya indicación terapéutica sea el tratamiento de alguna de las enfermedades siguientes:
 - el síndrome de inmunodeficiencia adquirida
 - el cáncer
 - los trastornos neurodegenerativos
 - la diabetes,y con efectos a partir de 20 de mayo de 2008:
 - las enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes
 - las enfermedades víricas.Con posterioridad la Comisión, tras consultar a la Agencia, podrá presentar toda propuesta adecuada de modificación del presente punto sobre la que el Consejo se pronunciará por mayoría cualificada.
4. Los medicamentos designados como medicamentos huérfanos de conformidad con el Reglamento (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999.

Cuadro 3

4.1.4. LA OPCIONALIDAD DE LOS GENERICOS

La voluntad expresada por el Parlamento Europeo de consolidar el mercado interior, tiene también su reflejo en el caso de las mayores facilidades que ofrece esta reforma en la autorización de medicamentos genéricos.

En primer lugar, se ha producido una ruptura con la doctrina precedente basada en que "los hijos seguían a los padres", es decir, que todo genérico requería, en cada Estado miembro, de un medicamento original autorizado. Según el nuevo

texto los Estados miembros podrán autorizar no solo sin el expediente del medicamento original en sus archivos³⁷, sino también sin la presencia del propio medicamento original en su mercado. Bastará entonces con recabar del Estado en donde estuviera autorizado la pertinente documentación sobre el medicamento original y proceder a evaluar la solicitud genérica³⁸.

Además, la reforma ha introducido la definición de genérico y el concepto de *bio-genérico* referido a productos biológicos esencialmente similares a medicamentos innovadores de dicho origen.

En el caso del medicamento genérico se acepta que diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se consideren un mismo principio activo, salvo que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. De esta forma, la Comisión confirma la línea emprendida en el *Notice to Applicants* sobre este criterio que acepta, de entrada, como mismo principio activo todas las moléculas que tengan la misma *parte activa*. También se asume que todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica y que el solicitante estará dispensado de presentar los estudios bioequivalencia si ello se contempla en las pertinentes directrices.

4.1.5. LOS NUEVOS COMITES

Durante toda la tramitación de la reforma la composición de los **Comités técnicos** de la Agencia Europea de Medicamentos ha estado sometida a diversos vaivenes. En primer lugar la tramitación paralela de la Directiva sobre plantas determinó la incorporación del correspondiente Comité de Medicamentos a base de plantas. Además, la entrada de diez nuevos Estados miembros podría hacer muy complejo el normal desarrollo de las reuniones de los Comités Técnicos (especialmente los de medicamentos de Uso humano y de Uso veterinario) con más de cincuenta miembros, acompañados de expertos y personal de apoyo. Era necesario simplifi

³⁷ Por ejemplo, cuando el medicamento original se ha autorizado por procedimiento centralizado depositando el dossier en la Agencia Europea, el genérico tiene la opción de *seguir* con su solicitud al medicamento original, por procedimiento centralizado, o de buscar la aprobación por procedimiento descentralizado. Si el medicamento original se hubiera anulado el genérico puede, asimismo, cursar su solicitud.

³⁸ De acuerdo con el artículo 10. de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE. No se ha definido la documentación que el Estado donde estuviera aprobado el medicamento de referencia remitirá al Estado de la solicitud del genérico, ni si resulta posible remitir documentación original del titular del medicamento de referencia, ni si procedería ponerlo en su conocimiento o eventualmente obtener su consentimiento.

car los comités. Esta simplificación pasaba por orientar las reuniones hacia una composición de expertos, aunque no hubiera necesariamente una representación de todos los Estados miembros. Estos, sin embargo, no parecían estar dispuestos a ceder representación. Al final se llegó a una solución de compromiso: la reducción a un miembro (con un suplente) por Estado miembro y contar con un máximo de cinco miembros adicionales, elegidos en función de sus competencias científicas específicas.

La composición del **Consejo de Administración** de la Agencia Europea en las propuestas ha ido también variando a lo largo de la tramitación. La propuesta inicial de la Comisión contemplaba una representación de cuatro miembros por parte del Parlamento Europeo, los Estados miembros, la propia Comisión y la partes interesadas (Pacientes e Industria). El Parlamento Europeo propuso una enmienda en la que se modificaba la composición, limitando a un representante de la Comisión y quince miembros entre los que hallarían representación pacientes, organizaciones de médicos, entidades de la Seguridad Social y asociaciones industriales. La Comisión aceptó esta enmienda pero no así el Consejo que señaló que consideraba esencial garantizar la representación de cada Estado miembro, suprimir a los de la industria por entrar en conflicto con una que los miembros de las instituciones de la Agencia Europea debían carecer de intereses financieros en la Industria Farmacéutica y al representante de los sistemas de seguridad social, por considerarlo irrealizable si se consideran las diferencias de dichos sistemas en los distintos países. Nuevamente el Parlamento Europeo aprobó una enmienda, que esta vez se consolidó en el texto por la que la composición del Consejo de Administración quedaría definitivamente integrado por un representante de cada Estado miembro, dos representantes de la Comisión, dos representantes del Parlamento Europeo, uno de las organizaciones de médicos, uno de las de veterinarios y dos de las organizaciones de pacientes.

Otra importante novedad es la formalización del comité que se viene reuniendo mensualmente para facilitar el procedimiento de reconocimiento mutuo³⁹. Este comité, presidido rotatoriamente por el delegado cuyo estado ocupa la presidencia de la UE, constituye un foro donde los Estados miembros plantean y hallan soluciones a las cuestiones cotidianas del procedimiento de reconocimiento mutuo. La introducción del procedimiento descentralizado junto al reconocimiento mutuo ha aconsejado formalizar este comité con el nombre de **Grupo de coordinación**, cuya secretaría será también oficialmente desempeñada por la Agencia Europea de Medicamentos⁴⁰.

Los Comités deberán garantizar un adecuado nivel de transparencia⁴¹, de forma que tanto las informaciones no confidenciales de carácter reglamentario, científico

³⁹ Denominado con las siglas MRFG que corresponde a las siglas en inglés de *Grupo para Facilitar el Reconocimiento Mutuo*.

⁴⁰ Ver artículo 27 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE.

⁴¹ La incorporación de disposiciones relativas al incremento en la transparencia y la puesta a disposición pública de documentos se halla en numerosos artículos de la reforma. En lo tocante a los Co-

o técnico sobre autorización y control de medicamentos, como sus reglamentos y procedimientos internos, tendrán carácter público. Además, la composición y cualificación de los miembros de los Comités se hará pública, ponentes y expertos deberán carecer de intereses económicos o de cualquier otro tipo en la Industria farmacéutica y deberán declarar todos los intereses indirectos que pudieran estar relacionados con la industria farmacéutica en un registro accesible al público, previa solicitud. Por su parte, los empleados de la Agencia Europea estarán sometidos sin restricción a las investigaciones de la Oficina Europea de Lucha contra el Fraude.

Todo este conjunto de medidas aporta un necesario prestigio a los sistemas de autorización de medicamentos, muchas veces injustamente cuestionados por quienes tal vez desconozcan la labor de los que lo sustentan.

4.1.6. EL PROCEDIMIENTO DE RECONOCIMIENTO MUTUO Y EL PROCEDIMIENTO DESCENTRALIZADO

Tras los resultados del análisis efectuado por la Comisión sobre los procedimientos, parecía necesario mejorar el sistema de registro de medicamentos en el que participan los Estados miembros.

Con respecto a la evaluación por los Estados miembros, la reforma establece dos procedimientos: el *reconocimiento mutuo* y el *descentralizado*. Ambos procedimientos requieren en una primera etapa, la llamada *fase nacional*, la participación del denominado *Estado miembro de referencia* que realiza la evaluación inicial. En el caso del **reconocimiento mutuo**, el informe de evaluación debe elaborarlo en 90 días y debe referirse siempre a un **medicamento autorizado** en la UE. En el caso del **procedimiento descentralizado** el informe de evaluación se elabora en 120 días, para un medicamento **no autorizado todavía** en ningún Estado miembro de la UE.

Elaborado el informe de evaluación los Estados miembros deben llegar a un Acuerdo General en la denominada *fase europea*, que en los casos más favorables consiste en 90 días de evaluación y treinta de aprobación (Ver figura 3).

mités, pueden señalarse los artículos del Reglamento números 80 (publicación de documentos e informaciones) 78.2 (contacto con los pacientes), 69 (lucha contra el fraude) y 63 (código de conducta y declaraciones de intereses), entre otros.

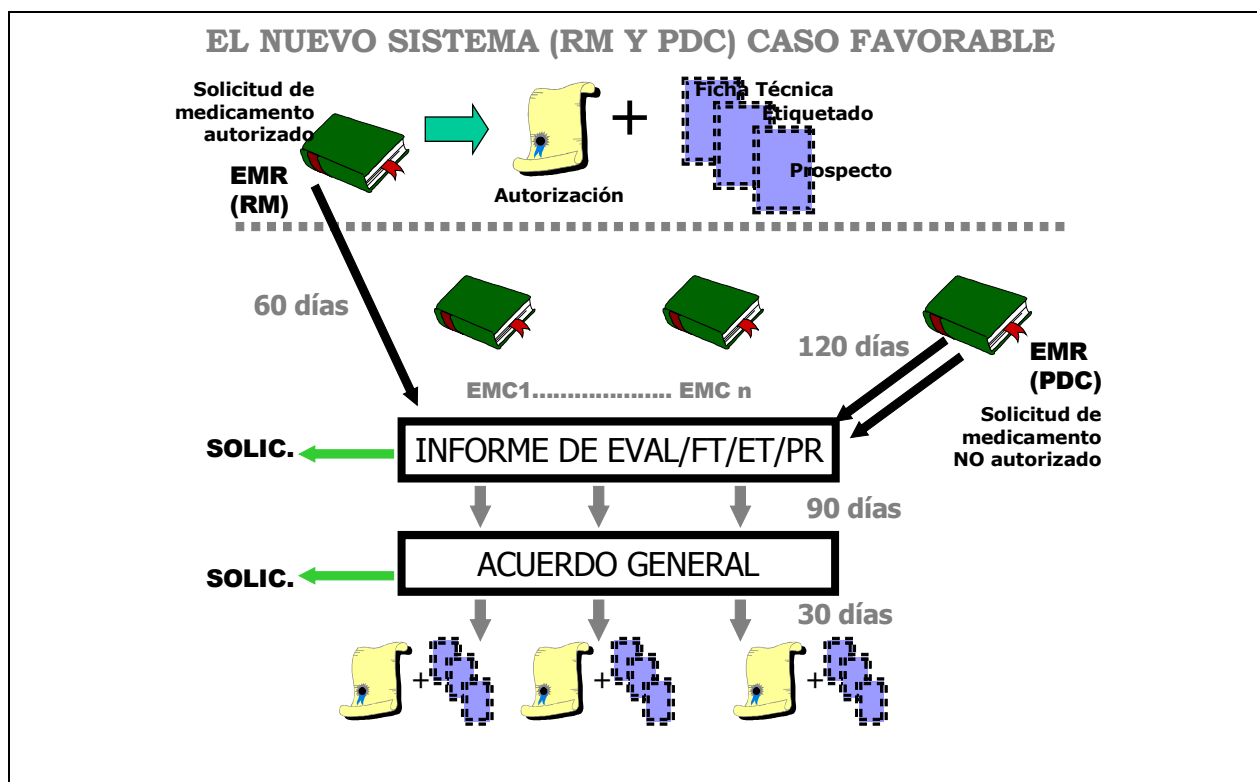


Figura 3

Si no es posible el Acuerdo en primera instancia, los Estados miembros concernidos en la solicitud pueden todavía llegar a una decisión favorable sobre la autorización del medicamento en el seno del Grupo de coordinación, en el plazo de sesenta días (ver Figura 4) y si ello no es posible, se deberá entonces informar a la Agencia Europea de Medicamentos para la aplicación del procedimiento de arbitraje (ver Figura 5).

A diferencia del sistema de reconocimiento mutuo anterior a la reforma, cuando entre en vigor la Directiva 2004/27/CE, los estados miembros que hayan aprobado el informe de evaluación, el proyecto de resumen de las características del producto y el etiquetado y el prospecto del Estado miembro de referencia podrán, a petición del solicitante, autorizar la comercialización del medicamento sin esperar el resultado del arbitraje⁴².

Es decir, las objeciones a la evaluación no detienen el procedimiento, de forma que si otros Estados miembros han objetado la evaluación y han forzado un arbitraje, la autorización queda condicional al resultado final del dictamen del Comité

⁴² Según lo establecido en el artículo 29.6 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE.

de medicamentos de uso humano que habrá de producirse en cualquier caso, aunque el laboratorio hubiera retirado la solicitud en algún Estado miembro⁴³.

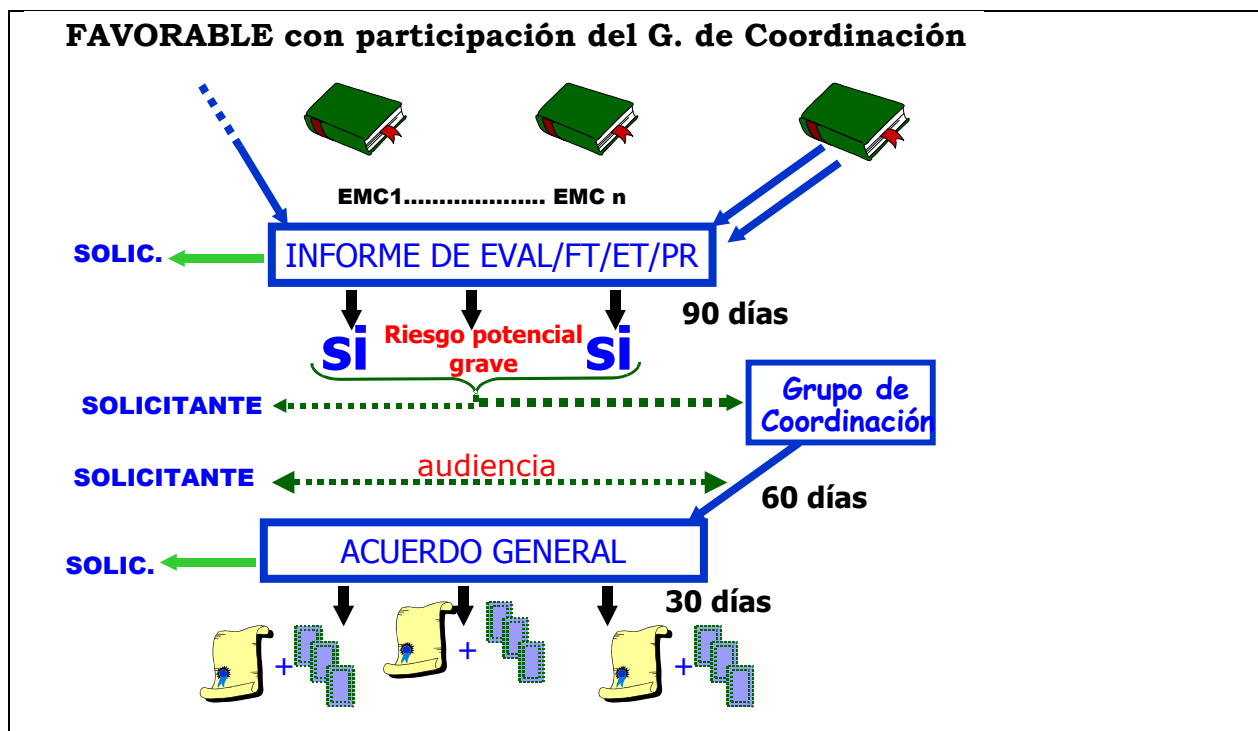
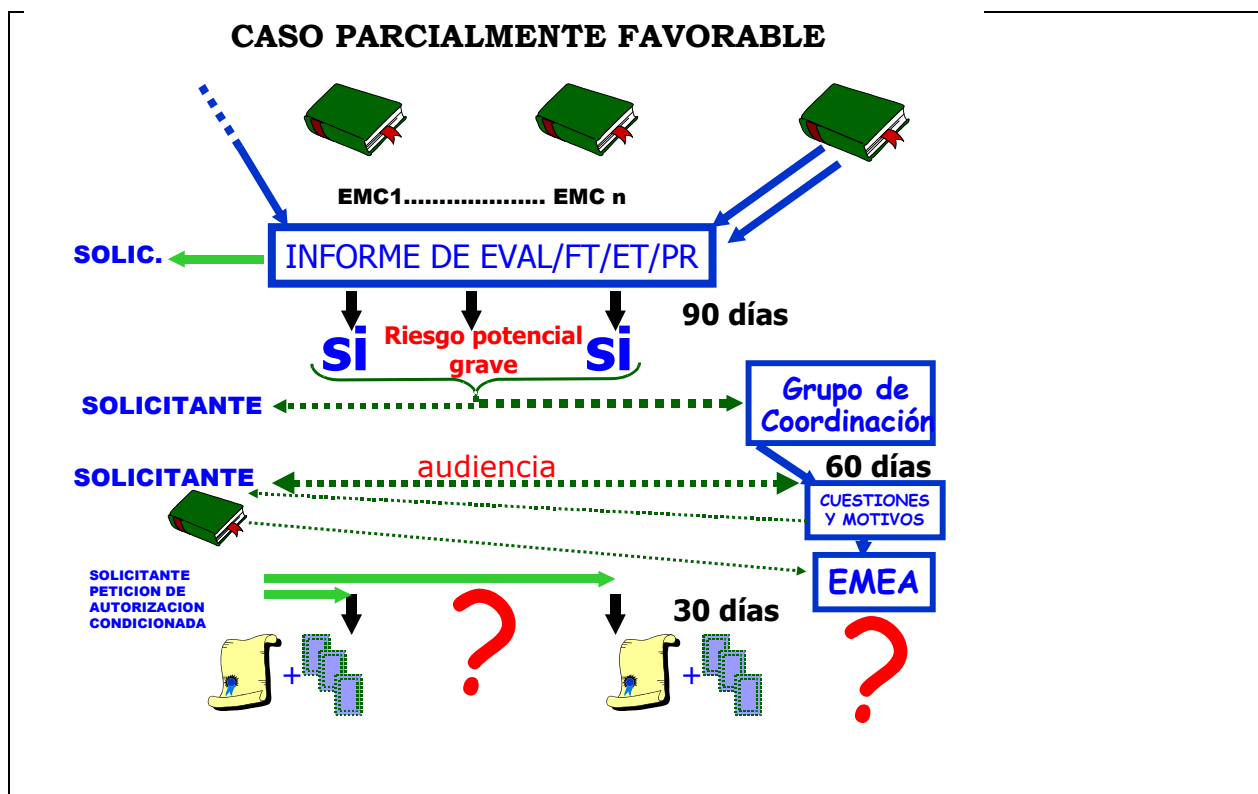


Figura 4

La principal virtud de los procedimientos europeos: la exigencia de una autorización que comprenda las mismas condiciones en toda la UE es, en el caso de algunos medicamentos, especialmente para el genérico, un notable inconveniente ya que éste se basa inicialmente en la ficha técnica, etiquetado y prospecto (no armonizados) autorizados en su día al medicamento original por el Estado miembro de referencia. Resulta, por tanto, muy importante lograr que al igual que ocurre con los nuevos medicamentos, los antiguos dispongan de una ficha técnica (resumen de las características del producto) armonizada en toda la UE. La reforma de pie a emprender esta compleja tarea a través del Grupo de coordinación⁴⁴.

⁴³ Enmienda introducida por el Parlamento Europeo en segunda lectura en el artículo 5.3 del Reglamento (CE) N° 726/2004 que junto con lo previsto en el capítulo 4 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE.

⁴⁴ Ver artículo 30.2 del Reglamento (CE) N° 726/2004.



4.1.7 LA PROTECCION A LA INNOVACION

Como es bien sabido, los medicamentos tienen dos clases diferenciadas de protección. Una, de ámbito general y característica de toda invención: la protección de la patente, y otra, de ámbito específico o sectorial conocida genéricamente como protección de datos. Ambas protecciones son independientes aunque, sobre todo durante los primeros años de la comercialización del medicamento, se suelen presentar de manera simultánea estando, en consecuencia, el medicamento protegido por un lado por la patente y, por otro, por la protección de datos.

La reforma regula los periodos de protección de datos y los unifica entre procedimientos y entre Estados miembros. Así, los genéricos podrán solicitar el registro desde los ocho años de la fecha de la primera autorización del medicamento original tramitada conforme a la reforma. El medicamento original gozará, por su parte, de un periodo de protección a la comercialización de diez años, ampliable hasta

un máximo de once años si obtiene, en los ocho primeros años, una o varias indicaciones terapéuticas que supongan un beneficio clínico considerable⁴⁵.

Estos plazos para acceso de los genéricos, habitualmente señalados como 8+2+1 tuvieron, al igual que el ámbito de aplicación, un largo debate en el Consejo y en el Parlamento Europeo. En todo caso, es obligado señalar que estos plazos no se aplican con carácter retroactivo por lo que su efecto se producirá a contar desde las autorizaciones de los nuevos medicamentos innovadores presentados conforme a la reforma⁴⁶, es decir, no antes de 2013-2014.

Con objeto de incentivar la investigación sobre medicamentos ya conocidos, la reforma incorpora la posibilidad de obtener un periodo no acumulativo de un año de exclusividad de datos para una nueva indicación avalada con estudios clínicos y preclínicos significativos.

Por último, en el caso de los estudios que se realicen para modificar la clasificación de un medicamento⁴⁷, estos no podrán ser referidos por otros laboratorios que comercialicen el mismo medicamento hasta transcurrido un año desde la autorización de la primera modificación.

4.1.8 LA FLEXIBILIDAD EMPRESARIAL

La obligatoriedad de que un mayor número de medicamentos, incluidos los medicamentos huérfanos, tenga que ser autorizados a través del procedimiento centralizado, ha levantado los temores de las Pequeñas y Medianas empresas del sector farmacéutico. El procedimiento centralizado implica una posible comercialización en todos los Estados miembros que hoy son ya veinticinco, con veintiuna lenguas distintas, algunas de carácter minoritario. El Reglamento (CE) Nº 726/2004 va a permitir que a este tipo de empresas se les pueda practicar una reducción o aplazamiento en el pago de tasas y también que puedan recibir asistencia administrativa⁴⁸ contribuyendo así a disipar algunos temores y a aumentar las posibilidades de comercialización de determinados medicamentos.

⁴⁵ Véase artículo 14.10 del Reglamento (CE) Nº 726/2004 y 10.1 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE

⁴⁶ La base legal sobre la aplicación de periodos de protección se halla en el artículo 89 del Reglamento (CE) Nº 726/2004 y en el artículo 2 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE.

⁴⁷ Especialmente el paso a especialidad farmacéutica publicitaria, aunque no es exclusiva. Ver artículo 74bis de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE.

⁴⁸ Ver considerando 12 y artículo 70 del Reglamento (CE) Nº 726/2004.

Por otra parte, la reforma impide que los Estados miembros prohíban la copromoción y acepta las prácticas de comercialización conjunta. Es decir, la nueva normativa permite la puesta en el mercado tanto de un medicamento basado en un único expediente de registro y una misma denominación aunque promocionada por varios laboratorios, como apoyado en varios expedientes y con diferentes marcas presentados por un mismo solicitante⁴⁹. En este caso, el titular de las diferentes autorizaciones puede poner en el mercado un determinado medicamento, directamente, o a través de su representante local⁵⁰.

Finalmente, la Comisión fue consciente de que muchos laboratorios tienen una imagen corporativa bien establecida, un estilo de presentación en sus envases, que permite asociar un determinado producto a una empresa. Esta característica se perdía cuando un medicamento accedía al mercado en régimen de comercialización conjunta si el representante local no era el mismo en todos los estados de comercialización. El nuevo Reglamento (CE) N° 726/2004 permitirá disponer de varios modelos comerciales para un mismo medicamento amparado por una misma autorización. Así, las empresas nacionales que comercialicen el medicamento de autorización central podrán *adaptar* los envases a su imagen corporativa.

4.2 LA PROTECCION DE LA SALUD PUBLICA

4.2.1 LA NUEVA FARMACOVIGILANCIA

La palabra farmacovigilancia aparece en el primer párrafo del artículo 1 del Reglamento (CE) N° 726/2004, incorporándose en esta situación con respecto al anterior reglamento. La Agencia Europea tiene por objeto, entre otros, el establecimiento de procedimientos comunitarios para la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y veterinario.

De nuevo la idea de potenciar los mecanismos de seguridad relacionados con los medicamentos surge con fuerza, apoyada intensamente por el Parlamento Europeo y por la Comisión. De esta manera, la Agencia Europea de Medicamentos será la depositaria de toda la información que le permita realizar las funciones de vigilancia de las reacciones adversas de los medicamentos y deberá registrarla en una

⁴⁹ La copromoción está regulada en el artículo 98.3 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE y en el artículo 82 del Reglamento (CE) N° 726/2004, que también regula la comercialización conjunta (comarketing).

⁵⁰ La Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE incorpora en el artículo 1.18bis) la figura de Representante de la autorización de comercialización que designa el titular para representarle en el Estado miembro de que se trate.

base de datos permanentemente accesible a todos los Estados miembros y también al público⁵¹.

Por otra parte, el titular de la autorización de comercialización de un medicamento deberá, a partir de la entrada en vigor de la reforma, cambiar la cadencia de remisión de los denominados Informes periódicos de seguridad, debiendo presentarlos a la autoridad competente, inmediatamente cuando ésta se lo solicite, o, como mínimo y como norma general, cada seis meses a partir de la autorización y hasta su comercialización, cada seis meses durante los dos años siguientes a la comercialización inicial y anualmente durante los dos años siguientes. A partir de ese momento, los informes se presentarán cada tres años o inmediatamente cuando se soliciten⁵². Las obligaciones del titular comportan, además, la comunicación de eventos adversos de forma normalizada y con arreglo a formatos acordados internacionalmente.

Finalmente, uno de los aspectos introducido por el Parlamento Europeo se refiere a la conveniencia de garantizar que la gestión de los fondos destinada a las actividades de farmacovigilancia, al funcionamiento de las redes de comunicación y a la supervisión del mercado estuvieran bajo el control permanente de las autoridades competentes con el fin de garantizar su independencia⁵³.

4.2.2 MAYORES EXIGENCIAS PARA LOS LABORATORIOS

En un sistema de mayores exigencias para todos, los laboratorios farmacéuticos no podían quedar atrás. Las exigencias, fundamentalmente de tipo científico o técnico no han sido objetadas por las empresas farmacéuticas, muy acostumbradas a cumplir las exigencias de las autoridades competentes. Tal vez, si algo cupiera objetar, es lo poco afortunado de la redacción de alguna de las nuevas exigencias, en general procedente de ciertas enmiendas del Parlamento europeo en las que parece traslucirse una desconfianza ante las actuaciones de la Industria Farmacéutica. Sin embargo, quien conozca el rigor que el sector farmacéutico tiene para dar cumplimiento a las exigencias legales difícilmente podrá respaldar esta desconfianza.

⁵¹ Existen numerosos artículos en la reforma que se refieren a los aspectos de farmacovigilancia y, en concreto, a la obligación de informar a la Agencia Europea de Medicamentos y a los Estados miembros de determinadas reacciones adversas en función de su gravedad y de si pueden o no esperarse con el medicamento. Cabe citar los artículos 24 y siguientes del Reglamento (CE) Nº 726/2004 y los artículos 23 bis y siguientes de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE.

⁵² Ver artículo 104 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE.

⁵³ Ver artículo 102 bis de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE

Entre las nuevas exigencias que se refieren a requisitos previos a la autorización para los laboratorios, cabe citar la incorporación de las obligaciones en materia de ensayos clínicos previstas en la Directiva 2001/20/CE y que los efectuados fuera de la Comunidad cumplan los principios de buena práctica clínica y requisitos éticos equivalentes establecidos en dicha directiva⁵⁴. También deberán los laboratorios presentar datos evaluando los riesgos que el medicamento podría presentar para el medio ambiente. Este impacto se deberá estudiar y se deberán prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo⁵⁵.

Una vez obtenida la autorización de comercialización el titular debe mantener actualizada constantemente la documentación conforme al progreso científico y técnico e informar puntualmente a las autoridades competentes tanto de las reacciones adversas como de cualquier prohibición o restricción impuesta por cualquier país. Además, las autoridades tienen competencia para pedir en cualquier momento al titular de la autorización de comercialización que transmita información que demuestre que la relación beneficio/riesgo sigue siendo favorable⁵⁶.

En todo caso, la relación beneficio/riesgo se evaluará cuando se renueve la autorización de comercialización a los cinco años desde su concesión por una única vez, salvo razones justificadas de farmacovigilancia, que aconsejarán una segunda renovación de la autorización nuevamente a los cinco años. Tras estas renovaciones la autorización tendrá una validez ilimitada⁵⁷.

En cualquier circunstancia, la nueva legislación obliga a todos los titulares a responsabilizarse de la puesta en el mercado del medicamento (aunque sea indirectamente a través de la nueva figura del representante legal) y a establecer un sistema de eficaz de farmacovigilancia y de gestión de riesgos.

El titular deberá también comercializar efectivamente el medicamento⁵⁸ antes de que transcurran los tres años de su autorización. Asimismo, si el medicamento

⁵⁴ Ver considerando 12 y artículo 8.3 i)ter de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE

⁵⁵ Ver artículo 8.3 cbis) de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE. La preocupación del Parlamento Europeo por los aspectos de medio ambiente aflora nuevamente con la obligación de impacto negativo que ciertos medicamentos de estabilidad muy prolongada provocan en determinados animales de consumo.

⁵⁶ En relación a la obligación de mantener constantemente una relación beneficio riesgo favorable para los medicamentos, es de suponer que la reforma no supondrá cambio alguno respecto a la doctrina de la sentencia ANOREXIGENOS C-39/03 de 24 de julio de 2003, especialmente cuando los elementos de seguridad no han cambiado negativamente.

⁵⁷ La pertinencia o no de las renovaciones fue un tema muy controvertido en el desarrollo de los trabajos de la reforma. Al final se llegó a la renovación por una única vez (excepcionalmente dos veces). Ver artículos 14.3 en el Reglamento (CE) N° 726/2004 y 24.3 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE.

⁵⁸ Debe entenderse que la comercialización efectiva se refiere a todos los Estados en los que estuviere autorizado el medicamento si este se aprobó por procedimiento descentralizado o reconoci-

deja de comercializarse de forma efectiva durante más de tres años, la autorización perderá su validez⁵⁹.

En lo que respecta al control de medicamentos, la reforma añade cautelas tanto respecto a las materias primas, que deberán cumplir con las normas de correcta fabricación⁶⁰ (al igual que veían cumpliéndolas las especialidades farmacéuticas terminadas) como a efectos de inspección y análisis, todo ello para verificar el correcto cumplimiento a lo establecido en la normativa vigente⁶¹.

4.2.3 UN MEJOR ACCESO DE LOS MEDICAMENTOS PARA LOS PACIENTES

La importancia de los medicamentos en la sociedad es patente y los legisladores tratan de establecer las condiciones para que los pacientes puedan acceder a los medicamentos de forma rápida y segura. Esto es más fácil en los países desarrollados donde se dan todas las condiciones políticas, económicas y sociales para que esto ocurra. Queda mucho por recorrer todavía en los países pobres y en los menos desarrollados.

La reforma supone un avance notable en el acceso a los medicamentos por parte de los 450 millones de ciudadanos pertenecientes a la Unión Europea, principalmente porque se establecen procedimientos acelerados de autorización para fármacos que constituyan innovaciones terapéuticas con un interés importante desde el punto de vista de la salud pública, reduciéndose el plazo de evaluación de doscientos diez a ciento cincuenta días.

Otro de los aspectos relacionados con el acceso de los medicamentos a los pacientes hace referencia al denominado *uso compasivo*, sistema no armonizado por el que los distintos Estados miembros aceptan el uso de medicamentos no autorizados y elaborados de acuerdo con la prescripción de un facultativo reconocido que los destine a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa.

miento mutuo y solo en uno en el caso de que la autorización se hubiera obtenido a través del procedimiento centralizado.

⁵⁹ El concepto de obligatoriedad de comercialización, recogido en el artículo 24 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE y 14 del Reglamento (CE) Nº 726/2004, es menos estricto que el que se establece en la normativa española, tanto para las especialidades farmacéuticas (un año) como para las especialidades farmacéuticas genéricas (4 meses).

⁶⁰ Ver artículos 46 y 46 bis de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE.

⁶¹ Ver especialmente el Título XI de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE, artículos 111 y siguientes.

De acuerdo con la reforma, la derogación de la exigencia de autorización se establece para todos los medicamentos (con independencia de su procedimiento de autorización). Además, el Comité de Medicamentos de Uso Humano podrá adoptar dictámenes sobre las condiciones generales de uso.⁶²

En el caso de los medicamentos huérfanos, el acceso a los pacientes es básico. Por ello, además de alentar a las autoridades a establecer todos los incentivos pertinentes, se permitirá que en determinados casos, el embalaje exterior se elabore en una única lengua comunitaria⁶³.

Por último, la reforma también ha introducido la obligatoriedad de que tanto el titular de la autorización, como los distribuidores garanticen, cada uno de acuerdo con sus responsabilidades, el abastecimiento adecuado y continuado de todo medicamento autorizado de modo que están cubiertas las necesidades de los pacientes de dicho Estado miembro⁶⁴.

4.2.4 UN ETIQUETADO MAS APROPIADO A LAS NECESIDADES DEL PACIENTE

Si el etiquetado es uno de los elementos más sensibles en cualquier producto de consumo, tanto más en un medicamento. Los pacientes dependen en buena medida de la información que contienen los medicamentos para llegar a un buen conocimiento y uso de los mismos. Por ello hay un general y permanente interés de todas las partes, y en especial de la Industria farmacéutica en ofrecer la información del medicamento en la terminología más clara y comprensible que sea posible.

En cuanto a la información de los envases, la reforma introduce algunos elementos para una mejor identificación del medicamento, tanto la presencia junto al nombre de la sustancia activa (incluso en los casos en los que haya dos o tres componentes activos), como la denominación de medicamentos en otros Estados miembros si fuera diferente. También, para el caso de pacientes invidentes, el

⁶² No existe todavía en la UE una normativa armonizada sobre el uso compasivo. Algunos elementos como el pago de estos tratamientos, el seguimiento de los pacientes, los procedimientos para concesión de las aprobaciones de uso compasivo, etc son diferentes entre los Estados miembros. Con todo, la reforma introduce el concepto tanto en el Reglamento (CE) Nº 726/2004 (artículo 83) como en la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE Artículo 5.1.

⁶³ Ver artículo 63.1 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE.

⁶⁴ Ver artículo 81 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE. La trascendencia de este precepto es incierta, pero viene a consolidar la obligación de abastecer el mercado para cubrir las necesidades del paciente, por tanto no cabrían determinados desplazamientos de mercancías hacia otros Estados cuando no estuviera plenamente garantizado el abastecimiento nacional.

Parlamento Europeo introdujo una enmienda que incorpora la denominación del medicamento en alfabeto braille en el envase⁶⁵.

Con relación al prospecto, la Directiva 2004/27/CE incorpora algunos cambios relevantes que, en cierto modo, conllevan una mayor responsabilidad del paciente. Por una parte, suprime la potestad que tenían los Estados miembros de aceptar que ciertas indicaciones no aparezcan en el prospecto en lo que podríamos señalar como el predominio de la *transparencia* frente al *paternalismo*. En efecto, más de diez años después de la directiva de etiquetado, no sólo la perspectiva de algunas indicaciones, como por ejemplo el cáncer, ha cambiado, sino también la concepción del propio paciente, mejor formado y más interesado en la terapéutica. Por ello, la reforma introduce una mayor corresponsabilidad en el paciente alentándole también a comunicar a los profesionales sanitarios las reacciones adversas de los medicamentos⁶⁶.

Por su parte, la Industria farmacéutica deberá continuar la tarea de elaborar los prospectos en términos cada vez más claros y comprensibles para los pacientes y entrar en cooperación con grupos diana de pacientes⁶⁷.

Por último y entre las cuestiones introducidas por la reforma sobre el medio ambiente, cabe señalar la obligatoriedad de que en el etiquetado se incluyan además de las precauciones de eliminación (ya recogidas en la normativa previa) la referencia a los sistemas de recogida adecuados existentes⁶⁸.

⁶⁵ Las modificaciones de etiquetado se encuentran en el artículo 54 y siguientes de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE. La obligatoriedad de incluir el alfabeto braille no es nueva. De hecho es una posibilidad que contempla la Ley del medicamento con carácter opcional y que ha tenido una notable difusión entre los medicamentos comercializados en España. La Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE dispone, en su artículo 56bis, la obligatoriedad de esta información sin aparentes excepciones, lo cual no parece muy lógico, especialmente en el caso de medicamentos que no manejan los pacientes (medicamentos de ámbito hospitalario, etc) u otros medicamentos cuya identificación no resulta compleja, ni son susceptibles de confusión. En estos momentos desconocemos cómo la Comisión y los Estados miembros incorporarán este mandato.

⁶⁶ Ver artículo 22 del Reglamento (CE) Nº 726/2004.

⁶⁷ Ver artículo 61.1 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27/CE procedente de una enmienda introducida por el Parlamento Europeo en primera lectura por la que se establece que el solicitante deberá proporcionar a la autoridad competente los resultados de las evaluaciones realizadas en cooperación con grupos de pacientes.

⁶⁸ Ver artículo 54 j) que introduce, junto con el 127 ter, la obligación a los Estados miembros de garantizar la existencia de sistemas adecuados de recogida de medicamentos no utilizados o caducados. En nuestro país este sistema viene funcionando con éxito desde hace unos años a través de SIGRE ver www.sigre.es

4.2.5 INFORMACION MAS TRANSPARENTE Y ACCESIBLE

La propuesta inicial de la Comisión supuso un paso hacia una mayor transparencia de los procedimientos, en especial en todo lo relativo a la equiparación entre las acciones que llevaba a cabo la Agencia Europea con las de los Estados miembros. Un ejemplo claro es la obligatoriedad de redactar un informe final de evaluación y ponerlo a disposición del público⁶⁹.

Por su parte, el Parlamento Europeo introdujo una larga lista de enmiendas sobre la necesidad de hacer público o accesible, a través de las correspondientes bases de datos, una extensa cantidad de información. Entre los aspectos más relevantes cabe citar los indicados en la tabla 3.

Tabla 3

| DISPOSICION | ARTÍCULO | CONDICION | ENTIDAD |
|--|-----------|---|---|
| Directiva 2004/27/CE y Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 22 y 14.7 | Lista de condiciones por las que se ha otorgado una autorización con carácter excepcional. | Autoridades competentes y Agencia Europea |
| Directiva 2004/27/CE | 21.3 | La autorización de comercialización junto con el Resumen de las características del Producto | Autoridades competentes |
| Directiva 2004/27/CE | 27.3 | Reglamento interno del grupo de coordinación del procedimiento de reconocimiento mutuo y descentralizado. | Agencia Europea |
| Directiva 2004/27/CE | 102 | La información del sistema de farmacovigilancia se registrará en una base de datos que deberá estar accesible al público | Agencia Europea |
| Directiva 2004/27/CE | 121.4 | Reglamento interno del Comité permanente de medicamentos de uso humano. | Comisión Europea |
| Directiva 2004/27/CE | 125.3 | Las decisiones de conceder o revocar una autorización | Autoridades competentes |
| Directiva 2004/27/CE | 126 ter | Reglamento interno de las agencias y de sus comités incluido el orden del día, actas de las reuniones, resultados detallados de las votaciones y motivos invocados, incluidas las opiniones minoritarias. | Autoridades competentes |

⁶⁹ Ver artículo 21.4 del Reglamento (CE) Nº 726/2004.

| | | | |
|--|---------------|--|---|
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 5.3 | Dictámenes del Comité de Medicamentos de Uso Humano | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 12.3 | Información sobre los rechazos de las solicitudes de autorización y las razones en las que se basan | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 y Directiva 2004/27/CE | 13.3 y 19.3 | Informe público europeo de evaluación (EPAR) e informe de evaluación, motivos del dictamen, resumen comprensible para el público incluyendo una sección relativa a las condiciones de autorización del medicamento. | Agencia Europea y Autoridades competentes |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 20.7 | Decisión adoptada acerca del incumplimiento de las obligaciones de un fabricante o importador | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 22 | Medidas necesarias dictaminadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano en relación sobre sospechas de reacciones adversas | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 26 | Datos previamente evaluados sobre actuaciones de las autoridades competentes acerca de defectos en la fabricación o reacciones adversas graves de medicamentos | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 24.5 | Comunicaciones relativas a cuestiones de farmacovigilancia trasladadas previa o simultáneamente a la Agencia Europea de Medicamentos | Laboratorio titular de la Autorización |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 57.1.b | Informes de evaluación, resúmenes de características de productos, etiquetados y prospectos de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 57.1.d | Base de datos sobre farmacovigilancia | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 57.1.l y 57.2 | Base de datos sobre medicamentos con información comprensible y adecuada para la búsqueda de informaciones sobre prospectos, medicamentos autorizados para niños, fichas técnicas y, cuando proceda, referencias a datos sobre ensayos clínicos. | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 59.3 y 59.4 | Documento de cooperación para resolver controversias entre la evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos y otro organismo | Agencia Europea |

| | | | |
|--------------------------------|----|---|-----------------|
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 63 | Registro de intereses indirectos que puedan estar relacionados con la industria de miembros del Consejo de Administración, Comités, Ponentes y Expertos de la Agencia Europea de Medicamentos y declaraciones en relación con los puntos del Orden del día. | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 73 | Documentos de la Agencia Europea de Medicamentos conforme al Reglamento (CE) nº 1049/2001 | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 80 | Reglamento interno y, procedimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, sus comités y sus grupos de trabajo. | Agencia Europea |
| Reglamento (CE) Nº 726/2004 | 84 | Penalizaciones económicas impuestas a los titulares por infracción de normas | Comisión |

5 LA SEGUNDA REFORMA DEL MILENIO EN LA LEGISLACIÓN FARMACÉUTICA EUROPEA

Nadie tiene la certeza de cuando se producirá la segunda reforma del milenio en la legislación farmacéutica europea, aunque la Comisión deberá publicar, como mínimo cada diez años, un informe general sobre la experiencia adquirida acerca del funcionamiento de los procedimientos comunitarios de autorización. Al igual que con la reforma actual, tal vez la Comisión emprenda una iniciativa más ambiciosa que abarque otras materias. Confiemos que entonces, igual que ahora, pueda seguir siendo objeto de estudio y debate por todos los que hoy estamos interesados en esta materia.

6 ANEXO DE DOCUMENTACIÓN

1. REGLAMENTO (CE) Nº 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
2. DIRECTIVA 2004/27/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano
3. DIRECTIVA 2004/28/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/82 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios
4. DIRECTIVA 2004/24/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004 por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano
5. Directiva 89/105/CEE del Consejo, relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad
6. INFORME DE LA COMISIÓN sobre la experiencia adquirida como resultado de la aplicación de los procedimientos comunitarios para otorgar las autorizaciones de comercialización de medicamentos establecidos en el Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, en el capítulo III de la Directiva 75/319/CEE y en el capítulo IV de la Directiva 81/851/CEE Informe basado en el artículo 71 del Reglamento (CEE) nº 2309/93
7. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano
8. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE 7 febrero 2004).
9. DIRECTIVA 2003/63/CE DE LA COMISIÓN de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano

10. REGLAMENTO (CEE) No 2309/93 DEL CONSEJO de 22 de julio de 1993 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos
11. Transmisión de las propuestas al Consejo y al Parlamento Europeo COM(2001) 404 final – 2001/0252 (COD) – 2001/0253 (COD) – 2001/254 (COD)
12. Dictamen del Comité Económico y Social Europeo
13. Dictamen del Parlamento Europeo en primera lectura sobre la Propuesta de Reglamento
14. Dictamen del Parlamento Europeo en primera lectura sobre la Propuesta de Directiva de medicamentos de uso humano.
15. Envío de la propuesta modificada al Consejo y al Parlamento Europeo COM(2002) 735 final – 2001/0252 (COD)
16. Envío de la propuesta modificada al Consejo y al Parlamento Europeo COM(2003) 163 final – 2001/0253 (COD) y 2001/0254 (COD)
17. Posición Común del Consejo Reglamento
18. Posición Común del Consejo Directiva de Medicamentos de Uso Humano
19. Comunicación de la Comisión relativa a la posición común
20. Dictamen del Parlamento Europeo en segunda lectura 17 de diciembre de 2003: Reglamento
21. Dictamen del Parlamento Europeo en segunda lectura 17 de diciembre de 2003: Directiva
22. Dictamen de la Comisión sobre las enmiendas del Parlamento Europeo a las posiciones comunes del Consejo.
23. Adopción por el Consejo COMPETITIVIDAD (Mercado interior, Industria e Investigación)
24. Informe de la Secretaría General al Comité de Representantes Permanentes. Preparación del Consejo de Sanidad de 26 de junio de 2002. Debate de orientación
25. Informe del Comité de Representantes Permanentes al Consejo. Debate de orientación.
26. EXPOSICIÓN DE MOTIVOS DEL CONSEJO. Posición Común adoptada por el Consejo el 29 de septiembre de 2003 con vista a la adopción de un Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo por el que se establecen proce

dimientos comunitarios para la autorización y la supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

27. DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 6 de noviembre de 2001 (texto no oficial consolidado) por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, modificada por:

- Directiva 2002/98/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de enero de 2003, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE (DO L 33 de 8.2.2003).
- Directiva 2003/63/CE, de la Comisión, de 25 de junio de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano (DO L 159 de 27.6.2003).
- Directiva 2004/24/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 136 de 30.4.2004).
- Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano (DO L 136 de 30.4.2004).

28. TEXTOS APROBADOS en la sesión del Parlamento Europeo del miércoles 23 de octubre de 2002 (Parte 1)

29. Documento COM(2003) 383 final. COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN AL CONSEJO, AL PARLAMENTO EUROPEO, AL COMITÉ ECONÓMICO Y SOCIAL Y AL COMITÉ DE LAS REGIONES. Una industria farmacéutica europea más fuerte en beneficio del paciente. Un llamamiento para la acción.