



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudio de la comercialización efectiva de medicamentos en España y la influencia de la regulación del Sistema de Precios de referencia y otras disposiciones de ámbito farmacéutico

Emili Esteve Sala

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

(Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, i Físico-Química)

Estudio de la comercialización efectiva de medicamentos en España y la influencia de la regulación del Sistema de Precios de referencia y otras disposiciones de ámbito farmacéutico.

EMILI ESTEVE SALA

2018

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y
CONTROL DE MEDICAMENTOS**

**Estudio de la comercialización efectiva de medicamentos en España y la
influencia de la regulación del Sistema de Precios de referencia y otras
disposiciones de ámbito farmacéutico.**

**Memoria presentada por Emili Esteve Sala para optar al título de doctor
por la Universitat de Barcelona**

Directora de Tesis y tutora

Director de Tesis

Dra. Elvira Bel Prieto

Dr. Josep M^a Suñé i Negre

Doctorando

D. Emili Esteve Sala

EMILI ESTEVE SALA

2018

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar este primer párrafo de agradecimientos a mis directores de tesis: a la Dra. Elvira Bel, por sus comentarios y consejos y que, desde la distancia, ha estado siempre muy cerca, y al Dr. Josep M^a Suñé, compañero de carrera y amigo desde hace más de treinta años, pero no por ello menos estricto y puntilloso en sus aportaciones.

También quiero agradecer a las personas que me han ayudado facilitando datos e informaciones. Por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a M^a Eugenia Orejas y a César Hernández por la información suministrada sobre medicamentos con interés sanitario, que ha servido de base para la parte experimental del trabajo. Por parte de Farmaindustria, a los miembros del Grupo de trabajo sobre regulación del medicamento, por la cumplimentación del cuestionario sobre los medicamentos sin interés comercial, y también a mis compañeros Fátima Montes y Susana Zaballa por la ayuda prestada en la obtención y presentación de datos sobre medicamentos comercializados.

No puedo tampoco dejar de señalar mi agradecimiento a dos instituciones que profesionalmente me han permitido llegar hasta aquí y verter en la primera parte de este trabajo parte de los conocimientos adquiridos. Al Ministerio de Sanidad y Consumo, actualmente Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, donde trabajé durante quince años, porque me permitió contribuir a la elaboración de la regulación farmacéutica nacional y de la UE; y a Farmaindustria, donde llevo trabajando dieciséis años, porque he podido defender con profesionalidad los legítimos intereses de la industria y contribuir a encontrar el necesario punto de entendimiento, imprescindible en una materia tan regulada como el medicamento, entre la Administración y la Industria Farmacéutica.

Finalmente, y en lo personal, quiero agradecer a mi familia, lo más importante para mí, su comprensión durante todo el tiempo de elaboración de esta tesis.

APORTACIONES DE LA PRESENTE TESIS

➤ **Artículos**

Esteve Sala E. Modificación del sistema de precios de referencia en España en la conformación de los conjuntos. Lecciones aprendidas y reformas pendientes. Cuad Derecho Farm, 2014; 51: 22-35.

Esteve Sala E. Aspectos clave de la regulación española sobre serialización de medicamentos. Pharmatech, 2017 (29): 62-66.

Esteve Sala E., Montes Barroso F., Bel Prieto E., Suñé Negre J.M. *A cross-sectional study on medicinal products without commercial interest (MPWCI) in the Spanish market.* BMJ, 2018, Aceptado para publicación DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023054.

➤ **Presentaciones y ponencias**

Las Conferencias y presentaciones del doctorando relacionadas con Sistema de Precios de Referencia (SPR) y con los dispositivos de seguridad de medicamentos (DS) se relacionan en el Anexo.

➤ **Otras publicaciones relacionadas: capítulo de libros.**

Esteve Sala, E. Fundación Bamberg. Predictibilidad y estabilidad de la regulación farmacéutica. En Accesibilidad y Equidad en la Innovación terapéutica en el Sistema Nacional de Salud. Editorial Visión Net. Madrid, 2015. 87-107

Esteve Sala, E. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos biológicos de referencia. En Curso de Formación continuada en Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares. Madrid 2018. (Pendiente de publicación).

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La legislación española se refiere a los «medicamentos sin interés comercial» (MESIC) como aquellos para los que existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías. Esta ausencia o insuficiencia de suministro de medicamentos autorizados y comercializados puede ser debida a diversas causas sobrevenidas como la imposición de nuevas exigencias regulatorias, la aplicación de precios de referencia, la modificación de los procesos para aplicar la serialización de envases, las restricciones eventuales derivadas de la farmacovigilancia, la comercialización de competidores genéricos o biosimilares, o la mera disminución de la demanda debido a la obsolescencia del medicamento.

OBJETIVOS. Como primer objetivo, se plantea analizar el entorno que condiciona la comercialización de medicamentos en España considerando i) su base jurídica y ii) las regulaciones y otras iniciativas que influyen en la comercialización efectiva de los medicamentos. Como segundo objetivo, se plantea verificar la existencia en el mercado Español de medicamentos a los que, por sus características, cabría calificar como MESIC. Como tercer objetivo: formular una propuesta normativa que permita calificar a estos medicamentos como MESIC y así minimizar su desaparición del mercado excluyéndoles del ámbito de aplicación de regulaciones como el Sistema de precios de referencia.

MATERIAL Y MÉTODOS. Primeramente, se efectúa una búsqueda bibliográfica y análisis de la normativa directamente relacionada con el tema del estudio. Seguidamente, se realiza un análisis detallado de las diferentes etapas que recorre un medicamento desde su existencia. Para identificar entre las presentaciones de medicamentos comercializadas en España el grupo de posibles MESIC, se solicita a la AEMPS una relación cuya falta podría tener un impacto asistencial. La relación facilitada contenía 462 medicamentos; 258 de estos medicamentos fueron revisados por expertos de 44 laboratorios con la ayuda de un cuestionario en el que se solicitaba i) confirmar la posible

condición de MESIC ii) rehusar los que no presentaban amenaza ni en la viabilidad ni en el suministro y iii) añadir nuevos medicamentos que, a pesar de no haber sido considerados por la AEMPS, en opinión de dichos expertos su viabilidad y suministro podían estar comprometidos.

RESULTADOS. Se ha constatado la influencia de la normativa comunitaria en la legislación española del medicamento, que es determinante en los aspectos de investigación, autorización y registro de medicamentos. Por el contrario, en el ámbito del precio, financiación y acceso, las competencias de los Estados miembros permiten desarrollar iniciativas legislativas propias, como el Sistema de precios de referencia, que pueden afectar a la comercialización efectiva de determinados medicamentos. Con la información suministrada por la AEMPS y cualificada por los expertos de los laboratorios, se caracterizan 568 presentaciones de medicamentos que en España podrían tipificarse como MESIC. Casi la mitad de la muestra estudiada (47,65%) fueron presentaciones autorizadas hace 50 años o más. La distribución de presentaciones tipificadas no sigue el patrón del resto del mercado reembolsable, especialmente en algunos grupos ATC donde los MESIC tipificados tienen mayor presencia, como el J: Antiinfecciosos (16,47% vs 8,99%), el L: Antineoplásicos (12,94% vs 2,92) o el S: Órganos de los sentidos (7,65% vs 1,59%). Igualmente, en relación a la vía de administración se observa una fuerte presencia de formas inyectables en el grupo estudiado de MESIC (44,12%) frente al mercado reembolsado general (6,63%). Entre las causas expresadas para la no permanencia en el mercado se declaran las derivadas exclusivamente de la producción (4%) o de la regulación (20%), pero mayoritariamente ambas (76%).

CONCLUSIONES. Se puede concluir que en España existe un grupo de presentaciones de interés terapéutico con escaso interés comercial cuya viabilidad está amenazada como consecuencia de la aplicación general de determinadas disposiciones, como la regulación de los precios de referencia o la incorporación de los dispositivos de seguridad en el ámbito de la serialización. La normativa que regula el sistema de precios de referencia debería tener en cuenta estas circunstancias y ser modificada para evitar la

erosión de precios de estas presentaciones que conduce a la inviabilidad para su comercialización. Además, con objeto de preservar la permanencia en el mercado de estos medicamentos, y favorecer la autorización de otros, según señalan los expertos de la industria farmacéutica, parece necesaria una normativa específica para los MESIC. Se incluye en esta memoria una propuesta de regulación en este sentido.

GLOSARIO

GLOSARIO

<u>abreviatura</u>	<u>significado</u>
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
AESEG	Asociación Española de Medicamentos Genéricos.
ANFP	Asociación para el Autocuidado de la Salud
ARM	Acuerdos de reconocimiento mutuo.
ASMF	Archivo maestro de sustancias activas/ <i>Active substance master file</i> .
ATC (clasificación)	Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química/ <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i>
CCAA	Comunidades autónomas
CCP	Certificado complementario de protección
CDGAE	Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos
CGCOF	Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano/ <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CIMA	Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
CIPM	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos
CMDh	Grupo de trabajo de los Estados miembros para la Coordinación de los procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado en medicamentos de uso Humano/ <i>Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human</i>
CMH	Comité de Medicamentos de Uso Humano
CN	Código nacional
CTD	Documento técnico común/ <i>Common Technical Document</i>
DCI	Denominación común internacional
DCM	Dispositivo contra las manipulaciones
DDD	Dosis diaria definida
DGCBSF	Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia.
eCTD	Documento técnico común en formato electrónico
EEE	Espacio Económico Europeo
EFG	Equivalente farmacéutico genérico
EFPIA	Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EMVO	<i>European Medicines Verification Organisation</i> .
EPAR	Informe público europeo de evaluación/ <i>European public assessment report</i>
ERA	Evaluación del riesgo para el medio ambiente/ <i>Environmental risk</i>

assessment

EudraCT European clinical trials database
FARMAINDUS Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica.

TRIA

FEDIFAR Federación Nacional de Asociaciones de Mayoristas Distribuidores de Especialidades Farmacéuticas y Productos Farmacéuticos.

GCP Normas de buena práctica clínica/*Good clinical practice*

GLP Buenas prácticas de laboratorio/*Good laboratory practice*

GMP Normas de correcta fabricación/*Good manufacturing practice*

GTIN *Global Trade Item Number.*

HMA Jefes de Agencias de Medicamentos/*Heads of Medicines Agencies*

ICH	Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos de medicamentos de uso humano/ <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IGIT	Innovación Galénica de Interés Terapéutico.
IPS/PSUR	Informes periódicos de seguridad/ <i>Periodic update safety report</i>
IPT	Informe de posicionamiento terapéutico
IU	Identificador único.
MESIC	Medicamentos sin interés comercial
MSCBS	Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
NN	Número nacional de reembolso
NTA	<i>Notice to Applicants</i>
NTIN	<i>National Trade Item Number.</i>
OBP	<i>Onboarding Partner.</i>
PEC	Concentración ambiental predicha/ <i>Predicted Environmental Concentration</i>
PEI	Producto en investigación
PIP	Plan de investigación pediátrica
PRAC	Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia/ <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUSA	<i>Periodic safety update report single assessment</i>
QRD	<i>Quality Review Documents Group.</i>
RCP	Resumen de las características del producto
RMP	Plan de gestión de riesgos/ <i>Risk Management Plan</i>
SEVeM	Sistema Español de Verificación de Medicamentos
SNS	Sistema Nacional de Salud.
TAC	Titular de la autorización de comercialización
UE	Unión Europea

INDICE

ÍNDICE	PAGINA
1. INTRODUCCIÓN.	19
2. OBJETIVOS.	23
3. MATERIAL Y METODOS.	25
4. RESULTADOS	29
4.1. LA BASE JURIDICA DE LA AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ESPAÑA.	30
4.1.1. Medicamentos no autorizados.	31
4.1.1.1. Medicamentos en investigación.	32
4.1.1.2. Medicamentos en investigación para uso compasivo.	35
4.1.1.3. Medicamentos extranjeros.	36
4.1.2. Medicamentos autorizados.	39
4.1.2.1. El contenido de la solicitud de autorización.	40
4.1.2.1.1. Solicitud completa.	42
4.1.2.1.2. Solicitud original mixta.	79
4.1.2.1.3. Solicitud genérica.	80
4.1.2.1.4. Solicitud híbrida.	84
4.1.2.1.5. Solicitud Biosimilar.	87
4.1.2.1.6. Solicitud bibliográfica.	90
4.1.2.1.7. Solicitud de nueva combinación.	92
4.1.2.1.8. Solicitud con consentimiento informado.	94
4.1.2.2. Los procedimientos de autorización.	97
4.1.2.2.1. Procedimiento Centralizado.	102
4.1.2.2.2. Procedimiento de Reconocimiento Mutuo.	127
4.1.2.2.3. Procedimiento Descentralizado.	135
4.1.2.2.4. Procedimiento Nacional.	147
4.1.2.3. Las condiciones de comercialización.	151
4.1.2.3.1. Prescripción médica de dispensación renovable o no renovable.	153
4.1.2.3.2. Prescripción médica especial.	154
4.1.2.3.3. Prescripción médica restringida.	155
4.1.2.3.4. No sujetos a prescripción médica.	158
4.2. FINANCIACIÓN Y FIJACIÓN DE PRECIO EN LOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS.	161
4.2.1. Tipología de medicamentos en función de su precio.	162
4.2.1.1. Medicamentos financiados.	163
4.2.1.2. Medicamentos no financiados.	164
4.2.1.2.1. Medicamentos financiables no financiados	164
4.2.1.2.2. Medicamentos excluidos de la financiación	165
4.2.1.2.3. Medicamentos de precio libre	167
4.2.2. Procedimiento de precio y financiación en España.	168

4.3. ACCESO A LOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA.	179
4.3.1. Los informes de posicionamiento terapéutico.	183
4.3.2. La iniciativa europea sobre evaluación de las tecnologías sanitarias (HTA).	187
4.4. LA PROTECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS ORIGINALES FRENTE A LOS SIMILARES.	191
4.4.1. Conceptos generales.	192
4.4.2. Patente y certificado complementario.	196
4.4.3. Protección de Datos de registro.	198
4.4.4. Exclusividad comercial en medicamentos huérfanos.	202
4.4.5. Protección en caso de estudios en pediatría.	204
4.4.6. La reducción de la protección.	206
4.5. LA OBLIGACIÓN DE COMERCIALIZAR EN ESPAÑA LOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS.	209
4.5.1. La denominada “laguna terapéutica”.	210
4.5.2. La revocación de la autorización en caso de no comercializar el medicamento.	214
4.6. REGULACIONES DE ÁMBITO ECONÓMICO QUE INFLUYEN EN LA COMERCIALIZACIÓN EFECTIVA DE DETERMINADOS MEDICAMENTOS. EL SISTEMA DE PRECIOS DE REFERENCIA.	221
4.6.1. Conceptos generales.	222
4.6.2. Los conjuntos conformados con el criterio de intercambiabilidad.	226
4.6.3. Los conjuntos conformados sin tener en cuenta el criterio de intercambiabilidad.	233
4.6.4. Judicialización de algunos aspectos del sistema de precios de referencia establecidos desde 2014.	243
4.7. REGULACIONES DE ÁMBITO TÉCNICO-SANITARIO CON REPERCUSIÓN ECONÓMICA. LAS OBLIGACIONES DE SERIALIZACIÓN.	249
4.8. ESTUDIO SOBRE LOS MEDICAMENTOS SIN INTERÉS COMERCIAL COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA.	263
5. DISCUSION GENERAL.	287
6. PROPUESTA NORMATIVA PARA LOS MEDICAMENTOS SIN INTERES COMERCIAL:	295
6.1. Justificación de la propuesta.	297
6.2. Texto de la propuesta.	301
7. CONCLUSIONES.	307
8. BIBLIOGRAFIA.	311
ANEXOS.	341
Anexo I: Relación de Cuadros y Figuras de la Memoria	343
Anexo II: Cuestionario distribuido a los expertos	351
Anexo III: Artículos publicados y actividades relacionadas	355

1. INTRODUCCION

La legislación española se refiere a los «medicamentos sin interés comercial» (MESIC) como aquellos para los que existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías.

Existen diversas causas que habitualmente alteran las condiciones iniciales de autorización de comercialización de un medicamento a lo largo de su ciclo de vida y que pueden conducir a su falta o ausencia de suministro, como la aparición de otros medicamentos competidores, la imposición de nuevas exigencias regulatorias, la aplicación de precios de referencia, la modificación de los procesos para aplicar la serialización de envases, las restricciones eventuales derivadas de la farmacovigilancia, la comercialización de competidores genéricos o biosimilares, o la mera disminución de la demanda debido a la obsolescencia del medicamento.

Es razonable que todos estos cambios terminen afectando a la viabilidad para la comercialización de muchos medicamentos, culminando en su natural desaparición del mercado, que se renueva constantemente. Sin embargo, cuando los medicamentos afectados siguen siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías, la falta de viabilidad para su comercialización genera un conflicto que repercute en pacientes y profesionales sanitarios, empobreciendo el arsenal terapéutico y perjudicando la imagen de la industria farmacéutica.

La necesidad de garantizar la continuidad de ciertos tratamientos mediante la disponibilidad efectiva de algunas presentaciones, indica que sigue siendo necesario un desarrollo normativo de la legislación para afianzar la comercialización de estos medicamentos de elevado interés sanitario y escaso interés económico. La normativa vigente facultaría al Gobierno, para asegurar el abastecimiento de medicamentos, a la adopción de medidas especiales en relación con su fabricación, importación, distribución y dispensación. Más específicamente, en el caso de los MESIC podría adoptar, además de las medidas señaladas, las relativas al régimen económico y fiscal de dichos medicamentos.

En la presente tesis se pretende hacer un análisis de todo el entorno que condiciona la comercialización de medicamentos en España considerando i) su base jurídica, ii) las regulaciones y otras iniciativas que influyen en la comercialización efectiva de los medicamentos y iii) un estudio que confirmaría la hipótesis de que determinados medicamentos deben ser protegidos por la legislación, especialmente si se pretende mantener su continuidad.

A diferencia de otros productos, los medicamentos están sometidos a una regulación que interviene en todas las fases de la vida del medicamento, desde la investigación hasta su retirada del mercado. La disponibilidad del medicamento no es una mera cuestión que decide unilateralmente una compañía farmacéutica. En los medicamentos, la regulación influye de una manera tan determinante que, aun existiendo una normativa europea común, pueden darse diferencias notables entre los Estados miembros en la disponibilidad real de medicamentos o en la entrada de otros nuevos.

A los aspectos meramente sanitarios de la legislación, se debe añadir la influencia de la regulación sanitaria con impacto económico, que inciden no sólo en la viabilidad inicial y en la comercialización del medicamento en España por vez primera, sino en la continuidad de dicha comercialización.

La novedad de la tesis estriba en que se analiza un grupo de medicamentos cuya comercialización está especialmente comprometida en España, se describen sus características y algunas de las principales causas que, en opinión de expertos de la industria farmacéutica, amenazan su comercialización.

Finalmente se aportan unas conclusiones sobre el análisis efectuado junto a una propuesta normativa sobre cómo se podría abordar el desarrollo normativo para proteger a los MESIC.

2. OBJETIVOS

La regulación a la que se someten los titulares de la autorización de comercialización de los medicamentos puede influir en la viabilidad de su comercialización hasta el punto que el arsenal terapéutico de medicamentos autorizados y comercializados en España se reduzca poniendo en peligro el normal suministro de medicamentos de interés sanitario.

Puesto que en la legislación española existe una referencia a los medicamentos sin interés comercial (MESIC) como aquéllos de los que existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías, este trabajo pretende:

1. Analizar el entorno que condiciona la comercialización de medicamentos en España considerando:
 - i. su base jurídica,
 - ii. las regulaciones y otras iniciativas que influyen en la comercialización efectiva de los medicamentos.
2. Confirmar que existe una tipología de medicamentos a proteger en el arsenal terapéutico español (MESIC propuestos).
3. Formular una propuesta normativa que permita calificar a estos medicamentos como MESIC y así minimizar su desaparición del mercado excluyéndoles del ámbito de aplicación de regulaciones como el Sistema de precios de referencia.

3. MATERIAL Y METODOS

Para desarrollar el objetivo 1 se realizará un análisis detallado de las diferentes etapas que recorre un medicamento.

En primer lugar, como medicamento no autorizado, que puede estar no obstante disponible como medicamento en investigación o bien para uso compasivo o incluso como medicamento extranjero.

Seguidamente como medicamento autorizado, que requiere de la correspondiente solicitud de autorización, y haber superado los procedimientos de autorización que la Unión Europea (UE) ha establecido, bien en al ámbito meramente nacional, o bien en el comunitario, cada uno de ellos con sus características específicas.

Puesto que el medicamento formalmente autorizado no puede comercializarse en España hasta tanto no se ha emitido la preceptiva decisión sobre precio y financiación, es necesario también realizar una descripción de dicho procedimiento. La decisión sobre precio y financiación es crítica, y de ella depende que un determinado medicamento esté o no al alcance de los pacientes en España en el ámbito de la financiación pública. En este sentido, también es necesario estudiar el acceso de los medicamentos una vez adoptada la decisión de precio y financiación en las diferentes Comunidades Autónomas.

Puesto que el titular de la autorización de comercialización del medicamento original puede comercializarlo en exclusiva hasta finalización de determinados periodos de protección, se han considerado los diferentes tipos de protección aplicables: De igual modo se ha realizado una revisión de la regulación sobre precios de referencia, que resulta de aplicación en el momento en el que pueden acceder los medicamentos genéricos o biosimilares compitiendo con el medicamento original. El conocimiento de estas disposiciones y su forma de aplicación, se considera relevante para la consecución de los dos siguientes objetivos.

Para alcanzar el objetivo 2 de identificar entre las presentaciones de medicamentos comercializadas en España el grupo de posibles MESIC, se

solicitará a la AEMPS una relación cuya carencia podría tener un impacto asistencial.

A partir de esta relación se seleccionarán los medicamentos que serán revisados por expertos de 44 laboratorios con la ayuda de un cuestionario en el que se solicita i) confirmar la posible condición de MESIC ii) rehusar los que no presentaban amenaza ni en la viabilidad ni en el suministro y iii) añadir nuevos medicamentos que, a pesar de no haber sido considerados por la AEMPS, en opinión de dichos expertos, su viabilidad y suministro podían estar comprometidos.

De los resultados obtenidos en los objetivos 1 y 2 se pretende formular una propuesta normativa que permita calificar a estos medicamentos como MESIC y así minimizar su desaparición del mercado excluyéndoles del ámbito de aplicación de regulaciones como el Sistema de precios de referencia o la Serialización.

4. RESULTADOS.

4.1. LA BASE JURIDICA DE LA AUTORIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA.

Con carácter general, los medicamentos en España están disponibles después de ser otorgada la correspondiente autorización de comercialización y adoptada la decisión de precio y financiación. No obstante, también pueden estar disponibles, con carácter excepcional, en una serie de supuestos que permiten que los pacientes tengan acceso a medicamentos, aunque formalmente no estén autorizados en España. Una clasificación que se propone de los medicamentos disponibles en España se muestra en la Figura 1.

MEDICAMENTOS NO AUTORIZADOS	1. Medicamentos en investigación
	2. Medicamentos en investigación para uso compasivo*
	3. Medicamentos no autorizados en España pero sí en otros países*
MEDICAMENTOS AUTORIZADOS	4. Medicamentos autorizados por procedimiento centralizado
	5. Medicamentos autorizados por procedimiento de reconocimiento mutuo
	6. Medicamentos autorizados por procedimiento descentralizado
	7. Medicamentos autorizados por procedimiento nacional

(*) Estos medicamentos están disponibles en situaciones especiales, reguladas por el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (1)

Figura 1. Clasificación de medicamentos según su situación y tipo de tramitación para su disponibilidad. Fuente: Elaboración propia.

4.1.1.MEDICAMENTOS NO AUTORIZADOS

En el caso de los medicamentos de fabricación industrial no autorizados formalmente en España, debe existir un balance positivo entre la necesidad de uso del medicamento y los conocimientos directos o indirectos que se tienen para su empleo.

Dado que estos medicamentos no autorizados formalmente pueden ser considerados deficitarios en lo concerniente a las garantías de autorización, se ha producido en los últimos años un importante debate entre lo que resultaría más conveniente para los pacientes.

Por una parte, los problemas de seguridad de medicamentos que se han evidenciado en los últimos años podrían justificar que estos medicamentos no

autorizados se utilizasen únicamente cuando existiera suficiente evidencia. Los principales argumentos hacen referencia al daño que se puede producir cuando se utiliza en un número importante de pacientes un nuevo medicamento del que no se tiene todavía suficiente experiencia.

Por otra parte, las necesidades no cubiertas por tratamientos suficientemente satisfactorios y la gravedad de ciertas patologías generan una demanda urgente de nuevos medicamentos. Tanto los profesionales sanitarios como los propios pacientes son perfectamente conscientes de la escasa información que existe en los estadios iniciales de desarrollo de un nuevo medicamento y, desde luego, están dispuestos a afrontar dichos riesgos. En estas circunstancias, resulta posible la administración de medicamentos que no dispongan propiamente de una autorización de comercialización.

En todos los casos, no obstante, existe una legislación específica que ampara las circunstancias de uso de medicamentos no autorizados.

4.1.1.1. Medicamentos en investigación

El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos (2), define medicamento en investigación como el que está siendo sometido a una prueba o está siendo utilizado como referencia, incluso como placebo, en un ensayo clínico.

Puesto que el medicamento en investigación puede estar tanto autorizado como no autorizado, dicho Real Decreto distingue entre ambos tipos de medicamentos definiendo el “medicamento en investigación autorizado” señalando que este tipo de medicamento ha de disponer de una autorización emitida de conformidad con el Reglamento (CE) N° 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 (3), o bien, con la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (4). Lógicamente, en estos casos el etiquetado de estos medicamentos autorizados se adapta a las exigencias previstas en el protocolo del ensayo clínico correspondiente.

Aunque los medicamentos en investigación no estén autorizados en la mayoría de los casos, precisamente la investigación clínica con este tipo de medicamentos constituye el elemento básico para su posterior autorización por parte de las agencias competentes, su fabricación industrial y comercialización por las compañías farmacéuticas con las garantías que la legislación exige para que, finalmente, lleguen a la práctica clínica para beneficio de los pacientes. La investigación con este tipo de medicamentos, se desarrolla en un entorno que garantiza la protección de las personas que participan en este tipo de ensayos.

En la UE se ha dotado, en definitiva, de un procedimiento de autorización de ensayos clínicos que busca, en todo momento, el máximo respeto al derecho de las personas y el máximo rigor científico en la administración de medicamentos en investigación, de manera que la utilización de un medicamento en investigación no autorizado en el seno de un ensayo clínico debe contar siempre con la aprobación de un Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos y también con la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En la Figura 2 se indican las resoluciones de la AEMPS adoptadas en relación a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos con distinción entre autorizaciones, denegaciones y desistimientos. Asimismo, se señala el número de Productos en Investigación clínica (PEI) que pueden definirse como medicamentos en investigación no autorizados en ningún país del espacio económico europeo y que contienen un principio activo o una combinación de principios activos no formulados en ningún medicamento autorizado previamente en España, siendo éste un dato muy destacable, indicativo de la realización de ensayos clínicos en fases tempranas de investigación.

RESOLUCIONES	2013	2014	2015	2016	2017
Autorizados	759	714	818	791	780
Denegados	17	9	16	20	13
Desistidos	19	33	33	49	30
Total	795	756	867	860	823
CALIFICACIÓN PEI*	128	150	189	203	183

PEI = Producto en Investigación Clínica.

Figura 2. Evolución del número de ensayos clínicos autorizados, denegados y desistidos en España. Fuente: Memoria de actividades AEMPS 2017 (5).

Por otra parte, es remarcable que los ensayos clínicos autorizados en España en el período 2005 a 2017 se hayan mantenido en unas cifras comparativamente elevadas en relación a otros Estados miembros de la UE, con los que nos podemos comparar, como se ha puesto de manifiesto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En la Figura 3 se puede observar la senda ascendente del número de ensayos clínicos en España en comparación con la de la UE así como la proporción de ensayos clínicos realizados en España respecto al total de la UE.

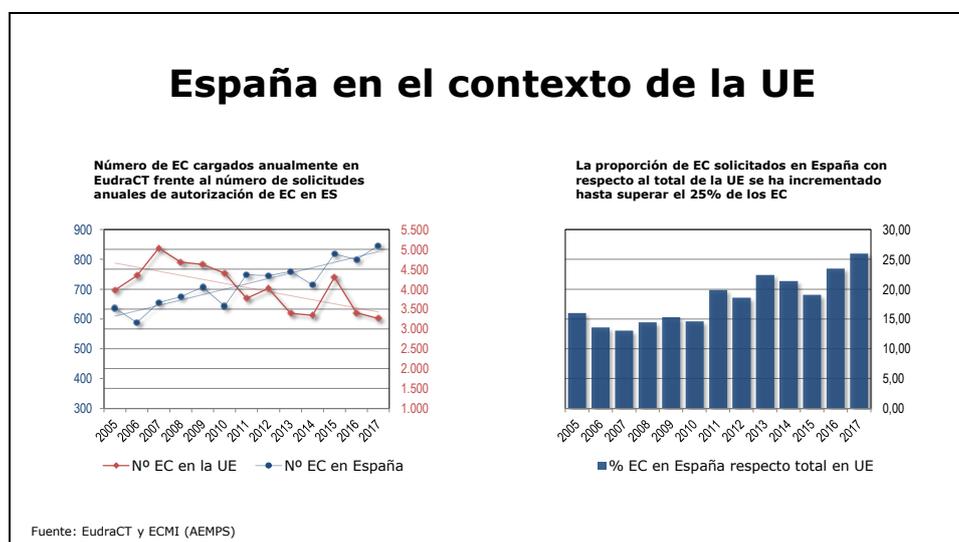


Figura 3. Evolución del número de ensayos clínicos realizados en España respecto a los registrados en Europa en EudraCT. Fuente AEMPS (6).

4.1.1.2. Medicamentos en investigación para uso compasivo.

Existen situaciones clínicas comprometidas, entendiéndose como tales las enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o aquellas que ponen en peligro la vida del paciente, y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado y comercializado, que requieren del uso de medicamentos en investigación todavía no autorizados. Este tipo de uso del medicamento, se conoce habitualmente como uso compasivo, y está regulado en el Real Decreto 1015/2009 (1).

El uso compasivo de medicamentos en investigación se circunscribe únicamente a medicamentos sujetos a una solicitud de autorización de comercialización, o a los que están siendo investigados en el marco de un ensayo clínico. Corresponde a la AEMPS autorizar el uso compasivo de medicamentos en investigación cuando, además de estar destinados a las que se han denominado situaciones clínicas comprometidas, el promotor del ensayo clínico o el solicitante de autorización de comercialización del medicamento, manifiesten su disposición de suministrarlo y acompañen la información relevante que dispongan para contribuir al mejor uso de este tipo de tratamientos.

El número de medicamentos en investigación para uso compasivo aprobados en España en los últimos años, según los datos que nos ofrece la AEMPS en su memoria anual (5), se mantiene en el entorno a las 35.000 autorizaciones después de haber experimentado un notable incremento entre el año 2013 y 2014. (Figura 4).

USO COMPASIVO	2013	2014	2015	2016	2017
Solicitudes de uso compasivo	27.903	37.158	34.177	33.820	35.340
Autorizaciones	27.601	36.890	33.838	33.567	34.999
Cancelaciones, pendientes de estudio o denegadas	302	268	334	253	341

Figura 4. Uso Compasivo de medicamentos en investigación en España 2013-2017. Fuente: Memoria de actividades AEMPS 2017(5).

4.1.1.3. Medicamentos extranjeros

La tercera categoría de medicamentos no autorizados en España destinados, no obstante, a su utilización en España, tiene como principal requisito que sí se encuentren autorizados en otros países. En estas circunstancias, la AEMPS podrá autorizar, con carácter excepcional, su utilización siempre que:

- a) no se encuentre el medicamento autorizado y comercializado en España con igual composición o que estén en una forma farmacéutica que no permita el tratamiento del paciente,
- b) no exista en España medicamento autorizado y comercializado que constituya una alternativa adecuada para ese paciente.

La disponibilidad de medicamentos no autorizados en España, pero sí en otros países, obliga a la adopción de algunas cautelas por parte de la AEMPS conforme a lo previsto en el artículo 24.5 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (7) que establece la posibilidad de autorizar la importación de medicamentos no autorizados y destinados a su utilización en España, siempre que estén legalmente autorizados en otros países, cuando ello resulte imprescindible para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de patologías concretas por no existir en España alternativa adecuada autorizada para esa indicación concreta o por situaciones de desabastecimiento. Debe tenerse en cuenta que, salvo los medicamentos que en su día estuvieran autorizados en España, para este grupo de medicamentos, no se dispone por parte de las autoridades competentes de información suficiente que permita su aprobación, aunque sea con carácter excepcional.

Por ello, el médico responsable del tratamiento debe elaborar un informe clínico justificativo de la necesidad del tratamiento, incluyendo los motivos por los que no se considera adecuada para el paciente la administración de los medicamentos autorizados y disponibles en España. Debe indicar además, la pauta posológica y la duración prevista del tratamiento. Si las condiciones del paciente difieren de las recogidas en la ficha técnica del país de origen,

entonces el médico responsable el tratamiento deberá aportar además la documentación científica que apoye el uso del medicamento para las condiciones solicitadas.

Como es lógico, los medicamentos no autorizados en España pero sí en otros países, sólo pueden ser utilizados en los tratamientos en los que el paciente hubiera consentido conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (8). En estos casos el paciente tiene que haber recibido una información comprensible acerca de la naturaleza el tratamiento, su importancia, sus implicaciones y sus riesgos.

Según datos de la AEMPS procedentes de la memoria de 2017, la actividad en el área de medicamentos extranjeros se debe a tres causas principales: desabastecimiento, pérdida de interés comercial de medicamentos autorizados en España, y medicamentos que nunca han sido autorizados en España. Al igual que en el caso del uso compasivo, entre 2013 y 2014 se produjo un sustancial incremento del número de medicamentos extranjeros autorizados tanto en el número de principios activos que son importados como medicación extranjera, como en las solicitudes individuales, siendo este incremento atribuible al mayor número de desabastecimientos, según señala la propia agencia en la Memoria Anual correspondiente a 2014 (9). A partir de este incremento, se vienen manteniendo la importación de unos cuatrocientos medicamentos extranjeros anuales. (Figura 5).

MEDICAMENTOS NO AUTORIZADOS EN ESPAÑA	2013	2014	2015	2016	2017
Medicamentos extranjeros autorizados	294	400	430	413	405
Autorizaciones de importación	2.865	4.619	7.287	10.012	6.608
Autorizaciones individuales	22.508	30.306	39.821	34.807	34.011
Cancelaciones	740	1.054	760	766	585
Total solicitudes individuales	22.932	31.005	40.306	35.165	34.596
Total de solicitudes para stock	41.459	30.341	39.555	29.701	24.588

Figura 5. Medicamentos no autorizados en España (Extranjeros) 2013-2017.

Fuente: Memoria de actividades AEMPS 2017(5).

El importante incremento experimentado en los últimos cinco años de medicamentos no autorizados en España pero sí en otros países (conocidos habitualmente como medicamentos extranjeros) puede alertar sobre una circunstancia que afecta a un número determinado de medicamentos de reconocido interés terapéutico. Efectivamente, la AEMPS lo atribuye al fenómeno de los desabastecimientos, pero también a la pérdida de interés comercial que tienen muchos de estos medicamentos. En este trabajo se sostiene que la cesación en la comercialización de determinados medicamentos autorizados en España se debe, fundamentalmente, a una serie de disposiciones legales cuya entrada en vigor ha modificado drásticamente la rentabilidad de la comercialización de un número de presentaciones. En consecuencia, estas presentaciones de medicamentos están en una situación de desabastecimiento, o bien, definitivamente, no se encuentran ya disponibles en el mercado español.

Además, las disposiciones legales aludidas pueden suponer un freno a la comercialización *ex novo* de medicamentos no autorizados en España. Aunque es aventurado en estos momentos señalar las razones por las que no se producen solicitudes de autorización de medicamentos extranjeros, la falta de una legislación que ampare, aporte estabilidad y cobertura económica suficiente a este tipo de medicamentos, puede ser una causa a tener en cuenta a la hora de elaborar futura normativa.

4.1.2. MEDICAMENTOS AUTORIZADOS

Salvo los casos singulares antes mencionados de medicamentos que pueden ser de acceso para los pacientes sin haber obtenido una autorización formal, la regla general para la comercialización de medicamentos, es que éstos resulten previamente autorizados mediante un procedimiento garantista.

La exigencia de que los medicamentos comercializados deban disponer de la correspondiente autorización mediante un proceso del que se han dotado las autoridades sanitarias competentes, permite asegurar a los ciudadanos que los medicamentos existentes en el canal legal han sido investigados, desarrollados, fabricados, etiquetados, almacenados, distribuidos y dispensados cumpliendo con los mayores estándares que ofrece el conocimiento actual.

Aunque el procedimiento de autorización de medicamentos ha experimentado algunas críticas (10), puede considerarse muy consistente, desde luego en la Unión Europea (UE), principalmente por dos motivos: (i) a diferencia de lo que ocurre con otros productos de consumo, los medicamentos de fabricación industrial no pueden comercializarse unilateralmente por parte de las empresas. Tanto si están formalmente autorizados y registrados como si no, es imprescindible que medie la intervención de la autoridad competente, en el caso de España, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; (ii) la autorización de un medicamento no depende de la decisión de una única persona, ni siquiera de varias pertenecientes a un único estado miembro de la UE cuando el medicamento se comercializa en varios Estados miembros. La decisión de autorización de un medicamento en la UE se adopta conjuntamente entre todos los Estados miembros afectados, a través de los mecanismos establecidos en la legislación comunitaria, con la participación de un número significativo de evaluadores que emiten y defienden sus conclusiones técnicas independientes en el seno de los comités correspondientes. Por ello, es mucho más improbable que se produzca una decisión de autorización, o de rechazo, basada en la voluntad de un decisor

único y, por la misma razón, que esta decisión este sesgada, o influenciada por intereses de terceros.

En el caso de los medicamentos de fabricación industrial, que son autorizados y debidamente registrados, la autorización se obtiene siempre después de una evaluación favorable obtenida en uno de los diferentes procedimientos de autorización, que se describen en el punto 4.1.2.2.

4.1.2.1. El contenido de la solicitud de autorización

El denominado dossier de registro, que acompaña a las solicitudes que debe presentar una compañía farmacéutica obligatoriamente radicada en la UE, contiene el conjunto de evidencias en materia de calidad, seguridad, eficacia e información necesarias para que las autoridades competentes concedan la correspondiente autorización de comercialización, una vez tramitada por uno de los procedimientos de registro legalmente previstos.

Actualmente existen ocho tipos diferentes de solicitudes de autorización de medicamentos en la UE, fundamentadas cada una de ellas en una base jurídica prevista en la Directiva 2001/83/CE (4) e incorporadas a la legislación española en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (11), según se señala en el Cuadro 1.

Denominación de la solicitud del medicamento	Base jurídica		Momento de presentación de la solicitud	Principales características de la solicitud
	Directiva 2001/83/CE	RD 1345/2007		
1 Completa u Original independiente (stand alone)	Art. 8.3	Art. 6.5	Cualquiera.	Presenta toda la documentación exigida en la normativa (anexo I de las respectivas normas citadas en la base jurídica)
2 Original mixta	Art. 8.3 y punto 7 de la parte II del Anexo I	Art. 6.5 y punto 7 de la parte II del Anexo I	Cualquiera.	Presenta toda la documentación exigida en la normativa si bien los módulos 4 y/o 5 pueden contener una combinación de estudios no clínicos y/o clínicos realizados por el solicitante y de referencias bibliográficas.
3 Genérica	Art. 10.1	Art. 7	A los 8 años de la primera autorización del medicamento de referencia en la UE.	La solicitud consiste en una: i) misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, ii) misma forma farmacéutica, y iii) bioequivalencia demostrada con el medicamento de referencia por estudios adecuados de biodisponibilidad.
4 "Híbrida" o combinada con datos suplementarios	Art.10.3	Art. 8	A los 8 años de la primera autorización del medicamento de referencia en la UE.	En los casos de solicitudes de medicamentos que no se ajustan a los requisitos de medicamento genérico porque la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad, por diferencias en los principios activos, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia.
5 Biosimilar	Art.10.4	Art. 9	A los 8 años de la primera autorización del medicamento de referencia en la UE.	Medicamento biológico similar a un producto biológico de referencia que no cumple la definición de medicamento genéricos debido a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación. La información que habrá de facilitarse no se limitará a los módulos 1, 2 y 3 (datos farmacéuticos, químicos y biológicos), complementada con los datos sobre bioequivalencia y biodisponibilidad. El tipo y la cantidad de datos suplementarios (esto es, datos toxicológicos, datos no clínicos y datos clínicos pertinentes) se determinará en cada caso, conforme a las directrices científicas pertinentes.
6 Bibliográfica (uso médico bien establecido)	Art.10 bis	Art. 10	Cualquiera.	El principio activo del medicamento ha tenido un uso médico bien establecido al menos durante diez años dentro de la Unión Europea y presenta una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad en virtud de las condiciones previstas en el anexo I. Los resultados de los ensayos se sustituirán por una documentación bibliográfico-científica que aporte evidencia científica adecuada.
7 Nuevas combinaciones	Art. 10 ter	Art.11	Cualquiera, con documentación completa. A los 8 años de la primera autorización de los medicamentos de la combinación en la UE.	Las solicitudes de medicamentos que contengan asociación de principios activos presentes en la composición de medicamentos autorizados, pero que no hayan sido combinadas todavía con fines terapéuticos, deberán aportar los resultados de los ensayos preclínicos y/o clínicos relativos a la nueva asociación, sin necesidad de facilitar la documentación relativa a cada principio activo individual, salvo que algunos de los medicamentos autorizados estuviera protegidos por protección de datos, en cuyo caso se debería aportar documentación completa o esperar al final de la protección de datos.
8 Consentimiento informado	Art. 10 quater	Art. 12	Cualquiera	Un solicitante podrá hacer uso de la documentación que obre en un expediente de otro solicitante o titular de la autorización de comercialización que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica. Estos expedientes deberán ser iguales en todos los aspectos farmacéuticos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y diseño del etiquetado del medicamento.

Cuadro 1. Bases jurídicas para la autorización de medicamentos. Fuente:

Elaboración propia.

Los diferentes tipos posibles de solicitud, determinaran las exigencias documentales que deberán ser aportadas por el solicitante. Es lo que se denomina base legal de la solicitud y está apropiadamente regulada en la Directiva 2001/83/CE (4) y en el Capítulo 1 del *Notice to Applicants* (NTA), Volumen 2 A (12).

Actualmente, existen los siguientes tipos de solicitud:

4.1.2.1.1. Solicitud completa

Denominación de la solicitud del medicamento	Base jurídica		Momento de presentación de la solicitud	Principales características de la solicitud
	Directiva 2001/83/CE	RD 1345/2007		
1 Completa u Original independiente (stand alone)	Art. 8.3	Art. 6.5	Cualquiera.	Presenta toda la documentación exigida en la normativa (anexo I de las respectivas normas citadas en la base jurídica)

Se puede denominar: *solicitud completa* a la que tiene como base legal el artículo 8.3 de la directiva 2001/83/CE por cuanto este tipo de solicitud contiene la totalidad de la información conocida sobre el futuro medicamento y, a diferencia de otras solicitudes, que no contienen todos los requisitos previstos en el citado artículo 8.3, posee un carácter totalmente autónomo o independiente (*stand alone dossier*).

Como se ha señalado, los datos y documentos que acompañan una solicitud de autorización de un medicamento en la UE deben presentarse en cinco módulos: el *módulo 1* recoge los datos administrativos específicos para la UE, el *módulo 2* incluye los resúmenes imprescindibles para la evaluación de la calidad, de la parte clínica y de la parte no clínica; el *módulo 3* contiene información química farmacéutica y biológica; el *módulo 4* se compone de los informes no clínicos; y, finalmente, el *módulo 5* contiene los informes de la parte clínica.

La estructura de un dossier completo es aplicable a cualquiera de los cuatro procedimientos (centralizado, descentralizado, reconocimiento mutuo y nacional) vigentes que se describen en el punto 4.1.2.2. Como es natural, los solicitantes deben tener en cuenta las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia que van siendo adoptadas en la UE incluidas, en lo que respecta a la parte cualitativa, la totalidad de las monografías de la Farmacopea Europea.

Toda esta documentación de soporte puede llegar a ser muy voluminosa y compleja, con información obtenida de estudios desarrollados en diversas partes del mundo, lo que suponía un reto para las autoridades competentes, responsables de su evaluación. Por este motivo a principios de 1990 se constituyó la Conferencia Internacional de armonización (ICH) integrada por representantes de las autoridades competentes y de la industria farmacéutica de las tres regiones siguientes: Europa, Estados Unidos y Japón (13).

Uno de los trabajos más importantes que se desarrolló en el seno de esta Conferencia fue la armonización de la estructura y de las directrices para presentar una solicitud de autorización. De esta manera, los solicitantes de autorizaciones de medicamentos que se presentaran en las citadas tres regiones podrían realizar y organizar los estudios realizados de una forma común, y presentarlos a registro mediante lo que se denominó Documento Técnico Común (CTD). En julio de 2003 el CTD fue obligatorio para todas las nuevas solicitudes de la UE (14).

Esta estructura única y armonizada evitaba a las compañías farmacéuticas que prepararan documentación técnica distinta en función del destino de la solicitud y a las autoridades, también les facilitaba mucho la evaluación.

La documentación está organizada en módulos: el *módulo 3*, de calidad o farmacéutico, comprende los ensayos fisicoquímicos, biológicos y microbiológicos; el *módulo 4*, de seguridad o preclínico, comprende los ensayos toxicológicos y farmacológicos; y el *módulo 5* de eficacia o clínico, comprende los ensayos clínicos. El *módulo 2*, contiene los resúmenes y

facilita, a la hora de la evaluación, profundizar en aquellos aspectos de los *módulos 3, 4 y 5* que lo requirieran.

Aunque los trabajos de armonización de ICH siguen progresando, en el CTD se mantiene un *módulo 1*, que no forma parte propiamente dicho del CTD puesto que contiene los módulos de solicitud y los datos administrativos propios de cada región (Figura 6).

Como es natural, la tecnología se ha puesto al servicio de todos, de manera que actualmente las solicitudes se presentan en formato electrónico (eCTD), permitiendo un aprovechamiento y mejor análisis de los datos contenidos en la solicitud de registro.

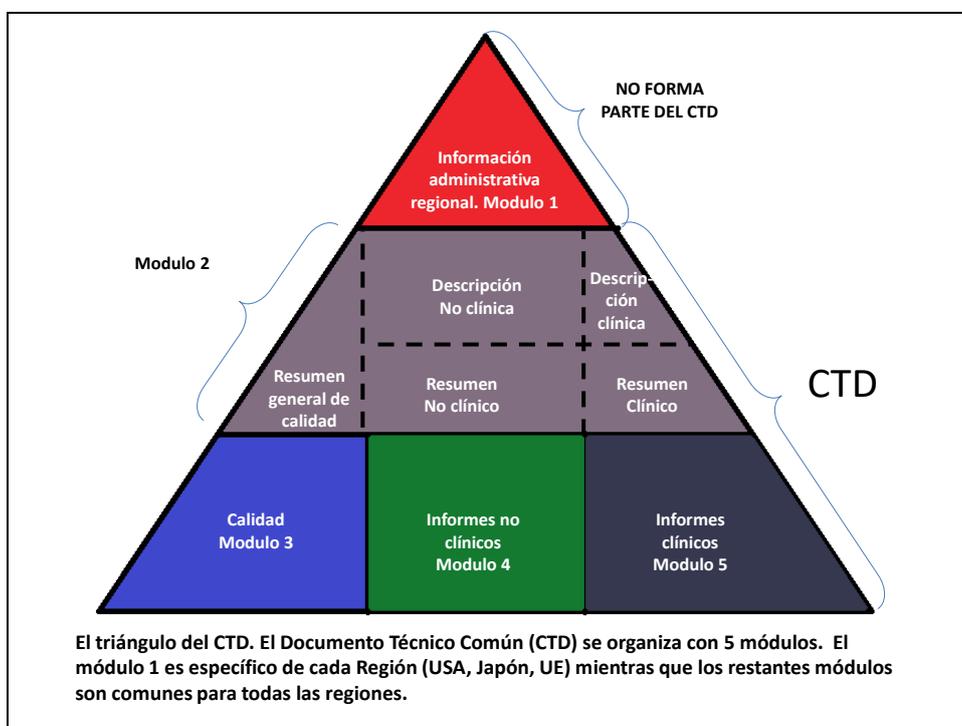


Figura 6 Triángulo del Documento Técnico Común con los módulos que componen una solicitud completa de un medicamento original de referencia. Elaborado a partir de información de ICH (15).

La estructura de una solicitud de registro debe satisfacer los requisitos de calidad, seguridad, eficacia e información que constituyen los fundamentos de toda solicitud. En el caso de una solicitud completa, todas las partes deben ser cumplimentadas (Figura 7).



Figura 7. Esquema y principales características de un expediente de registro completo. Fuente: Elaboración propia.

El contenido de la solicitud en su parte administrativa, correspondiente al denominado *módulo 1*, resulta muy ilustrativa sobre el contenido global del dossier de un medicamento y por ello se describe a continuación.

a) Nombre o razón social y domicilio de la sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante

Este epígrafe identifica al responsable que actúa como solicitante del registro y asume la veracidad de los datos incluidos en la solicitud. La figura existente en algunos Estados miembros (como España y Portugal) del director técnico ha quedado completamente fuera de las obligaciones relacionadas con la presentación de una solicitud de registro. Aunque en España fue obligatorio que la solicitud estuviera firmada por el solicitante y avalada con la firma del director técnico del solicitante, conforme al artículo 7.3 del hoy derogado 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (16), dicha

exigencia no pudo prosperar, ni hacerse extensiva a los restantes estados de la UE, por lo que dejó de ser también aplicable en España con la entrada en vigor del Real Decreto 1345/2007 (11).

En el procedimiento de autorización de medicamentos se distingue claramente entre el *solicitante*, para referirse a la entidad que efectúa la petición de autorización de un medicamento futuro, del *titular de la autorización de comercialización* (TAC) que es la entidad que ostenta la responsabilidad legal derivada de la comercialización de un determinado medicamento una vez autorizado. El solicitante deviene titular al final del procedimiento, aunque en determinados casos puede existir una transferencia de titularidad a favor de quien vaya a realizar la comercialización efectiva.

Por otra parte, el citado artículo 8.3 de la Directiva 2001/83/CE (4) que detalla los datos y documentos que deben acompañar la solicitud de autorización de un medicamento, expresa que el fabricante puede no ser coincidente con el solicitante. De hecho, es habitual que las compañías farmacéuticas presenten solicitudes en las que no haya coincidencia entre el solicitante y el fabricante, bien porque tengan ubicadas sus plantas de fabricación en países distintos a los de los solicitantes, o bien porque dicha fabricación se encargue a terceros.

En todo caso, la legislación igual que exige que el titular de la autorización de comercialización de un medicamento esté radicado en la UE, hace lo propio con el fabricante. Si el medicamento no se fabrica en el seno de la UE, entonces se exige que la importación se realice por un fabricante autorizado y radicado en el Espacio Económico Europeo (EEE). Esta circunstancia cobra especial transcendencia con el Brexit, debido a la existencia de numerosas plantas de producción en el Reino Unido.

b) Nombre del medicamento propuesto

En el caso de que el medicamento se solicite por el procedimiento centralizado en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el nombre elegido deberá ser igual para toda la UE. En el caso de que el medicamento se solicite por el procedimiento descentralizado o por el procedimiento de reconocimiento mutuo, el mismo medicamento autorizado se puede comercializar con

nombres diferentes, puesto que cada Estado emite su propia autorización. No obstante, los diferentes nombres propuestos deberán figurar en la solicitud de autorización.

Aunque no es obligatorio conforme a la legislación europea el empleo de un nombre de fantasía o inventado, las compañías emplean este tipo de denominaciones, convenientemente registradas como marcas, para designar fundamentalmente medicamentos originales y biosimilares, pero también genéricos.

En el caso de los medicamentos genéricos, que se distinguen por incorporar en el material de acondicionamiento las siglas EFG (Equivalente Farmacéutico Genérico), la marca se presenta en el caso de medicamentos financiados por el SNS que se comercializan en el ámbito de la oficina de farmacia, en 536 presentaciones de medicamentos (7%) frente a las 7095 (93%) que se identifican con el principio activo seguido del nombre o marca del titular de la autorización de comercialización o del fabricante.

La presencia de la marca aumenta en el caso de los medicamentos EFG no financiados que se dispensan en oficina de farmacia, con 148 presentaciones con marca (33,8%) frente a las 290 (66,2%) identificadas por principio activo junto al nombre del titular o fabricante. Esto parece indicar que, en el ámbito privado donde el medicamento es costeado completamente por el paciente, la marca tiene un mayor atractivo, incluso en el caso de los medicamentos genéricos.

En el caso de las presentaciones de ámbito hospitalario únicamente 20 presentaciones EFG (3.3%) están identificadas por su marca, contrastando con las 589 (96,7%) presentaciones identificadas por principio activo seguido del nombre del titular o del fabricante. Es este caso, la práctica hospitalaria de prescripción por principio activo explicaría la baja presencia de marcas en el caso de medicamentos EFG. (Figura 8).

Presencia de marcas en presentaciones de medicamentos genéricos autorizados en España

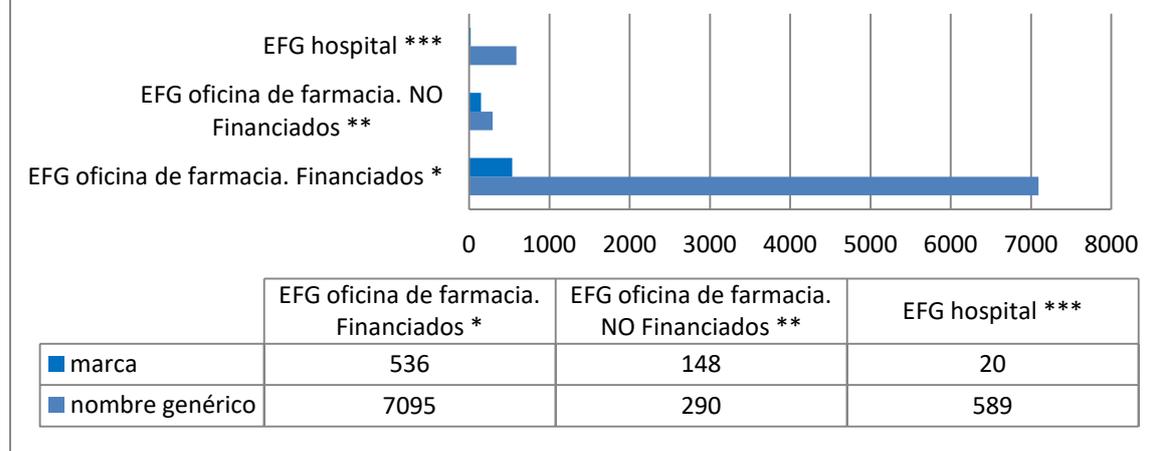


Figura 8. Presencia de marcas de medicamentos genéricos autorizados en España (1.06.2018). Elaboración propia a partir de: * Nomenclátor de Facturación. ** IQVIA. * BOT Plus.**

La correcta elección de un nombre inventado para designar un medicamento es una tarea que requiere no sólo una aproximación comercial para tener fortuna con el nombre escogido para que pueda ser fácilmente recordado por profesionales sanitarios y pacientes, que en el caso de la UE manejan idiomas muy diversos, sino que encierra muchas otras dificultades como que pueda ser efectivamente registrado como marca en los Estados miembros donde se va a comercializar el medicamento.

Para el caso de los nombres propuestos para medicamentos solicitados por procedimiento centralizado existe un grupo de trabajo en el seno de la EMA que evalúa las solicitudes para evitar que tengan proximidad fonética u ortográfica con otras denominaciones de medicamentos previamente comercializados en los Estados miembros de la UE, que no induzcan a confusión respecto de sus propiedades terapéuticas o la composición o que no contenga fragmentos que caracterizan grupos de medicamentos (como -prazol, -sartan).

La importancia que tiene el nombre del medicamento para una compañía farmacéutica ha aconsejado disponer de una directriz que oriente a las compañías solicitantes sobre las razones que las autoridades evaluadoras pueden esgrimir para rechazar una propuesta de nombre en el caso de las solicitudes presentadas por procedimiento centralizado (17).

c) Composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento

Respecto a la composición cualitativa, el nombre de la sustancia activa debe expresarse por su denominación común internacional (DCI) recomendada, seguida de su sal o hidrato en caso de que sea relevante. Si no existe DCI se debe usar el nombre de la Farmacopea Europea, si la sustancia activa no aparece en la Farmacopea, debe entonces emplearse el nombre común. En caso de que el nombre común tampoco exista, la sustancia activa debe definirse por la determinación científica exacta y, si está no existiera, debe entonces describirse cómo y de dónde ha sido obtenida.

La expresión adecuada de la dosis de un medicamento debe seguir las directrices que facilitan la armonización a nivel europeo de este parámetro del medicamento, especialmente en el caso de medicamentos que se presentan en rangos que pueden expresarse tanto en forma de miligramos como de microgramos. Esta cuestión ha sido debidamente regulada en la documentación de solicitud fundamentalmente pensando en los destinatarios de esta información como son los profesionales sanitarios y, especialmente, los pacientes. Así, la Directriz de la Comisión Europea que regula la ficha técnica (18) señala que cuando el rango de presentaciones de medicamentos de la misma forma farmacéutica incluya dosificaciones de más de una unidad por ejemplo 250 µg, 1 mg y 6 mg, es aconsejable emplear la misma unidad, es decir, 0.25 mg, 1mg y 6 mg, a pesar de que la recomendación de uso de fracciones decimales tampoco resulta recomendable (No se indica 0.5 g sino 500 mg).

La composición cuantitativa de los principios activos del medicamento, debe expresarse indicando la masa o el número de unidades de actividad biológica,

bien sea por dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada sustancia activa (NN anexo I directiva 83/2001). En caso de medicamentos para inhalación, debe indicarse por dosis liberada en cada pulsación. En relación a las sales e hidratos, la composición cuantitativa deben expresarse en términos de masa de la parte o fracción activa (ejemplo 60 mg de toremifeno como citrato o bien toremifeno citrato equivalente a 60 mg de toremifeno). No obstante, si la sal se forma *in situ* en la preparación del producto final, o bien en el caso de medicamentos bien establecidos en terapéutica cuyo principio activo ha sido tradicionalmente expresado en forma de sal o hidrato, se admite declarar el principio activo como sal completa (60 mg de diltiazem hidrocloreuro) (18).

d) Evaluación del riesgo que el medicamento podría representar para el medio ambiente

En este epígrafe de la solicitud de autorización de un medicamento se incluyen, por una parte, los posibles riesgos para el medio ambiente relacionados con la liberación de medicamentos que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente. En el caso de que la solicitud se refiera a otro tipo de medicamentos, es necesario asimismo efectuar una evaluación general de los posibles riesgos para el medio ambiente debidos a la utilización y/o eliminación del medicamento. Es lo que se conoce como ERA (*Environmental Risk Assessment*) que, en ningún caso, constituye un criterio suficiente para rechazar una autorización de un medicamento de uso humano.

La evaluación del riesgo ambiental en el caso de medicamentos comprende el uso, almacenamiento y eliminación del medicamento. Está estructurado en dos fases. La fase I estima la exposición del medicamento al medio ambiente calculando la denominada concentración ambiental predicha (PEC). El cálculo del PEC afecta a la cantidad estimada que podría encontrarse en el agua superficial. Si su valor es igual o superior a 0.01 µg por litro entonces debe aportarse un análisis de los efectos ambientales que puede acarrear el medicamento que se evalúan en la fase II (19).

La llegada de sustancias activas o sus metabolitos al agua, y en general, la presencia de medicamentos en el medio ambiente, es motivo de preocupación social que es entendida y reconocida por la industria farmacéutica que está desarrollando una iniciativa de responsabilidad medioambiental (Eco-Pharmaco-Stewardship) en la que se considera todo el ciclo de vida de los medicamentos y aborda el papel que tienen las distintas partes implicadas, incluidos los servicios públicos, la industria farmacéutica, los expertos en medio ambiente, los profesionales sanitarios y los propios pacientes (20).

e) Descripción del modo de fabricación y de los métodos de control utilizados por el fabricante

La información que debe aportarse para la autorización de un medicamento en este epígrafe hace referencia al principio(s) activo(s). Se exige una información general e información sobre los materiales de partida y materias primas, el proceso de fabricación del principio o principios, su caracterización y control, los estándares o materiales de referencia empleados, así como una descripción del envase y sistema de cierre del principio activo. Además, son necesarios datos sobre la estabilidad de la sustancia o sustancias activas.

La calidad del principio activo es esencial, por ello se requiere la confirmación por escrito de que el fabricante del medicamento ha verificado mediante auditorías el cumplimiento por parte del fabricante del principio activo de los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación, de conformidad con el artículo 46, letra f) de la Directiva 2001/83/CE (4). La confirmación por escrito contendrá una referencia a la fecha de la auditoría y una declaración de que el resultado de la auditoría confirma que la fabricación se atiene a los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación.

La preocupación de las autoridades competentes de la UE sobre la calidad de los principios activos empleados en la fabricación de medicamentos, justificada muy posiblemente por importantes problemas de salud pública derivados de principios activos que no cumplían los estándares exigibles (21), originó una modificación normativa que entró en vigor el 2 de julio de 2013 y

quedó reflejada en el artículo 46 *ter* 2 de la Directiva 2001/83/CE (4), con la exigencia de que los principios activos únicamente se importarán si se hubieran fabricado de conformidad con las normas de correcta fabricación al menos equivalentes a las de la UE y la autoridad competente del país de exportación confirmara por escrito que las instalaciones correspondientes de los fabricantes de principio activo están sometidos a controles periódicos, estrictos y transparentes y a una aplicación eficaz de las prácticas correctas de fabricación, que incluyen inspecciones repetidas y sin previo aviso, de modo que se garantice una protección de la salud pública por lo menos equivalente a la que existe en la UE.

Respecto al producto terminado, se debe aportar una detallada descripción y composición del producto terminado e información relativa al desarrollo farmacéutico del proceso de fabricación. Otra parte de la información comprendida en este punto detallará el Control de los excipientes y del producto terminado, los estándares o materiales de referencia empleados. Al igual que en el caso de los principios activos, son necesarios datos sobre el envase y cierre del producto terminado. El último bloque de información del dossier, incluido en el *módulo* 3, debe hacer referencia a la estabilidad del producto terminado.

f) Indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas

La información necesaria para establecer las indicaciones terapéuticas, contraindicaciones, reacciones adversas y demás características farmacológicas de un medicamento procede del *módulo* 5 que recoge los informes de estudios clínicos. Los datos clínicos suministrados han de permitir que las autoridades competentes se formen una opinión suficientemente fundada y científicamente válida para conceder una autorización de comercialización. La legislación exige claramente que en la solicitud se incluyan los resultados de todos los ensayos clínicos que se hubieran realizado, tanto favorables como desfavorables (anexo I de la Directiva 2001/83/CE (4)).

Esta exigencia, destinada a que el evaluador pueda tomar una decisión consecuente con la documentación presentada, se ha hecho extensiva a los investigadores y a los editores de revistas científicas que consideran fundamental incorporar elementos de transparencia en la realización de ensayos clínicos, de manera que exista una descripción de los ensayos que permitan no sólo avanzar en el conocimiento científico sino también no repetir innecesariamente, ni someter a los pacientes a estudios cuyo valor positivo o negativo ha sido ya previamente experimentado (22).

La normativa exige, por otra parte, que los ensayos clínicos vayan precedidos de las pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales cuyos resultados deben ser conocidos por el investigador, según prevé el módulo 5 del anexo I de la Directiva 2001/83/CE (4).

Los ensayos clínicos están regulados en la UE por el Reglamento (UE) No 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (23). Esta disposición, aunque está en vigor, no es todavía de aplicación supeditada a la plena operatividad del portal y de la base de datos de ensayos clínicos de la UE. La Comisión Europea deberá anunciar, según lo previsto en el artículo 82 del citado Reglamento, dicha plena funcionalidad del portal y que los sistemas cumplen las especificaciones previstas, mediante un aviso que será publicado en el Diario Oficial de la UE. Este aviso se espera para el segundo semestre de 2019.

Aunque la nueva concepción regulada para los ensayos clínicos en la UE no sería de plena aplicación, España ha querido, conscientemente, adelantarse a la futura normativa comunitaria y ha incorporado en su legislación las nuevas reglas europeas para la realización de ensayos clínicos. Esta voluntad, queda reflejada inequívocamente en el preámbulo del Real Decreto 1090/2015 (2) que regula los ensayos clínicos en España al señalar, por una parte, que después de diez años de la entrada en vigor de la normativa anterior era necesario incorporar mejoras en el procedimiento de autorización de los ensayos clínicos en España y, también que convenía adaptarse rápidamente a la nueva

regulación, lo que permitiría mantener una posición competitiva de España en el contexto europeo y mundial de la investigación clínica.

De esta forma, el Estado Español, se ha adelantado en materia de investigación clínica a otros países de su entorno y es probable que, cuando resulte plenamente operativo el Reglamento europeo, la experiencia adquirida en la realización de ensayos clínicos suponga una ventaja competitiva real frente a otros Estados de nuestro entorno.

Entre las exigencias de una solicitud de autorización en lo referente a estudios clínicos, el solicitante tiene la obligación de proporcionar, como mínimo, toda la información pertinente y conocida antes del inicio de un ensayo clínico, incluyendo datos químicos, farmacéuticos, biológicos, toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales, así como los resultados de los ensayos clínicos anteriores con datos útiles que justifiquen la naturaleza, la escala y la duración del ensayo propuesto, tal como prevé el epígrafe 5.2. b) del anexo I de la Directiva 2001/83/CE (4).

Los requisitos establecidos en la normativa de registro exigen a los titulares de la autorización de comercialización las medidas que habrán de adoptar para que los documentos de los ensayos clínicos esenciales, incluidos los cuadernos de recogida de datos, estén debidamente custodiados durante un mínimo de quince años tras la finalización o interrupción del ensayo, o bien durante un mínimo de dos años tras la concesión de la última autorización de comercialización en la UE, o durante un mínimo de dos años tras la interrupción oficial del desarrollo clínico del producto objeto de investigación.

El contenido de la solicitud en la parte clínica reúne los informes de estudios biofarmacéuticos (incluidos los estudios de correlación *in vitro-in vivo* y los métodos analíticos empleados, estudios de biodisponibilidad, y en su caso bioequivalencia), estudios sobre farmacocinética y farmacodinámica humana. Informes de estudios sobre eficacia y seguridad. Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada y toda una serie de datos e

informes sobre estudios clínicos no controlados así como, en su caso, análisis de datos obtenidos en otros estudios que puedan complementar la información. Por último, se incorporan a la solicitud informes sobre la experiencia posterior a la comercialización.

Finalmente, el dossier de solicitud debe contener una declaración según la cual los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la UE cumplen los requisitos éticos de la 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 (24)

g) Posología, forma farmacéutica, modo y vía de administración.

La información obtenida de las pruebas toxicológicas y farmacológicas exigidas en el módulo 4 de las solicitudes de autorización ha de poner de manifiesto la pertinencia del modo y vía de administración elegidos por el solicitante. En el caso de medicamentos de administración múltiple, se deberán proporcionar los estudios de toxicidad de administración repetida de manera que, el modo y la pauta de administración reflejen fielmente la posología clínica prevista. En todo caso, es durante la realización de los ensayos clínicos donde la posología adecuada ha de quedar definitivamente instaurada. Frecuentemente la posología es confirmada mediante estudios de búsqueda de dosis.

h) Período o plazo de validez previsto.

El periodo o plazo de validez de un medicamento se establecen a partir de los datos de estabilidad obtenidos siguiendo las directrices ICH (25).

Puesto que el periodo de validez es revisable, especialmente durante las primeras fases de desarrollo del medicamento, es habitual que dicho periodo se vaya extendiendo. En tal caso, deben realizarse estudios de estabilidad acelerada, extrapolaciones de datos y nuevos ensayos que permitan determinar en cada momento la fecha de caducidad prevista.

En relación al periodo de validez, cuando se produzca la efectiva aplicación del Reglamento europeo sobre ensayos clínicos, puede generarse una dificultad práctica si en el acondicionamiento primario de los medicamentos en investigación se exige, conforme señala el anexo VI de dicha disposición, que aparezca el periodo de validez previsto. Dado que éste suele ser cambiante en esa fase inicial del desarrollo del medicamento, su incorporación puede obligar a reiteradas modificaciones a lo largo de la realización del ensayo clínico, lo que supone una también reiterada manipulación de los medicamentos en investigación. Puesto que toda manipulación puede conducir a errores, la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA) en representación de los promotores de ensayos clínicos, ha propuesto que dicho periodo de validez figure en el embalaje exterior (que contiene numerosos acondicionamientos primarios -por ejemplo, viales o jeringas precargadas-) o se admita que la información sobre periodo de validez proceda, directamente, de la consulta a la documentación debidamente actualizada del ensayo clínico (26).

i) indicaciones sobre las medidas de precaución y de seguridad que han de adoptarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que el medicamento podría presentar para el medio ambiente.

Dentro del capítulo de desarrollo farmacéutico previsto en el *módulo 3* de la documentación que ha de presentarse para obtener la autorización de comercialización de un medicamento, es obligado aportar una justificación de la idoneidad del envase y del sistema de cierre empleado para el almacenamiento, el transporte y la utilización del producto terminado. En muchos casos, el solicitante debe considerar la posible interacción entre el medicamento y el envase.

En relación a las precauciones para la administración de medicamentos, estas vienen reflejadas en la información que se suministra tanto al profesional sanitario, en la ficha técnica del medicamento, como al paciente en el prospecto. No obstante, es necesario considerar que algunos medicamentos,

especialmente algunos de los de ámbito hospitalario, deben ser manipulados y administrados adoptando una serie de precauciones desde el punto de vista de evitar su exposición, dado que por sus efectos pueden ser peligrosos para los trabajadores que los manejan (27).

En relación a las precauciones especiales de eliminación, existen determinados medicamentos para los que se incluyen instrucciones especiales que deben seguirse para la eliminación del envase y de su contenido no utilizado. Tal es el caso de los radiofármacos, generadores de radionucleidos o precursores de radionucleidos.

Para los restantes medicamentos, la recomendación de eliminación que se hace a los pacientes está regulada en España por la circular 1/2011 de la AEMPS (28) y consiste en la inclusión en el prospecto de una frase normalizada que indica lo siguiente:

“Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en el Punto SIGRE de la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.”

j) Resumen del sistema de farmacovigilancia del solicitante

Los requisitos en materia de farmacovigilancia se modificaron en la UE como consecuencia de la adopción de la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (29).

La justificación que publicó la Comisión Europea para reforzar los instrumentos que deberá aportar el solicitante en relación a la farmacovigilancia figura en la memoria justificativa que acompañó a la propuesta de directiva. En ella se señalaba que los medicamentos contribuyen considerablemente a mejorar la salud de los ciudadanos de la UE. El descubrimiento, el desarrollo y el uso

eficaz de los medicamentos mejoran la calidad de vida, reducen el tiempo de hospitalización y salvan vidas. Ahora bien, los medicamentos también pueden tener efectos nocivos y reacciones adversas que representan una carga importante para la salud pública en la Comunidad. Se calcula que el 5 % de todas las hospitalizaciones se deben a reacciones adversas a los medicamentos; el 5 % de todos los pacientes hospitalizados sufren reacciones adversas y estas constituyen la quinta causa más común de muerte en el hospital (30).

Según se establece en el preámbulo de la Directiva 2010/84 (29), las solicitudes de autorización de comercialización deben ir acompañadas de una descripción sucinta del sistema de farmacovigilancia correspondiente, con inclusión obligatoria de una referencia al sitio en el que el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para el medicamento de que se trate se mantiene y está disponible para su inspección por parte de las autoridades competentes. Además, los titulares de una autorización de comercialización deben planificar medidas de farmacovigilancia para cada medicamento individual en el contexto de un sistema de gestión de riesgos. Las medidas deben ser proporcionadas a los riesgos identificados, a los riesgos potenciales y a la necesidad de información adicional sobre dicho medicamento. También debe garantizarse que la autorización de comercialización quede supeditada a toda medida clave incluida en un sistema de gestión de riesgos.

El articulado de la citada directiva exige que el solicitante demuestre que dispone de los servicios de una persona cualificada responsable de farmacovigilancia, el Estado miembro de residencia y los datos de contacto.

Asimismo el solicitante debe presentar una declaración firmada por la que certifique que dispone de los medios necesarios para desempeñar las funciones y asumir las responsabilidades que la normativa exige en materia de farmacovigilancia. Esta persona debe responder ante las autoridades de cualquier Estado miembro de la UE, aunque España exige asimismo la figura de un responsable nacional denominado: “persona de contacto en farmacovigilancia” y cuyas responsabilidades se recogen en el artículo 14 del

Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (31).

k) Resumen de las características del producto (RCP)

El resumen de las características del producto, en España denominado habitualmente ficha técnica, es tal vez el documento público de mayor relevancia sobre el medicamento puesto que recoge la posición acordada por las autoridades competentes como resultado del procedimiento de evaluación del medicamento. Por ello, el contenido del resumen de las características del producto no puede ser cambiado salvo que la autoridad competente que lo hubiera aprobado autorice expresamente su modificación.

El resumen de las características del producto es la base de la información para los profesionales sanitarios y establece cómo debe utilizarse el medicamento de manera segura y efectiva. Además, constituye la fuente para la redacción del texto que contendrá el prospecto.

La Directriz para la correcta redacción del resumen de las características del producto (18) señala que el lenguaje empleado debe ser claro y conciso. Cada sección debe estar escrita para que resulte aplicable a la población principal a la que se destina el medicamento seguida, en caso necesario, de información específica para una determinada población especial, como la pediátrica o la de personas de edad avanzada.

La información contenida en el resumen de las características del producto debe seguir una plantilla determinada y está estructurada en diversas secciones (Figura 9).

1. Nombre del medicamento.
2. Composición cualitativa y cuantitativa.
3. Forma farmacéutica.
4. Datos clínicos.
<ul style="list-style-type: none"> • 4.1 Indicaciones terapéuticas. • 4.2 Posología y forma de administración. • 4.3 Contraindicaciones. • 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. • 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. • 4.6 Embarazo y lactancia. • 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. • 4.8 Reacciones adversas. • 4.9 Sobredosis.
5. Propiedades farmacológicas:
<ul style="list-style-type: none"> • 5.1 Propiedades farmacodinámicas. • 5.2 Propiedades farmacocinéticas. • 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.
6. Datos farmacéuticos:
<ul style="list-style-type: none"> • 6.1 Lista de excipientes. • 6.2 Incompatibilidades. • 6.3 Periodo de validez. • 6.4 Precauciones especiales de conservación. • 6.5 Naturaleza y contenido del envase. • 6.6 Precauciones especiales de eliminación, y «otras manipulaciones», en su caso.

Figura 9. Secciones del resumen de las características del producto. Fuente: Elaborado a partir de la web de la EMA (32).

Puesto que el resumen de las características del producto es un documento en el que las autoridades competentes han participado de manera directa en su redacción, su contenido está muy relacionado con el informe de evaluación, que tiene carácter público y que se halla disponible en el sitio web de las distintas autoridades competentes.

La terminología empleada en la redacción del resumen de las características del producto debe seguir las recomendaciones de normalización. En el caso de términos médicos se debe emplear MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), herramienta desarrollada por ICH que contiene terminología médica normalizada que permite facilitar con vocablos específicos el intercambio de información regulatoria sobre medicamentos en un ámbito internacional (33). El uso de MedDRA ha resultado de gran utilidad en el ámbito del registro o la farmacovigilancia de medicamentos y se sigue animando a las administraciones, profesionales sanitarios e industria para ir ampliando su uso.

En el caso de las formas farmacéuticas o las vías de administración, se debe seguir los términos recomendados por la Farmacopea Europea (34).

Dada la abundante información disponible del medicamento, es esperable que la parte del contenido que resulte de acceso público genere cuestiones acerca de cómo debe incluirse en los textos correspondientes. Es por ello que la AEMPS ha seleccionado las preguntas y respuestas más frecuentes (35), teniendo además en cuenta las sucesivas actualizaciones de la EMA (36).

La información del resumen de las características del producto se puede estructurar en cuatro grandes bloques:

- i) información esencial para el uso del medicamento,
- ii) descripción sobre sus beneficios y riesgos,
- iii) información para casos específicos
- iv) aspectos de índole farmacéutico relacionados con el medicamento.

i) información esencial para el uso del medicamento.

La sección *4.1 Indicaciones terapéuticas* define la patología y la población a la que va destinada el medicamento. La dosis del medicamento, señalada en la sección *4.2 Posología y forma de administración*, se establece para cada indicación y cada sub-población relevante en función de la edad o situación clínica. En este epígrafe, se señala asimismo la frecuencia de administración, duración del tratamiento, ajuste de dosis e influencia de la administración conjunta de alimentos. Finalmente, en esta sección, se indica la forma de administración con las precauciones que, en su caso, deben tomarse para manipular o administrar el medicamento.

También forma parte de la información esencial del medicamento, la sección *4.3 Contraindicaciones*, que define las poblaciones que no deben consumir el medicamento. La sección *4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo* suministra información relativa a las situaciones que deben ser vigiladas antes o durante el tratamiento, los grupos especiales de pacientes que tienen un mayor riesgo de la administración del medicamento, o los

aspectos que los profesionales sanitarios deben advertir a los pacientes con objeto de prevenir una circunstancia adversa tras la administración del medicamento.

ii) descripción sobre sus beneficios y riesgos

Con respecto a la parte referida a la información sobre los beneficios del medicamento, la sección 5.1 *Propiedades farmacodinámicas* resume el mecanismo de acción, los principales resultados de los ensayos clínicos que justifican la autorización de comercialización y algunos aspectos importantes sobre la investigación clínica llevada a cabo con el medicamento. Con frecuencia, este epígrafe permite informar sobre resultados específicos que afectan a determinadas indicaciones o a sub-poblaciones concretas en las que la evidencia existe, pero no se considera suficiente por parte de las autoridades competentes para su incorporación como tal en el epígrafe de indicaciones.

En relación a la seguridad del medicamento la sección 4.8 *Reacciones adversas*, proporciona un resumen de las principales y más frecuentes reacciones adversas del medicamento. Incluye una relación de todas las reacciones adversas estructurada por categorías de frecuencia y siguiendo una clasificación normalizada por órganos.

iii) información para casos específicos

La anterior información se completa con mensajes referidos a casos concretos, por ejemplo a la población pediátrica a la que se hace referencia en diferentes epígrafes del resumen de las características del producto e igualmente en el caso de la administración del medicamento a personas de edad avanzada. También se incluyen detalles de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal, o con enfermedades concomitantes, factores genómicos, en las que se pueda requerir una posología específica, o deban tomarse precauciones especiales de uso o la administración del medicamento no resulte apropiada.

La sección *4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción* señala la existencia de interacciones estudiadas y en las poblaciones en las que se hubieran realizado tales estudios. De igual modo, se recogen en este epígrafe las interacciones del medicamento con alimentos y bebidas. La sintomatología y las medidas a adoptar en caso de sobredosis se incluyen en el epígrafe específico *4.9 sobredosis*.

Otra de las secciones del resumen de características del producto que se refiere a situaciones especiales, se incluye como *4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia* e informa sobre el uso de un determinado medicamento durante el embarazo y si éste puede seguir siendo administrado o debe interrumpirse en el periodo de lactancia. Asimismo, se incluye en este epígrafe si resulta necesario adoptar medidas anticonceptivas, durante o después del tratamiento y los posibles efectos del medicamento sobre la fertilidad masculina y femenina, de acuerdo con los datos que estuvieran disponibles.

La hipersensibilidad a los principios activos y excipientes de los medicamentos constituye otra de las informaciones que contiene el resumen de las características del producto. Además de la composición del medicamento en principios activos, el resumen de las características del producto indica la totalidad de los excipientes, que viene reflejada en la sección *6.1 Lista de excipientes*. Los efectos que los excipientes de riesgo pueden producir en determinadas personas se indican en la sección 2 y 4.4 de acuerdo con unas directrices preestablecidas (37)

Finalmente, el resumen de las características del producto incluye la sección *4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*, que describe si el medicamento influye de manera importante, moderada, pequeña o bien insignificante o nula, sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria peligrosa.

iv) aspectos de índole farmacéutico relacionados con el medicamento

El último bloque de información del resumen de las características del producto contiene aspectos de índole farmacéutico relacionados con el

medicamento, tales como la sección 6.2 *incompatibilidades*, que proporciona información de los estudios de compatibilidad física y química realizados con el medicamento y señala, en consecuencia, si el medicamento puede mezclarse o no con otros; la sección 6.3 *Periodo de validez* informa sobre la fecha de caducidad y , cuando proceda, sobre la validez después de reconstitución; la sección 6.4 *Precauciones especiales de conservación* señala las recomendaciones de conservación, incluyendo la forma de proceder después de la primera apertura o tras la reconstitución.

El resumen de las características del producto es un documento esencial que establece las condiciones técnicas y científicas del medicamento, pero en ocasiones incorpora información de ámbito puramente reglamentario, por ejemplo, cuando se incluye el símbolo del triángulo negro invertido (▼) que identifica a los medicamentos que están sujetos a seguimiento adicional. Con este símbolo se llama la atención a los profesionales sanitarios para que notifiquen las sospechas de reacciones adversas. Se aplica durante 5 años en los casos incluidos en la Figura 10:

<i>Medicamentos que contienen un nuevo principio activo autorizado por primera vez en la UE después del 1 de enero de 2011;</i>
<i>Medicamentos biológicos, como las vacunas o los medicamentos derivados de plasma, autorizados posteriormente al 1 de enero de 2011;</i>
<i>Medicamento a los que se les ha otorgado una autorización de comercialización condicional (la compañía que lo comercializa debe aportar más datos).</i>
<i>Medicamentos aprobados en circunstancias excepcionales (cuando hay razones específicas por las que la compañía que lo comercializa no puede facilitar datos exhaustivos);</i>
<i>Cuando la compañía que comercializa el medicamento debe realizar estudios adicionales con el fin de, por ejemplo, aportar más datos sobre el uso a largo plazo del medicamento o bien obtener más información sobre un efecto adverso observado durante los ensayos clínicos.</i>
<i>El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos puede tomar la decisión de someter a otros medicamentos a un seguimiento adicional (caso a caso)</i>

Figura 10. Medicamentos que deben contener durante 5 años la identificación de medicamentos sujetos al seguimiento adicional. Fuente AEMPS (38).

También se señala en la ficha técnica si el medicamento ha sido aprobado con una autorización condicional, que es una modalidad de aprobación otorgada con insuficiencia de datos que se esperan obtener con posterioridad. En estos casos, la autoridad competente que hubiera otorgado la autorización del medicamento es la encargada de revisar la actualización de la información y modificar, en su caso, el contenido del resumen de las características del producto.

Otro ejemplo de información reglamentaria contenida en la ficha técnica se produce cuando se indica que el medicamento se ha autorizado en circunstancias excepcionales. Esta modalidad de aprobación significa que, debido a la rareza de la enfermedad, por motivos científicos o por razones éticas, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. En estas circunstancias, la autoridad competente revisará anualmente la información nueva del medicamento y, cuando sea necesario, actualizará la información de la ficha técnica.

l) Una maqueta del embalaje exterior y del acondicionamiento primario.

En el caso de los medicamentos, el término *etiquetado* hace referencia a la información contenida a la suma de dos elementos que pueden formar parte de la presentación destinada a la comercialización, el primero, denominado *acondicionamiento primario*, constituye el material de envasado que está en contacto directo con el medicamento y el segundo, denominado *embalaje exterior*, hace referencia al envasado en que se contiene el acondicionamiento primario. En caso de que no exista embalaje exterior, toda la información legalmente prevista para el etiquetado debe entonces figurar en el acondicionamiento primario del medicamento.

El etiquetado también constituye una parte esencial del medicamento, por lo que está sometido a una estricta regulación, de forma que su contenido debe ser expresamente aprobado y su modificación autorizada. Cuando una compañía farmacéutica prepara una solicitud de autorización de un

medicamento debe elaborar una maqueta del embalaje exterior y del acondicionamiento primario que cumpla las directrices comunitarias previstas respecto al contenido de la información y a la legibilidad que se exige en el caso de los medicamentos de uso humano (39).

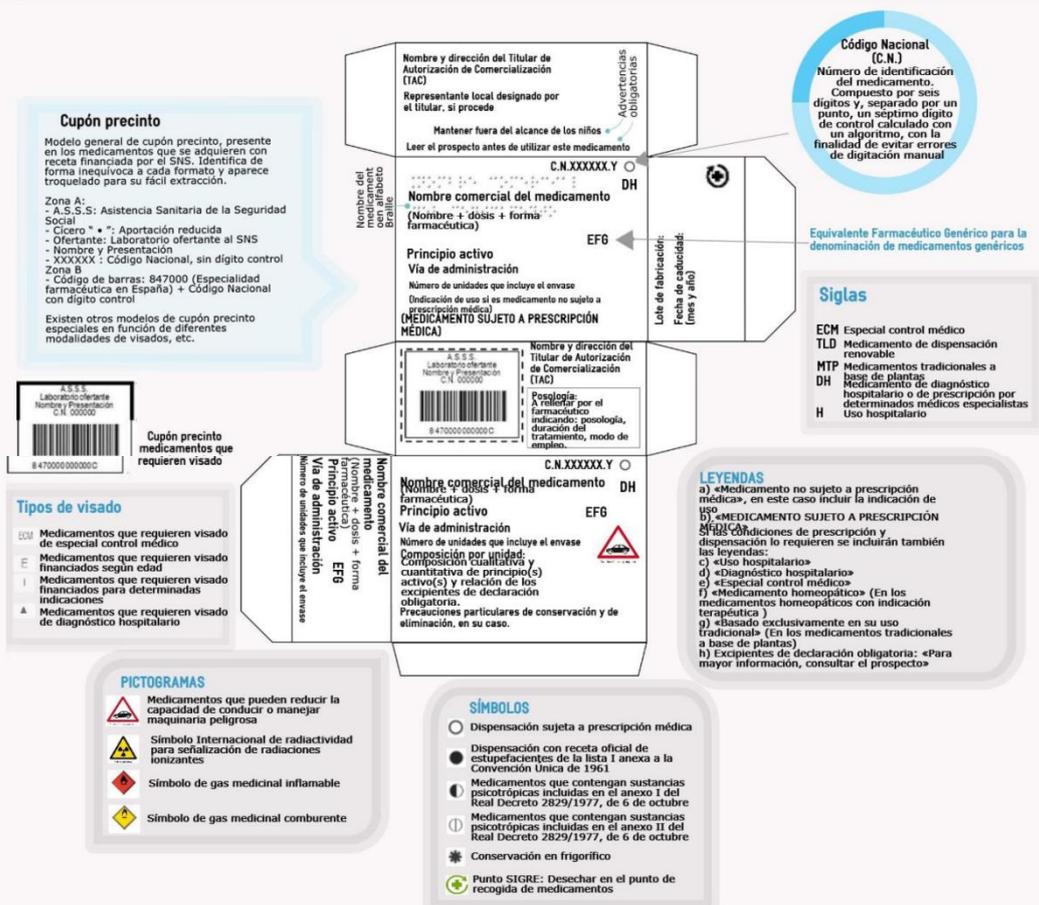
Aunque en el caso de los medicamentos la información es, esencialmente, la misma en toda la UE, los Estados miembros, de conformidad con el artículo 57 de la Directiva 2001/83/CE, pueden exigir determinadas informaciones relativas a i) la identificación del precio del medicamento, ii) las condiciones de reembolso, iii) el régimen jurídico, es decir, las condiciones de prescripción y dispensación del medicamento, y iv) los aspectos relativos a la autenticidad y a la identificación del medicamento. Dado que en el caso de los medicamentos autorizados en toda la Unión no existe más que un único etiquetado autorizado expresado en todas las versiones lingüísticas de las lenguas oficiales de la UE, ha sido necesario identificar estas exigencias de carácter meramente nacional en una directriz que deben cumplir los solicitantes cuando presenten una de estas solicitudes (40). La información relativa a la estos requerimientos queda reunida en el interior de un recuadro azul, denominado *blue box*, que es específico de cada Estado. En el caso de medicamentos destinados a dos o más Estados miembros, el embalaje exterior debe contener entonces dos o más recuadros azules conteniendo, cada uno de ellos, la información obligatoria correspondiente a cada uno de dichos estados.

En el caso de medicamentos autorizados por los Estados miembros, es decir, los que han obtenido la aprobación a través de los procedimientos descentralizados, reconocimiento mutuo o nacional, el contenido esencial del etiquetado es el mismo, sin embargo, la denominación puede diferir entre estados y no se contempla una “blue box” para reunir en una misma zona las características puramente nacionales.

La AEMPS ha elaborado un documento de divulgación ilustrativo de la información contenida en el embalaje exterior como se indica en la Figura 11.

¿Conoce todo lo que le está diciendo su medicamento?

INFORMACIÓN Y SIMBOLOGÍA PRESENTE EN LOS ENVASES DE LOS MEDICAMENTOS



La información contenida en esta infografía se basa en la siguiente legislación disponible en www.aemps.gob.es:

- [Real Decreto Legislativo 1/2015](#), de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- [Real Decreto 1345/2007](#), de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- [Circular 2/2008](#), instrucción sobre excipientes.
- [Circular 1/2004](#), sobre Instrucciones relativas a la optimización del Código Nacional.
- [Preguntas y Respuestas sobre la información a incluir en Ficha Técnica, Etiquetado y Prospecto](#) (Web), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Versión 2.Fecha de actualización: 31 de marzo de 2017

Figura 11. Información y simbología del embalaje exterior de un medicamento en España. Fuente AEMPS (41).

Los aspectos relativos a la autenticidad y a la identificación del medicamento dejarán el actual ámbito competencial de los Estados miembros adquiriendo una dimensión comunitaria cuando resulte de aplicación del Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión, de 2 de octubre de 2015, que completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano (42), que merece un tratamiento específico en el presente trabajo por cuanto puede tener una importante repercusión en la comercialización de los medicamentos.

Respecto al acondicionamiento primario, al igual que para el caso del embalaje exterior, existen directrices que pormenorizan de manera detallada la información que debe contener, admitiendo excepciones en determinados acondicionamientos primarios, cuyo tamaño no permite la inclusión de la totalidad de los requerimientos previstos en la normativa señalados en la parte segunda del anexo III del Real Decreto 1345/2007 (11).

Por otra parte, desde el ámbito hospitalario y por razones de seguridad en el manejo de dosificaciones unitarias, se viene solicitando que la industria farmacéutica fabrique medicamentos con acondicionamientos primarios que permitan, con una mínima manipulación, identificar automáticamente cada una de las dosificaciones unitarias del medicamento, su lote y su caducidad, mediante la inclusión de códigos de barras, bidimensionales o lineales (43). Esta petición, tiene una complicación tecnológica notable y, aunque cada vez más compañías están identificando dosificaciones unitarias con códigos de barras, no es por el momento, ni una práctica generalizada, ni una obligación reglamentaria.

m) Prospecto

En toda solicitud de registro debe figurar una propuesta de prospecto. El prospecto se define conforme al artículo 1.26 de la Directiva 2001/83/CE (4)

como la nota informativa para el usuario, que acompaña al medicamento. Junto al informe de evaluación, el resumen de las características del producto y el etiquetado, el prospecto constituye uno de los elementos que evidencian las condiciones de uso del medicamento. Es por ello que las autoridades competentes en materia de evaluación de medicamentos, lo someten a un exhaustivo escrutinio aprobando el texto que finalmente se incluirá en el envase del medicamento.

En la práctica totalidad de los medicamentos autorizados el prospecto constituye un elemento independiente y sólo sería posible prescindir del mismo si toda la información que debe contener figurara directamente en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario, como señala el artículo 58 de la Directiva 2001/83/CE (4).

El prospecto debe elaborarse de conformidad con el resumen de las características del producto y garantizar legibilidad, claridad y facilidad de utilización. Sin duda, este es uno de los principales retos a la hora de redactar un prospecto puesto que no resulta fácil en determinadas patologías describir en términos no científicos conceptos derivados del resumen de las características del producto que han sido objeto de una meticulosa redacción y que cualquier generalización puede suponer una desviación de lo aprobado.

A la dificultad técnica para redactar un prospecto, debe añadirse lo previsto en la legislación, y en concreto, a la obligación de consultar con grupos diana de pacientes conforme a lo señalado en el artículo 59.3 de la Directiva 2001/83/CE (4). En este sentido, el solicitante de una autorización debe demostrar la validez del texto presentado, sometiendo la propuesta de prospecto a un ensayo con los diferentes tipos de personas que verosíblemente pueden necesitar el medicamento, de manera que sean representativos de la población que va a ser tratada. Tras una fase piloto inicial con pocos pacientes, el redactado del prospecto se va perfeccionando hasta que resulta satisfactorio y comprensible para dos grupos sucesivos de 10 participantes (39).

La estructura del prospecto viene establecida en el artículo 59 de la Directiva 2001/83/CE (4). De forma práctica, los solicitantes de una autorización de un medicamento siguen un formulario que señala el contenido y terminología a emplear en los distintos apartados del prospecto, que viene precedido de unas frases de carácter general comunes a todos los prospectos (Figura 12).

<Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a <tomar><usar> este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su <médico><,><o><farmacéutico><o enfermero>.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.>

- Si experimenta efectos adversos, consulte a su <médico><,><o><farmacéutico><o enfermero>, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

<Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a <tomar><usar> este medicamento, porque contiene información importante para usted.

<Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su <médico><,><o><farmacéutico><o enfermero>.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si necesita consejo o más información, consulte a su farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su <médico><,><o><farmacéutico><o enfermero>, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Debe consultar a un médico si empeora o si no mejora <después de {número de} días>.

Contenido del prospecto

1. Qué es X y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar><usar> X
3. Cómo <tomar><usar> X
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de X
6. Contenido del envase e información adicional

Figura 12. Frases normalizadas en España para los prospectos. Se incluye la estructura del prospecto en las 6 secciones previstas en la normativa (art 59 Directiva 2001/83/CE (4). Fuente: Tomado de la versión 10 de 02/2016 del anexo III del modelo de información de Producto del QRD (35)

En la primera sección, se identifica el medicamento, a través de su denominación, el grupo farmacoterapéutico al que pertenece o bien, el tipo de actividad en términos fácilmente comprensibles para el usuario. A continuación, se señalan las indicaciones terapéuticas.

La información necesaria previa a la toma del medicamento, como las contraindicaciones, precauciones adecuadas de empleo, interacciones y advertencias especiales que el paciente deba conocer, constituyen la segunda sección.

Las instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización del medicamento se describen a continuación, es decir, la posología, el modo y frecuencia de administración, la duración del tratamiento si está es limitada, las medidas que deben tomarse en caso de sobredosis, sus síntomas y el tratamiento de urgencia, la actitud que debe tomarse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis, en algunos medicamentos, el riesgo de síndrome de abstinencia y, finalmente, una recomendación específica de consultar al médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

La quinta sección de información detallada está formada por la descripción de las reacciones adversas descritas con el uso normal del medicamento y, en su caso, las medidas que deban adoptarse.

El prospecto termina con datos referidos al contenido del envase y otra información adicional, señalando la conveniencia de no sobrepasar la fecha de caducidad, de mantener adecuadamente conservado el producto y sin signos visibles de deterioro.

Por último, se señala la composición cualitativa completa en sustancias activas y excipientes, así como la composición cuantitativa en sustancias activas, la forma farmacéutica y el contenido en peso volumen o unidad de toma.

El prospecto constituye un documento actualizado (se indica la fecha de su última revisión) en el que se reflejan las condiciones autorizadas de utilización del medicamento. Por tanto, incluye siempre el nombre y la dirección del titular

de la autorización de comercialización y, en su caso, el nombre de sus representantes designados en los Estados miembros.

Algunos medicamentos, por su novedad, están sujetos a seguimiento adicional durante un periodo de cinco años. Se trata de medicamentos que contienen un nuevo principio activo autorizado por primera vez en la UE, de medicamentos biológicos, de medicamentos que se han autorizado mediante una aprobación condicional, o en circunstancias excepcionales, o que las autoridades competentes han considerado que deben estar sujetos a esta condición de seguimiento especial (44).

De forma análoga a lo señalado para el resumen de las características del producto, la información que se refleja al inicio de un prospecto de un medicamento sujeto a seguimiento adicional (35) es la siguiente:

“▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.”

La dificultad para redactar adecuadamente un prospecto y las posibilidades de mejora en esta materia han sido objeto de dos estudios encargados por la Comisión Europea que han concluido que los textos actuales requieren una mejora para incrementar tanto la comprensión como la legibilidad de los mismos. Se considera, entre otras cuestiones, que el lenguaje empleado es demasiado complejo y que los diseños y la apariencia no resultan amigables de cara al lector, especialmente si es un anciano o el usuario tiene dificultades lectoras. En consecuencia, se propone la redacción de nuevas directrices (porque es más sencillo que modificar la legislación) e implicar más a los pacientes en este tipo de pruebas, que deben ser mejoradas. También se propone incluir en los prospectos de algunos medicamentos una información

clave en texto recuadrado para centrar el interés y el conocimiento del paciente (45, 46).

Desde luego, estas recomendaciones tienen todo el sentido por cuanto mejoran la utilidad de los prospectos. La industria farmacéutica, por su parte, también ha expresado su interés en avanzar en esta materia señalando que dichos informes posiblemente no han explorado completamente las oportunidades que ofrecen las tecnologías de la información, que posiblemente llevará a la sustitución de los prospectos en papel por una versión electrónica de acceso inmediato para los pacientes y con unas potencialidades mucho mayores que las de los actuales prospectos. Parece obvio que el prospecto electrónico podrá soslayar inconvenientes actuales debidos a la falta de espacio físico del prospecto en papel, especialmente en el caso de los prospectos que contienen la misma información en varias lenguas. Los prospectos electrónicos solucionarán muy probablemente las dificultades de acceso de medicamentos destinados a mercados pequeños o a mercados muy especializados, como el ámbito hospitalario, donde la tecnología de la información resulta particularmente útil (47).

Por otra parte, los prospectos electrónicos podrían valerse de una tecnología visual más amigable y eficiente en el suministro de información a los pacientes, en formatos aprobados por las autoridades competentes y accesibles a través de dispositivos móviles, especialmente en pacientes con visión defectuosa o con minusvalía para el despliegado o manipulación del prospecto tal como actualmente se presenta. Tal es el caso de “Medicamento Accesible Plus”, aplicación gratuita desarrollada para Android e iOS que permite la consulta de información actualizada sobre los medicamentos, mediante la captura del código de barras presente en su empaquetado habitual, y de un modo totalmente accesible para garantizar la comprensión de la misma independientemente de la diversidad funcional del usuario (48).

n) Autorización documental del fabricante.

En la solicitud de autorización se exige documentación sobre el fabricante del medicamento procedente del país donde éste radique. Como es natural, la fabricación del medicamento constituye una parte crítica del mismo y únicamente puede ser realizada por una entidad que esté en posesión de la debida autorización. Esta autorización de fabricación es necesaria incluso si el medicamento se fabricara sólo para su exportación. Además, todo el proceso de fabricación deberá cumplir los requisitos de correcta fabricación previstos en la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano (49). Las exigencias de las normas de correcta fabricación afectan a los medicamentos propiamente dichos y también a la fabricación de sus principios activos (50).

La autorización de fabricación se exige tanto para la fabricación completa, como para la parcial que comprenda operaciones de división, de acondicionamiento o de presentación que se realicen en el ámbito industrial.

Cuando los medicamentos se fabrican fuera de la UE la autorización de fabricación, lógicamente, no se puede otorgar a una entidad que no está bajo la jurisdicción comunitaria, por ello la autorización de fabricación se exige en este caso al importador que a efectos normativos se asimila completamente a un fabricante.

En el caso de los medicamentos procedentes de terceros países, cada lote de fabricación debe ser sometido a un análisis cualitativo completo, un análisis cuantitativo de al menos todas las sustancias activas y, además, a todas las pruebas o verificaciones necesarias que se hubieran establecido en la autorización de comercialización para garantizar la calidad del medicamento, según prevé el artículo 51b) de la Directiva 2001/83/CE (4). Esta exigencia puede quedar dispensada en el caso de que la Comunidad hubiese adoptado con el país exportador disposiciones adecuadas que garanticen que el fabricante del medicamento aplica prácticas correctas de fabricación por lo

menos equivalentes a las establecidas por la Comunidad y que se han efectuado en el país exportador los controles antes enumerados.

Este tipo de disposiciones entre la UE y países terceros se denominan *acuerdos de reconocimiento mutuo*. En estos momentos la UE ha establecido Acuerdos de reconocimiento mutuo (ARM) de carácter completo con Australia, Nueva Zelanda y Suiza, y de carácter parcial con Canadá, Israel y Japón. Con Estados Unidos, aunque el periodo de transición finalizó en noviembre 2001, el ARM no es operativo (51).

Se desconoce, por el momento, lo que ocurrirá con el Reino Unido tras el Brexit y si será necesario establecer un ARM y, en caso afirmativo, sus características.

o) Situación del medicamento en otros Estados miembros y designación de medicamento huérfano.

Cuando se trata de evaluar un nuevo medicamento, cualquier autorización de comercialización obtenida en otro Estado miembro o en un tercer país, puede ser de gran relevancia para los evaluadores competentes del medicamento. Además de dichas autorizaciones, se debe incorporar un resumen de los datos de seguridad, incluidos los datos contenidos en los informes periódicos actualizados en materia de seguridad, cuando se disponga de ellos, y las notificaciones de sospechas de reacciones adversas. Igualmente, de conformidad con la Directiva 2001/83/CE (4) deben incluirse los detalles de cualquier decisión de denegación de autorización, tanto en la Unión como en un tercer país, y los motivos de tal decisión.

Aunque la legislación prevé que se informe en la solicitud de la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización, este requisito ha perdido actualmente buena parte de su sentido. Sí lo tenía en la década de 1990 cuando se aprobó la normativa europea sobre procedimientos comunitarios de autorización, puesto que era posible que en varios estados, simultáneamente, estuvieran tramitando la autorización de un mismo medicamento.

Otro de los requisitos sobre la situación administrativa del futuro medicamento se refiere, cuando proceda, a la presentación de la copia de designación del medicamento como medicamento huérfano, de conformidad con lo previsto en el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (52), acompañada de una copia del dictamen correspondiente de la Agencia. Esta exigencia, también ha quedado desfasada puesto que, como es sabido, la designación de medicamento huérfano y la tramitación de la autorización correspondiente no puede realizarse directamente por los Estados miembros, sino que ambos se tramitan, preceptivamente, en la EMA.

p) Resultado de las pruebas farmacéuticas (fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas), preclínicas (toxicológicas y farmacológicas) y clínicas

Una solicitud completa contiene todas las pruebas necesarias para que las autoridades competentes responsables de la evaluación del medicamento queden convencidas de la pertinencia de otorgar una autorización de comercialización.

El anexo I de la Directiva 2001/83/CE (4) detalla las normas y protocolos analíticos farmacotoxicológicos y clínicos relativos a la realización de pruebas de medicamentos. En la primera parte de dicho anexo se señala el contenido de los tres módulos que aglutinan el resultado de estas pruebas.

El *módulo 3* contiene la información química, farmacéutica y biológica. Reúne información sobre el principio activo, los materiales de partida y materias primas, proceso de fabricación, caracterización, control, estándares empleados, material de envasado y de cierre, estabilidad de la sustancia o sustancias activas. Igualmente, en relación al producto terminado, la descripción de la composición, desarrollo farmacéutico, proceso de fabricación, control de excipientes, control de producto terminado, estándares

y materiales de referencia, envase y cierre del producto terminado, así como estabilidad del mismo.

El *módulo 4* contiene la información preclínica. Describe la farmacología, considerando las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto evidenciadas a través de ensayos reconocidos y validados tanto *in vivo* como *in vitro*. Asimismo en este punto se deben investigar las posibles repercusiones farmacodinámicas no deseadas de la sustancia activa en las funciones fisiológicas. Este módulo describe también la farmacocinética, detallando el conjunto de procesos que sufre el principio activo y sus metabolitos en el organismo. Comprende el estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo (biotransformación) y la excreción. Por último, este módulo contiene los aspectos toxicológicos con los correspondientes estudios de toxicidad por dosis única, por dosis continuada, potencial mutagénico, los estudios de carcinogénesis, los estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo y, por último, los estudios de tolerancia local.

El *módulo 5* contiene los informes sobre estudios clínicos. Dichos informes hacen referencia a los estudios biofarmacéuticos (biodisponibilidad y biodisponibilidad comparativa), estudios de farmacocinética sobre materiales de origen humano que se utilizan *in vivo* o *ex vivo* para evaluar las propiedades farmacocinéticas de las sustancias medicamentosas, estudios de farmacocinética en humanos para determinar la velocidad y magnitud de la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del principio activo, con la implicación de los datos obtenidos en el régimen propuesto de dosificación del medicamento, especialmente en el caso de los pacientes de riesgo. Respecto a los estudios de farmacodinámica humana, el solicitante de una autorización deberá aportar la documentación necesaria para demostrar la relación dosis-respuesta y su curso temporal, deberá justificar la posología en las condiciones de administración y, cuando sea posible, el modo de acción.

Finalmente, y posiblemente la parte más crítica de toda la documentación que acompaña a la solicitud de autorización de un medicamento, el *módulo 5*

contiene los informes de estudios clínicos que sustentan la indicación solicitada. La legislación exige que estos estudios clínicos se efectúen en forma de ensayos clínicos controlados siempre que sea posible, aleatorizados según convenga, en comparación con un placebo y un medicamento conocido cuyo valor terapéutico esté bien establecido. Cualquier otro planteamiento que se aparte de lo señalado anteriormente, deberá justificarse.

Dado que la documentación completa correspondiente a las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas puede llegar a ser muy extensa, se conformó el *módulo 2*, que contiene los resúmenes de las tres partes antes citadas. De esta manera, los datos químicos, farmacéuticos, biológicos, los datos no clínicos y los datos clínicos presentados en los *módulos 3,4 y 5* del expediente de autorización de comercialización pueden ser tratados y analizados en sus puntos decisivos. Por supuesto, es obligación del solicitante presentar estos resúmenes lo suficientemente detallados, elaborados y firmados por personas que posean las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias.

4.1.2.1.2. Solicitud original mixta

Denominación de la solicitud del medicamento	Base jurídica		Momento de presentación de la solicitud	Principales características de la solicitud
	Directiva 2001/83/CE	RD 1345/2007		
2 Original mixta	Art. 8.3 y punto 7 de la parte II del Anexo I	Art. 6.5 y punto 7 de la parte II del Anexo I	Cualquiera.	Presenta toda la documentación exigida en la normativa si bien los módulos 4 y/o 5 pueden contener una combinación de estudios no clínicos y/o clínicos realizados por el solicitante y de referencias bibliográficas.

Este tipo de solicitudes se asimilan a las solicitudes originales puesto que el dossier se mantiene completo (*stand alone*) sin referencias a otros expedientes. En este supuesto, la solicitud se orienta a documentar tanto con investigación original como con referencias bibliográficas el expediente de registro. De esta manera, no resulta necesario realizar la totalidad de investigaciones sobre aspectos de seguridad (*módulo 4*) o de eficacia (*módulo 5*) si estuvieran disponibles en la bibliografía reduciendo así la inversión por parte del solicitante. No obstante, como se indica en el punto 7 de la parte II del Anexo I de la Directiva 2001/83/CE (4) y del Real Decreto 1345/2007 (11) que regulan la materia, todos los demás módulos se ajustarán a la estructura descrita en la parte I de dicho Anexo (Figura 13)

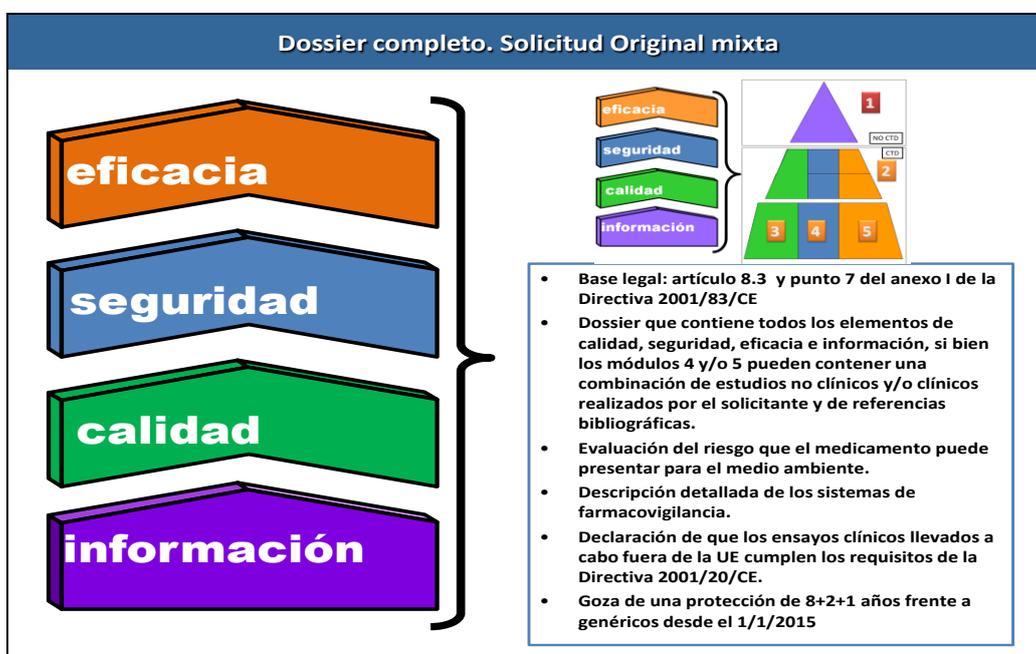


Figura 13. Esquema y principales características de un expediente de registro completo de una solicitud original mixta. Fuente: Elaboración propia.

4.1.2.1.3. Solicitud genérica

Denominación de la solicitud del medicamento	Base jurídica		Momento de presentación de la solicitud	Principales características de la solicitud
	Directiva 2001/83/CE	RD 1345/2007		
3 Genérica	Art. 10.1	Art. 7	A los 8 años de la primera autorización del medicamento de referencia en la UE.	La solicitud consiste en una: i) misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, ii) misma forma farmacéutica, y iii) bioequivalencia demostrada con el medicamento de referencia por estudios adecuados de biodisponibilidad.

Las garantías que ofrece el sistema de registro de medicamentos para los pacientes deben quedar completamente ajenas al tipo de solicitud. En otras palabras, un medicamento original y un medicamento genérico deben haber superado con éxito idéntica evaluación en materia de calidad, seguridad, eficacia e información, aunque la documentación que acompañe cada solicitud del medicamento que finalmente se autorice, no sea la misma.

La solicitud de un medicamento genérico se caracteriza porque una parte de la documentación que avala la seguridad y la eficacia no acompaña propiamente a dicha solicitud sino que se refiere a otra documentación que obra en poder de las autoridades competentes y que constituyó la base para autorizar un medicamento original -puesto que contenía la totalidad de la documentación necesaria- en algún Estado miembro o en la UE.

Por tanto, el primer requisito para poder presentar una solicitud genérica es la existencia previa de un medicamento original que haya o hubiera sido autorizado en la UE para que la referencia de la documentación resulte posible. Este medicamento original recibe el nombre del medicamento de referencia.

El segundo requisito para poder presentar una solicitud genérica es que la autorización del medicamento de referencia se base en una documentación que contenga la totalidad de los elementos que exige la normativa vigente. Se considera que las solicitudes genéricas pueden hacer referencia a la documentación de medicamentos que hubieran sido autorizados de conformidad con lo previsto en los artículos 8.3, 10bis, 10tris o 10quater de la

Directiva 2001/83/CE (4), según interpretación de las Autoridades competentes expresado en el Capítulo I del *Notice to applicants* (12).

Gracias a la posibilidad de complementar la documentación de la solicitud genérica que ofrece la legislación, el evaluador puede tomar una decisión consecuente acerca de la pertinencia de aprobar o denegar la solicitud de autorización de un genérico, puesto que ha de tener en cuenta que la solicitud está compuesta por una parte de documentación propia y por otra de documentación referida (Figura 14).

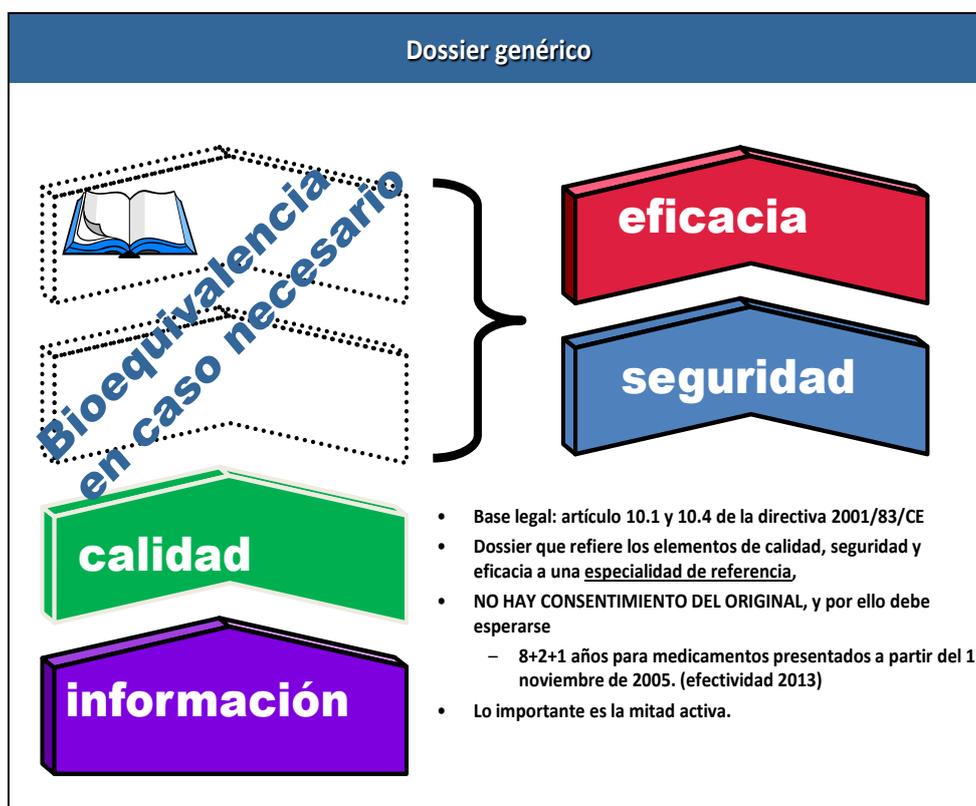


Figura 14. Esquema y principales características de un expediente de registro genérico. Fuente: Elaboración propia.

También en los casos en los que el medicamento original de referencia se hubiera retirado del mercado, la documentación obrante en el seno de las agencias de evaluación debe permitir el mantenimiento de las autorizaciones de genéricos referenciadas o incluso la realización de nuevas referencias.

Igualmente puede ocurrir que la referencia que realiza el solicitante de un medicamento genérico sea para un medicamento que no está autorizado en el

Estado miembro de solicitud, pero sí en otro Estado miembro de la UE. En este caso el medicamento original se denomina medicamento europeo de referencia. Para la evaluación de este tipo de solicitudes, a petición de la autoridad competente del Estado miembro en que se presente la solicitud, la autoridad competente del otro Estado miembro transmitirá en el plazo de un mes una confirmación de que el medicamento de referencia está o ha sido autorizado, junto con la composición completa del medicamento de referencia y, en caso necesario, cualquier otra documentación pertinente. La recomendación del Grupo de Trabajo de los Estados miembros para la Coordinación de los procedimientos de reconocimiento Mutuo y Descentralizado en medicamentos de uso Humano (CMDh) fue muy pragmática para estos casos (53), especialmente si se considera que al principio de la implantación del sistema de evaluación de medicamentos europeo, los medicamentos originales de referencia se habían autorizado por procedimientos puramente nacionales e independientes en cada Estado miembro. En estas circunstancias, el diálogo entre autoridades se consideró fundamental, especialmente para evitar esfuerzos de revisión y envío de documentación de los expedientes nacionales, como los informes de evaluación, muchas veces redactados en el idioma local.

El tercer requisito para poder hacer una referencia a una documentación ajena en el caso de una solicitud genérica, es el tiempo.

Aunque la solicitud de un medicamento genérico se pueda presentar si el medicamento de referencia está o ha sido autorizado desde hace ocho años como mínimo en un Estado miembro o bien en la Comunidad (por aplicación del procedimiento centralizado), el párrafo segundo del artículo 10.1 de la Directiva 2001/83/CE (4), señala que los medicamentos genéricos autorizados con arreglo a la presente disposición no se comercializarán hasta transcurridos diez años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia.

El párrafo cuarto del citado artículo indica que el periodo de diez años a que hace referencia el párrafo segundo, se ampliará hasta un máximo de once años sí, durante los primeros ocho años del periodo de diez años, el titular de

la autorización de comercialización obtiene una autorización para una o varias nuevas indicaciones terapéuticas y, durante la evaluación científica previa a su autorización, se establece que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes.

Desde un punto de vista práctico, el momento para efectuar una solicitud genérica sería nada más finalizar los ocho años de la autorización del medicamento de referencia, y obtener la correspondiente autorización de comercialización, precio y financiación durante los dos años posteriores de manera que, en el momento en el que se cumpla el citado plazo de diez años, el titular de la autorización de comercialización del medicamento genérico esté en disposición de ponerlo en el mercado siempre que no se conculquen los derechos relativos a la protección de la propiedad industrial y comercial, como se comenta en el apartado 4.4.4 de esta memoria.

4.1.2.1.4. Solicitud híbrida

Denominación de la solicitud del medicamento	Base jurídica		Momento de presentación de la solicitud	Principales características de la solicitud
	Directiva 2001/83/CE	RD 1345/2007		
4 "Híbrida" o combinada con datos suplementarios	Art.10.3	Art. 8	A los 8 años de la primera autorización del medicamento de referencia en la UE.	En los casos de solicitudes de medicamentos que no se ajustan a los requisitos de medicamento genérico porque la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad, por diferencias en los principios activos, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia.

En ocasiones el solicitante de una autorización de comercialización de un medicamento no busca comercializar una copia igual al medicamento original de referencia, dado que no es científicamente posible debido a la cinética del medicamento de referencia. En estas circunstancias, las solicitudes deben contener parte de evidencias propias aportadas como nuevos resultados preclínicos y clínicos; y parte de evidencias referidas al medicamento original de referencia (Figura 15).

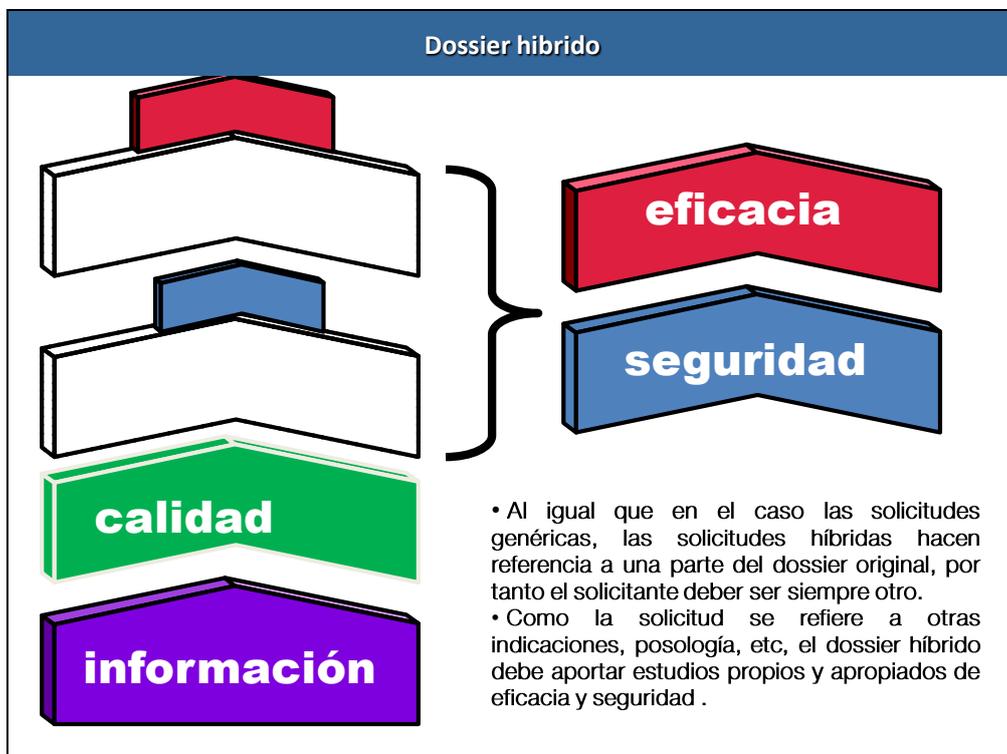


Figura 15. Esquema y principales características de un expediente de registro híbrido. Fuente: Elaboración propia.

Este tipo de solicitud de registro cubre una gama de opciones que pueden diferenciarse significativamente del medicamento original de referencia pues persiguen la aprobación de una nueva dosis, una nueva vía de administración, una nueva forma farmacéutica o nueva indicación terapéutica. Es habitual que en este tipo de expedientes, los ensayos preclínicos y clínicos que se presentan se hubieran realizado *ad hoc* y tras la correspondiente asesoría científica ante alguna Autoridad competente.

El artículo 10.3 de la Directiva 2001/83 considera 3 casos donde estos datos adicionales son necesarios, según se describe en el NTA (12).

- Cuando la definición estricta de medicamento genérico no se cumple.
- Cuando los estudios de biodisponibilidad no pueden ser utilizados para demostrar la bioequivalencia (por ejemplo cuando el nuevo producto es suprabiodisponible, o las cantidades de principio activo que pasan a la sangre son muy escasas porque el producto es de aplicación tópica y/o en cantidades bajas como en el caso de los colirios).
- Cuando la solicitud supone un cambio en la/s sustancia/s activa/s, indicación terapéutica, forma farmacéutica o vía de administración respecto del medicamento de referencia.

En particular cuando la solicitud híbrida supone un cambio en la/s sustancia/s activa/s, por ejemplo mediante una diferente sal, éster, complejo o derivado, se exige evidencia de que la farmacocinética de la parte activa del principio activo no cambia, ni tampoco la farmacodinámica y/o la toxicidad del medicamento, puesto que si cambiara el perfil de eficacia y seguridad, entonces debería ser considerado un nuevo medicamento y presentar una solicitud independiente.

En el caso de una nueva dosis que se administre por la misma vía y se mantenga la forma farmacéutica, medicamentos suprabiodisponibles, medicamentos con concentraciones menores de principio activo por dosis y cuyo rendimiento en sangre es comparable, resultan de aplicación las

directrices de bioequivalencia que se actualizan regularmente en el seno de la EMA (54).

En caso de vías de administración o formas farmacéuticas distintas (en el caso de administración parenteral es necesario distinguir entre intraarterial, intravenosa, subcutánea y otras vías), se requieren datos farmacocinéticos, clínicos y preclínicos.

Finalmente, si la sustancia activa se presenta asociada en diferentes proporciones, posologías o se hubiera modificado la liberación, son necesarios estudios comparativos entre la proporción existente y la propuesta, o el nuevo régimen propuesto, incluyendo estudios de biodisponibilidad.

4.1.2.1.5. Solicitud biosimilar

Denominación de la solicitud del medicamento	Base jurídica		Momento de presentación de la solicitud	Principales características de la solicitud
	Directiva 2001/83/CE	RD 1345/2007		
5 Biosimilar	Art.10.4	Art. 9	A los 8 años de la primera autorización del medicamento de referencia en la UE.	Medicamento biológico similar a un producto biológico de referencia que no cumple la definición de medicamento genéricos debido a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación. La información que habrá de facilitarse no se limitará a los módulos 1, 2 y 3 (datos farmacéuticos, químicos y biológicos), complementada con los datos sobre bioequivalencia y biodisponibilidad. El tipo y la cantidad de datos suplementarios (esto es, datos toxicológicos, datos no clínicos y datos clínicos pertinentes) se determinará en cada caso, conforme a las directrices científicas pertinentes.

El artículo 10.4 de la Directiva 2001/83/CE (4) señala que cuando un medicamento biológico sea similar a un producto biológico de referencia pero no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia, la solicitud de autorización de comercialización deberá aportar los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones.

Si la información exigida en el caso de medicamentos esencialmente similares (genéricos) no permite la demostración de la naturaleza análoga de dos medicamentos biológicos, se hace necesario facilitar datos suplementarios, en particular el perfil toxicológico y clínico.

Debe tenerse en cuenta que estas solicitudes se presentan por un solicitante independiente, una vez concluido el período de protección de datos, por lo que la parte de obtención del biosimilar se habrá desarrollado al margen del medicamento biológico original.

Se da por sentado que la solicitud biosimilar tiene una parte de documentación propia que supone una exhaustiva comparación frente al medicamento biológico original (Figura 16).

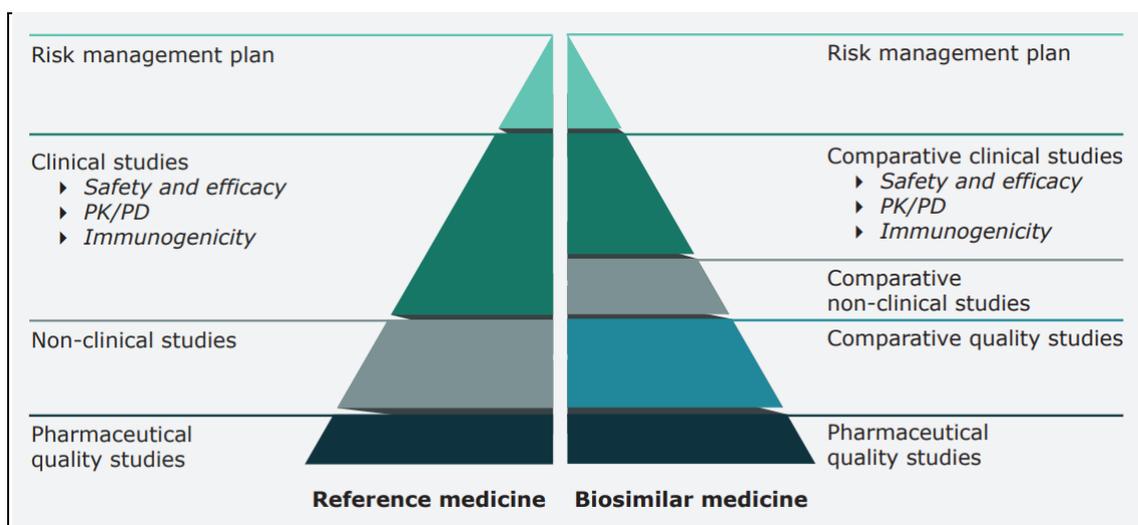


Figura 16. Comparación de la documentación requerida para la autorización de un medicamento biosimilar frente a un medicamento biológico original. Fuente: EMA/Comisión Europea (55).

En el anexo de la Directiva 2001/83/CE (4) se indica que la información que habrá de facilitarse no se limitará a los módulos 1, 2 y 3 (datos farmacéuticos, químicos y biológicos), complementada con los datos sobre bioequivalencia y biodisponibilidad. El tipo y la cantidad de datos suplementarios (esto es, datos toxicológicos, datos no clínicos y datos clínicos pertinentes) se determinará en cada caso, conforme a todas las directrices científicas pertinente. Por tanto el enfoque genérico estándar (demostración de bioequivalencia con un medicamento de referencia mediante estudios de biodisponibilidad apropiados) que es aplicable a la mayoría de los medicamentos de tipo químico, no sería suficiente para demostrar la similitud de productos biológicos/derivados de la biotecnología, debido a su complejidad.

El enfoque del desarrollo y evaluación de un medicamento biosimilar, está basado en un ejercicio de comparabilidad y debe tener en consideración lo indicado en la Figura 17 tal como señala la directriz sobre medicamentos biosimilares (56):

- *La comparabilidad biosimilar se basa en la evaluación del impacto de los cambios que pueden producirse en el proceso de fabricación de un medicamento biológico (como se describe en ICH Q5E).*
- *La validez del enfoque de la comparabilidad para un determinado medicamento biológico depende del estado de la técnica de los métodos analíticos, los procesos de fabricación empleados y la existencia de modelos clínicos para evaluar dicha comparabilidad.*
- *Es más probable que el enfoque biosimilar se aplique con éxito a productos altamente purificados que puedan caracterizarse exhaustivamente (como los biotecnológicos), por el contrario es más difícil de aplicar a otros tipos de medicamentos biológicos, que por su naturaleza son más difíciles de caracterizar, como las sustancias biológicas que se extraen de fuentes biológicas y / o aquellas para las cuales existe escasa experiencia clínica y regulatoria.*
- *El principio activo de un biosimilar debe ser similar, en términos moleculares y biológicos, al principio activo del medicamento de referencia. Por ejemplo, para una sustancia activa que es una proteína, se espera que la secuencia de aminoácidos sea la misma.*
- *La posología y la vía de administración del biosimilar deben ser las mismas que las del medicamento de referencia.*
- *Se deben justificar desviaciones, que no comprometerán la seguridad, del biosimilar frente al producto de referencia en cuanto a dosificación, forma farmacéutica, formulación, excipientes o forma de presentación. Si es necesario, se deben proporcionar datos adicionales.*
- *Los desarrollos orientados a mejorar la eficacia (por ejemplo, la glicooptimización) no son compatibles con el enfoque de biosimilaridad. Sin embargo, las diferencias que podrían tener una ventaja en cuanto a la seguridad (por ejemplo niveles más bajos de impurezas o menor inmunogenicidad) deberían abordarse, aunque estas diferencias podrían no comportar biosimilitud.*
- *La solicitud del biosimilar deberá, con respecto a los datos de calidad, cumplir con todos los requisitos para el módulo 3 como se define en el anexo I de la Directiva 2001/83 / CE, y los requisitos de la Farmacopea Europea y cualquier requisito adicional, procedente del CHMP o de las pautas de ICH.*
- *Se debe demostrar la seguridad y eficacia del biosimilar respecto a su producto de referencia o bien aportar justificación adicional conforme a los requisitos de la Directiva 2001/83/CE. Si no existen directrices apropiadas para hacer el desarrollo, se recomienda a los solicitantes del biosimilar que soliciten asesoramiento científico a autoridades competentes.*
- *Si la biosimilitud se ha demostrado en una indicación, la extrapolación a otras indicaciones del producto de referencia podría ser aceptable con la justificación científica apropiada.*
- *Una vez otorgada la autorización de comercialización al medicamento biosimilar, no existe un requisito reglamentario para seguir manteniendo la biosimilitud contra con el producto de referencia, por ejemplo en el contexto de un cambio en el proceso de fabricación.*
- *En cuanto a las obligaciones de farmacovigilancia, y de conformidad con el Artículo 102 (e) de Directiva 2001/83/CE, los medicamentos biológicos (incluidos los biosimilares) deben ser identificados claramente con objeto de que la sospecha de reacción adversa, se notifique siempre con su marca y número de lote.*

Figura 17. Elementos de comparabilidad entre un medicamento biológico original y un biosimilar. Fuente: Adaptado de *Guideline on similar biological medicinal products* (56)

4.1.2.1.6. Solicitud bibliográfica

Denominación de la solicitud del medicamento	Base jurídica		Momento de presentación de la solicitud	Principales características de la solicitud
	Directiva 2001/83/CE	RD 1345/2007		
6 Bibliográfica (uso médico bien establecido)	Art.10 bis	Art. 10	Cualquiera.	El principio activo del medicamento ha tenido un uso médico bien establecido al menos durante diez años dentro de la Unión Europea y presenta una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad en virtud de las condiciones previstas en el anexo I. Los resultados de los ensayos se sustituirán por una documentación bibliográfico-científica que aporte evidencia científica adecuada.

Las solicitudes de autorización de comercialización pueden basarse en información obtenida de la bibliografía. Estas solicitudes son posibles siempre que sea posible sustituir los resultados de los ensayos clínicos por referencias detalladas de la literatura científica.

Como es natural, esta demostración “esencialmente teórica” puede admitirse si el período durante el que se ha utilizado el principio activo es suficientemente largo, los aspectos cuantitativos del empleo del mismo están bien definidos, el grado de interés científico de su utilización (que se refleja en la bibliografía científica publicada) es suficiente, y existe coherencia en las evaluaciones científicas.

Aunque estas solicitudes se analizan caso a caso, se considera en la normativa que un uso medicinal suficientemente comprobado (o también denominado bien establecido) no podrá ser inferior a diez años, contados a partir de la primera utilización sistemática y documentada del principio activo como medicamento en el seno de la UE.

La documentación presentada por el solicitante deberá ser completamente garantista para las autoridades competentes, no sólo en el ámbito de la calidad sino también en la evaluación de la seguridad y/o de la eficacia. Por ello la documentación deberá incluir o hacer referencia a bibliografía que sea pertinente, tenga en cuenta los estudios previos y posteriores a la comercialización y contenga la literatura científica publicada relativa a la experimentación en forma de estudios epidemiológicos y, en particular, de estudios epidemiológicos comparativos.

Al igual que en el caso de los expedientes originales, en los expedientes bibliográficos se deberán comunicar todos los documentos existentes, tanto favorables como desfavorables.

Este tipo de solicitudes tenían su fundamento en el momento en el que se desarrolló la normativa europea, puesto que debía permitirse que los medicamentos autorizados en un determinado Estado miembro pudieran comercializarse en otro sin tener que iniciar nuevos ensayos clínicos. Se considera que en estos casos la experiencia en el uso y la duración del periodo de comercialización del medicamento justifican la pertinencia de aprobación de las solicitudes únicamente con una documentación bibliográfica. Si existe en la UE un medicamento de referencia, las solicitudes se presentan principalmente con base legal de medicamento genérico, que es una vía mucho más empleada por la industria. Aunque en la EMA no está disponible una clasificación de las solicitudes de registro por su base jurídica, si es posible tener una magnitud de las solicitudes de genéricos frente a las bibliográficas en el caso de las solicitudes tramitadas por procedimiento descentralizado y por procedimiento de reconocimiento mutuo en el EU *Mutual Recognition Index* (57). En una consulta efectuada en julio de 2018, las solicitudes que aparecen en la citada base de datos mantenían una relación 20:1 comparando número de solicitudes de genéricos (27.084) frente a solicitudes bibliográficas (1.333).

Algunos autores han analizado las singularidades de estas solicitudes, y en particular aquellas que han suscitado discrepancias entre los Estados miembros con objeto de encontrar elementos de mejora que permitan a los solicitantes mejorar la calidad de las solicitudes (58).

4.1.2.1.7. Solicitud de nueva combinación

Denominación de la solicitud del medicamento	Base jurídica		Momento de presentación de la solicitud	Principales características de la solicitud
	Directiva 2001/83/CE	RD 1345/2007		
7 Nuevas combinaciones	Art. 10 ter	Art.11	Cualquiera, con documentación completa. A los 8 años de la primera autorización de los medicamentos de la combinación en la UE.	Las solicitudes de medicamentos que contengan asociación de principios activos presentes en la composición de medicamentos autorizados, pero que no hayan sido combinadas todavía con fines terapéuticos, deberán aportar los resultados de los ensayos preclínicos y/o clínicos relativos a la nueva asociación, sin necesidad de facilitar la documentación relativa a cada principio activo individual, salvo que algunos de los medicamentos autorizados estuviera protegidos por protección de datos, en cuyo caso se debería aportar documentación completa o esperar al final de la protección de datos.

En el caso de solicitudes de autorización de comercialización que se formulen con principios activos utilizados en la composición de medicamentos autorizados pero no utilizados en combinación con fines terapéuticos, la regulación exige la realización o la presentación de nuevos ensayos preclínicos o de nuevos ensayos clínicos relacionados con esa combinación, pero no es necesario proporcionar referencias científicas relativas a cada sustancia activa individual.

Este tipo de solicitudes, que se denominan “combinaciones a dosis fijas” comportan la autorización de comercialización de una forma de administración que reúne los principios activos en un solo medicamento. Es importante distinguir estas solicitudes de otras, que podrían denominarse “envases de combinación” (*combination pack*), que se comercializan para facilitar la administración del tratamiento o por motivos meramente comerciales y se presentan, en un mismo envase de venta, como una combinación de distintos medicamentos, cada uno con sus correspondientes formas farmacéuticas.

Las solicitudes de combinaciones a dosis fijas con arreglo al artículo 10 ter están supeditadas al hecho de que principios activos formaran parte de la composición de medicamento que hubieran sido objeto de una autorización de comercialización en el EEE a través de un procedimiento nacional o comunitario, aunque no se encuentren comercializados en el mismo Estado miembro.

Aunque es posible referir la documentación en la que se basó la autorización de los componentes individuales a los respectivos dosieres de solicitud de autorización, la normativa exige que se presente un expediente completo que contenga toda la información de los módulos 1 a 5 en relación con la combinación fija. El desarrollo clínico de la combinación debe considerar la dosis propuesta de cada sustancia activa con una adecuada justificación científica y relevancia clínica. De igual modo, el perfil de seguridad de la combinación debe ser específicamente estudiado.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) actualizó la guía sobre desarrollo clínico para medicamentos de combinación fija (59).

La guía recopila la evidencia necesaria para respaldar la autorización de medicamentos que contienen dos o más sustancias activas en un solo producto farmacéutico, señalando que las combinaciones de medicamentos se administran en una serie de escenarios para mejorar la respuesta clínica de los pacientes. La guía señala las potenciales ventajas de las combinaciones de medicamentos en comparación con el tratamiento en monoterapia en los casos en los que la combinación: i) mejore la respuesta cuando la de la monoterapia sea inadecuada, o ii) tenga un mayor efecto global y/o iii) resulte más efectiva; igualmente cuando iv) la combinación mejore la seguridad debido a que una sustancia activa contrarresta los efectos adversos de otra o v) se combinen dosis que serían subterapéuticas si se usaran en monoterapia.

Las combinaciones a dosis fija ofrecen la posibilidad de simplificar la administración cuando la administración separada de los medicamentos ya se considera una práctica terapéutica consolidada, pero también pueden orientarse al desarrollo ex novo de una combinación a dosis fijas para cubrir una necesidad terapéutica determinada.

4.1.2.1.8. Solicitud con consentimiento informado.

Denominación de la solicitud del medicamento		Base jurídica		Momento de presentación de la solicitud	Principales características de la solicitud
		Directiva 2001/83/CE	RD 1345/2007		
8	Consentimiento informado	Art. 10 quater	Art. 12	Cualquiera	Un solicitante podrá hacer uso de la documentación que obre en un expediente de otro solicitante o titular de la autorización de comercialización que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica. Estos expedientes deberán ser iguales en todos los aspectos farmacéuticos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y diseño del etiquetado del medicamento.

Cada solicitud de registro debe contener la información apropiada para que las autoridades competentes puedan otorgar la correspondiente autorización de comercialización.

Como se ha indicado, esta información puede ser original (obtenida gracias a la investigación promovida por el propio solicitante o por acuerdo con terceros), bibliográfica, híbrida (parte original y parte bibliográfica) o referida. Un ejemplo de información referida es el caso de los medicamentos genéricos y la referencia sólo puede realizarse, como se ha indicado, una vez pasados el periodo de protección de datos de registro (8+2+1 años). Otro ejemplo de información referida es la solicitud prevista en el artículo 10 quater de la Directiva 2001/83/CE a través de solicitudes denominadas de "consentimiento informado".

El consentimiento informado supone, de facto, un duplicado de la solicitud presentada para un medicamento original en la que consta por escrito que la documentación que avala la autorización se corresponde íntegramente con la que ha obtenido la autorización el medicamento original a la que hace referencia. Por ello, estas solicitudes están vinculadas al expediente original, de manera que, según se indica en el NTA (12) no sería posible utilizar el Artículo 10quater como base jurídica para una solicitud que tuviera una documentación propia en materia de calidad (módulo 3) haciendo referencia solamente a la documentación del medicamento autorizado en lo relativo a eficacia y seguridad (módulos 4 y 5). En estos casos, el fundamento jurídico de la solicitud sería el artículo 8 (4) de la citada directiva (Figura 18).

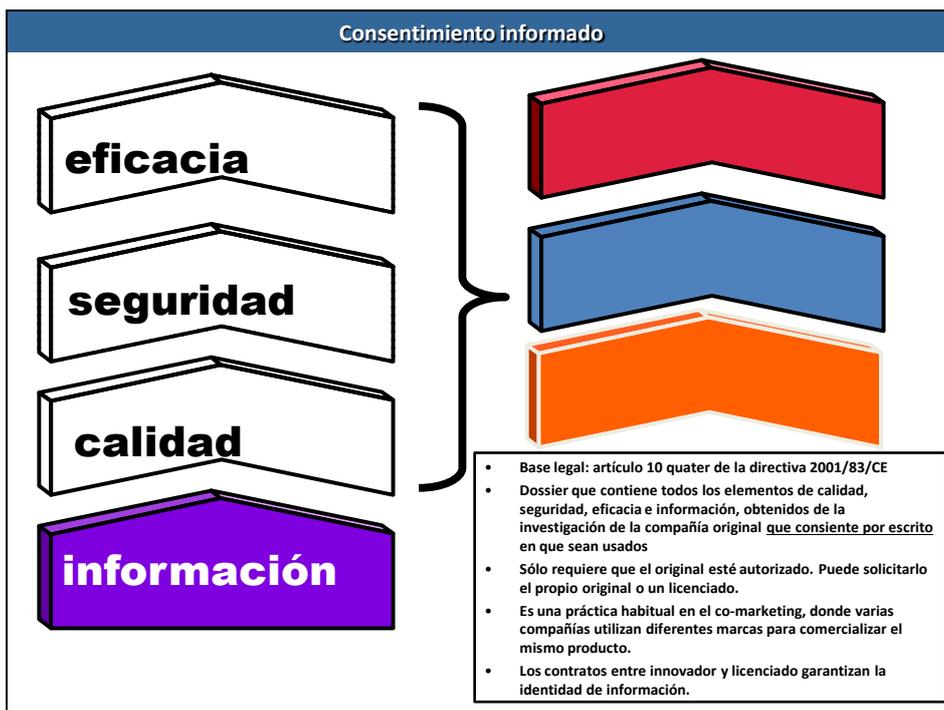


Figura 18. Esquema y principales características de un expediente de registro basado en un consentimiento. Fuente: Elaboración propia.

De igual modo, una solicitud de consentimiento informado no puede abarcar más presentaciones o indicaciones que el medicamento con respecto al cual se otorga el consentimiento y requiere la existencia de una autorización de comercialización válida de la que se obtiene el consentimiento. Además, debe seguir la misma vía de tramitación y comercialización efectiva que hubiera seguido el titular de la autorización de comercialización del medicamento del que obtiene el consentimiento.

El solicitante debe demostrar, mediante una carta autenticada, que el titular de la autorización de comercialización del producto de referencia ha consentido que el dossier de ese producto se utilice para el propósito de evaluar la solicitud, permitiendo el acceso a los módulos 2, 3, 4, 5 del expediente inicial y cualquier documentación posterior presentada.

Si el dossier del medicamento autorizado incluye un ASMF (*Active substance master file*), se debe presentar una nueva carta de acceso, incluida en el módulo 1 de la solicitud de consentimiento informado.

En España, las solicitudes de consentimiento informado se pueden hacer también con solicitudes que se tramiten en paralelo, es decir, sin tener que esperar a efectuar la solicitud una vez concedida la autorización del primer medicamento, según señala el artículo 12.2 del RD 1345/2007 (11).

2. El solicitante de un expediente en trámite podrá así mismo, consentir a otro solicitante la presentación de otra solicitud basada en idéntica documentación farmacéutica, preclínica y clínica, acompañando en el segundo expediente certificación por ambas partes de esta autorización y de la exactitud de ambas documentaciones en todos los aspectos farmacéuticos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y diseño del etiquetado del medicamento.

La existencia de este tipo de solicitudes obedece a lo que se denominó flexibilidad empresarial (60) en una decisión de las autoridades competentes para permitir que determinadas compañías, especialmente pequeñas y medianas empresas, pudieran ser destinatarias de acuerdos o intercambios de licencias para comercializar un mismo medicamento. Este tipo de solicitudes de consentimiento informado permiten materializar estos acuerdos.

4.1.2.2. Los procedimientos de autorización.

Los distintos procedimientos de autorización de medicamentos en el Espacio Económico Europeo o, en su defecto, en un Estado miembro, se muestran en la Figura 19.

<p>➤ Procedimiento para obtener una autorización en toda la UE o en varios Estados miembros.</p>	<p>Solicitud única en la EMA para obtener una sola autorización válida en toda la UE</p>	<p>Medicamento no autorizado en la UE con antelación. Obligatorio para determinadas categorías de medicamentos</p>	<p>1. Procedimiento centralizado (PC).</p>
	<p>Solicitudes esencialmente iguales para obtener autorizaciones válidas en los Estados miembros implicados en el procedimiento.</p>	<p>Medicamento no autorizado en la UE con antelación</p>	<p>2. Procedimiento descentralizado (PDC)</p>
		<p>Solicitud referida a un medicamento ya autorizado en un Estado Miembro</p>	<p>3. Procedimiento de Reconocimiento Mutuo (PRM)</p>
<p>➤ Procedimiento para obtener una autorización un solo Estado miembro.</p>			<p>4. Procedimiento Nacional (PN)</p>

Figura 19. Procedimientos de registro para un medicamento en elEEE. Fuente: Elaboración propia.

El procedimiento centralizado tiene su origen en el Reglamento 2309/93 del Consejo, de 22 de junio 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 (61). Este Reglamento establecía que, a partir del 1 de enero de 1995, sería de aplicación un nuevo concepto para la autorización de medicamentos en la UE, tras la experiencia adquirida en aplicación del entonces denominado procedimiento de concertación, instaurado por la Directiva del Consejo, de 22 de diciembre de 1986, por la

que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología (62).

La justificación del procedimiento centralizado viene de la necesidad de adoptar una decisión única para los medicamentos tecnológicamente avanzados, en particular para los obtenidos por biotecnología. La existencia de un procedimiento centralizado permitía, además, que fuera también empleado para la autorización de medicamentos que contuvieran sustancias activas nuevas. El procedimiento centralizado debía, en definitiva, ser rápido y garantizar una estrecha cooperación entre la Comisión y los Estados miembros a través de una evaluación científica única del mayor nivel posible de calidad, seguridad y eficacia en una sede también única, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Además, la participación de todos los Estados miembros en un Comité responsable de la evaluación de los medicamentos, permitía dirimir las diferencias que pudieran producirse en la evaluación de medicamentos por otros procedimientos comunitarios. De modo similar, la existencia de la agencia, permitía coordinar las actividades de los Estados miembros en el ámbito del control de las reacciones adversas de los medicamentos, instaurando de este modo un sistema de farmacovigilancia que modificaba la concepción puramente nacional, que pasaría a ser europeo.

La adopción del Reglamento supuso un verdadero hito en la normativa farmacéutica comunitaria. Se adoptó conforme al entonces artículo 235 del Tratado, que exigía unanimidad en los Estados miembros. La generosidad y afán de colaboración mostrado por los Estados miembros se concretó en la cesión de una parte de su soberanía en la evaluación de nuevos medicamentos en favor de la Comunidad. Por supuesto, con las lógicas cautelas, puesto que el artículo 71 del citado Reglamento obligaba a la Comisión a publicar un informe general sobre la experiencia adquirida en la aplicación de los nuevos procedimientos establecidos en dicho Reglamento. A la luz del informe de la Comisión sobre la experiencia adquirida se puso de manifiesto la necesidad de mejorar los procedimientos de autorización de

comercialización de los medicamentos en la comunidad y de modificar determinados aspectos administrativos de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos que, a partir de entonces, cambiaría de denominación para llamarse simplemente: *Agencia Europea de Medicamentos* (EMA). Para ello, se adoptó el Reglamento (CE) N° 726/2004 (3).

Esencialmente, el procedimiento centralizado para la autorización de medicamentos en la UE aúna las capacidades técnicas para la evaluación compleja de medicamentos, a fin de mantener un alto nivel de evaluación científica para los medicamentos de alta tecnología y, en particular, para los derivados de la biotecnología. Se pretende con ello, preservar la confianza de los pacientes y de los profesionales, especialmente en el ámbito de determinadas terapias, más modernas, como la terapia génica y terapias celulares asociadas.

En definitiva, el procedimiento centralizado se justifica, por una parte, por la necesidad de disponer de expertos capaces de adoptar dictámenes en el caso de medicamentos “complejos”, y por otra, por la conveniencia de que un número relevante de medicamentos de uso humano se sometan a un procedimiento de evaluación obligatorio en la UE. Se trata de los medicamentos huérfanos y de medicamentos que contengan una sustancia activa totalmente nueva, es decir, que aún no hubiera sido autorizada en la comunidad y cuya indicación terapéutica fuera el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, el cáncer, los trastornos neurodegenerativos, la diabetes, las enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes o las enfermedades víricas.

Aunque el procedimiento centralizado es opcional para los medicamentos que, sin pertenecer a las categorías antes mencionadas, suponen una innovación terapéutica, la experiencia ha demostrado que las compañías farmacéuticas innovadoras prefieren el procedimiento centralizado para tramitar sus solicitudes de autorización de nuevos medicamentos. Si bien es cierto, que el procedimiento descentralizado puede ofrecer una mayor flexibilidad para determinadas compañías, especialmente las de tamaño pequeño o medio, la mayoría de innovaciones terapéuticas son tramitadas y autorizadas por

procedimiento centralizado. Según los datos del *MRI Product Index* durante 2017 únicamente aparece un medicamento autorizado con el estatus de nueva sustancia activa, mientras que los datos de la memoria de la EMA referidos al procedimiento centralizado, los medicamentos con una sustancia activa nueva con dictamen favorable, se elevan a 35 (57).

El procedimiento centralizado permite, asimismo, la autorización de medicamentos genéricos cuyos medicamentos originales de referencia hubieran sido autorizados en la UE por cualquier otro procedimiento comunitario, siempre que dicha autorización no ponga en peligro la armonización del medicamento de referencia, ni los resultados de su evaluación, cautela lógica en una legislación farmacéutica que pretende una decisión única en la UE indistintamente del procedimiento elegido.

Además, el procedimiento centralizado admite la tramitación de solicitudes de medicamentos que, aunque no sean propiamente innovadores, aporten un beneficio a la sociedad o a los pacientes si se autorizan en el ámbito comunitario por ejemplo la asociación de pioglitazona y metformina en el ámbito de los medicamentos de prescripción (63).

Formalmente, el procedimiento centralizado puede ser utilizado para determinados medicamentos cuya dispensación no está sujeta a prescripción médica. Se han formalizado pocas solicitudes de medicamentos dispensables sin receta y con poco éxito. Una de ellas para *sildenafil* para el tratamiento de la disfunción eréctil, que fue retirada en noviembre de 2008 por el solicitante tras las objeciones del CHMP que señalaban que en caso de que fuera autorizado el medicamento sin receta podría producirse un potencial retraso en el diagnóstico de la enfermedad subyacente, señalando la dificultad del tratamiento que implicaba el suministro de información compleja sobre el producto y el potencial de uso indebido del medicamento. Igualmente ocurrió con una solicitud de 2011 para *sumatriptan* para aliviar los ataques de migraña en personas previamente diagnosticadas, la preocupación de las Autoridades competentes en este caso se fundaba en el uso indebido, el uso excesivo, el riesgo de diagnóstico erróneo de migraña y la falta de seguimiento cuando se comercializara sin receta médica. (64)

Un importante aspecto en los procedimientos de autorización comunitarios radica en que la evaluación es equiparable. Sea cual fuere el procedimiento finalmente elegido, resultan de aplicación los criterios de calidad, seguridad y eficacia, previstos en la Directiva 2001/83/CE (4). En realidad, el Reglamento (CE) N° 726/2004 (3), que regula el procedimiento centralizado, refiere a la citada directiva en aspectos relativos a la evaluación y documentación.

Al igual que ocurre con el procedimiento centralizado, el procedimiento de reconocimiento y el procedimiento descentralizado pretenden que no existan discrepancias entre los Estados miembros en el ámbito de la autorización de comercialización del medicamento con el fin de facilitar el acceso a un mercado único. Por lo tanto, respectivamente, la autorización o la evaluación en un Estado miembro (el denominado Estado miembro de referencia) debe, en principio, ser reconocida por las Autoridades competentes de los Estados miembros concernidos, a menos que existan motivos que comporten que la autorización del medicamento en cuestión pueda suponer un riesgo potencialmente grave para la salud pública. Estos motivos deben especificarse y estar plenamente justificados para garantizar que no actúen como obstáculo indirecto y artificial a la libre circulación de mercancías dentro del EEE tal como se señala en el capítulo 1 del NTA (12).

Los procedimientos comunitarios se complementan entre sí. Aunque en algunos casos existe opcionalidad por parte del solicitante de una autorización de comercialización para optar entre uno y otro, la distribución de solicitudes está bien definida. Por ejemplo, no se pueden tramitar por procedimiento de reconocimiento mutuo ni por procedimiento descentralizado i) solicitudes de medicamentos que, obligatoriamente, deben tramitarse por procedimiento centralizado conforme al anexo del Reglamento (CE) N° 726/2004 (3), ii) segundas vueltas de procedimientos centralizados fallidos, salvo que el nuevo expediente contenga nuevos datos basados en nuevos estudios preclínicos y en pruebas y ensayos clínicos, de manera que la solicitud pueda considerarse basada en un nuevo dossier, iii) medicamentos que aunque hubieran sido autorizados en su momento incorporen ahora extensiones o variaciones que comporten procedimientos biotecnológicos.

La coherencia en la decisión única del procedimiento centralizado, encuentra su equivalente en el caso del procedimiento descentralizado o en el procedimiento de reconocimiento mutuo donde los Estados miembros afectados deben reconocer la evaluación realizada o la autorización otorgada. En excepcionales circunstancias, cuando un Estado miembro interesado considere que existen motivos para que la autorización del medicamento pueda suponer un riesgo potencial grave para la salud pública, el Estado miembro debe escalar el asunto para alcanzar un acuerdo entre los Estados miembros afectados primero y entre todos, si no hubiera acuerdo, sometiendo el asunto a un arbitraje del CHMP.

Como tanto en el procedimiento de reconocimiento mutuo como en el procedimiento descentralizado pueden estar afectados únicamente ciertos Estados miembros, en caso de que el motivo de desacuerdo entre ellos se hubiera resuelto en las fases de participación de todos, con la intervención del Grupo de coordinación (CMDh), no procedería plantear de nuevo la misma cuestión en caso de segundas y ulteriores vueltas del procedimiento debidas a la presentación de las solicitudes a nuevos Estados miembros, salvo por razones justificadas. Si la discrepancia se hubiera tenido que resolver en el siguiente paso, con el arbitraje del CHMP, entonces no cabría plantearse nuevamente la cuestión en ningún procedimiento posterior.

4.1.2.2.1. Procedimiento Centralizado

El procedimiento centralizado cuenta con el denominado Comité de medicamentos de uso humano/ *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), responsable en exclusiva de la preparación de los dictámenes de la EMA. Dictámenes, que tienen un carácter científico y no político y, por consiguiente, deben ser refrendados mediante una Decisión de la Comisión Europea, que se publica en el diario oficial de la UE.

La composición del CHMP está diseñada para que su función cumpla, desde el punto de vista científico y técnico, con todas las exigencias y para que también estén adecuadamente contemplados los aspectos de

representatividad de los Estados miembros, de manera que los dictámenes del Comité puedan ser seguidos en toda la UE.

El Comité está formado por un Presidente; dos miembros, uno titular y otro suplente por parte de cada uno de los actuales 28 Estados miembros de la UE; un miembro titular y uno suplente designados por Islandia y por Noruega junto a un máximo de cinco miembros cooptados, elegidos entre los expertos nominados por los Estados miembros y la EMA para proporcionar conocimiento en algunas áreas científicas en las que fuera necesario.

El papel del CHMP es crucial en el procedimiento de autorización de medicamentos en la UE. En el caso del procedimiento centralizado, el CHMP es el comité responsable: i) de llevar a cabo el informe inicial que determinará la autorización del medicamento en toda la UE ii) de la evaluación de las modificaciones y extensiones de línea de una autorización de comercialización otorgada con anterioridad y iii) de recomendar cambios en las condiciones de autorización del medicamento, su suspensión o su retirada a partir de los informes emitidos por el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia/ *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).

El procedimiento centralizado de autorización de medicamentos en la UE, se complementa con otros dos procedimientos europeos (reconocimiento mutuo y descentralizado) cuya decisión de autorización debe ser adoptada por los Estados miembros mediante un acuerdo. En caso de que no se alcance una posición armonizada entre dichos Estados miembros, corresponde al CHMP evaluar los aspectos de controversia que le hayan sido referidos y adoptar una decisión que será vinculante para todos los Estados miembros concernidos o implicados en dicho procedimiento. Por otra parte, el CHMP y sus grupos de trabajo contribuyen al proceso de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos por parte de las compañías farmacéuticas, a través de la denominada *asesoría científica*. También aprueba directrices científicas sobre diferentes categorías de medicamentos y coopera con otras entidades internacionales para la armonización de los requisitos en el ámbito global de la autorización de medicamentos. Los pasos que se suceden en el procedimiento centralizado se esquematizan en la Figura 20:

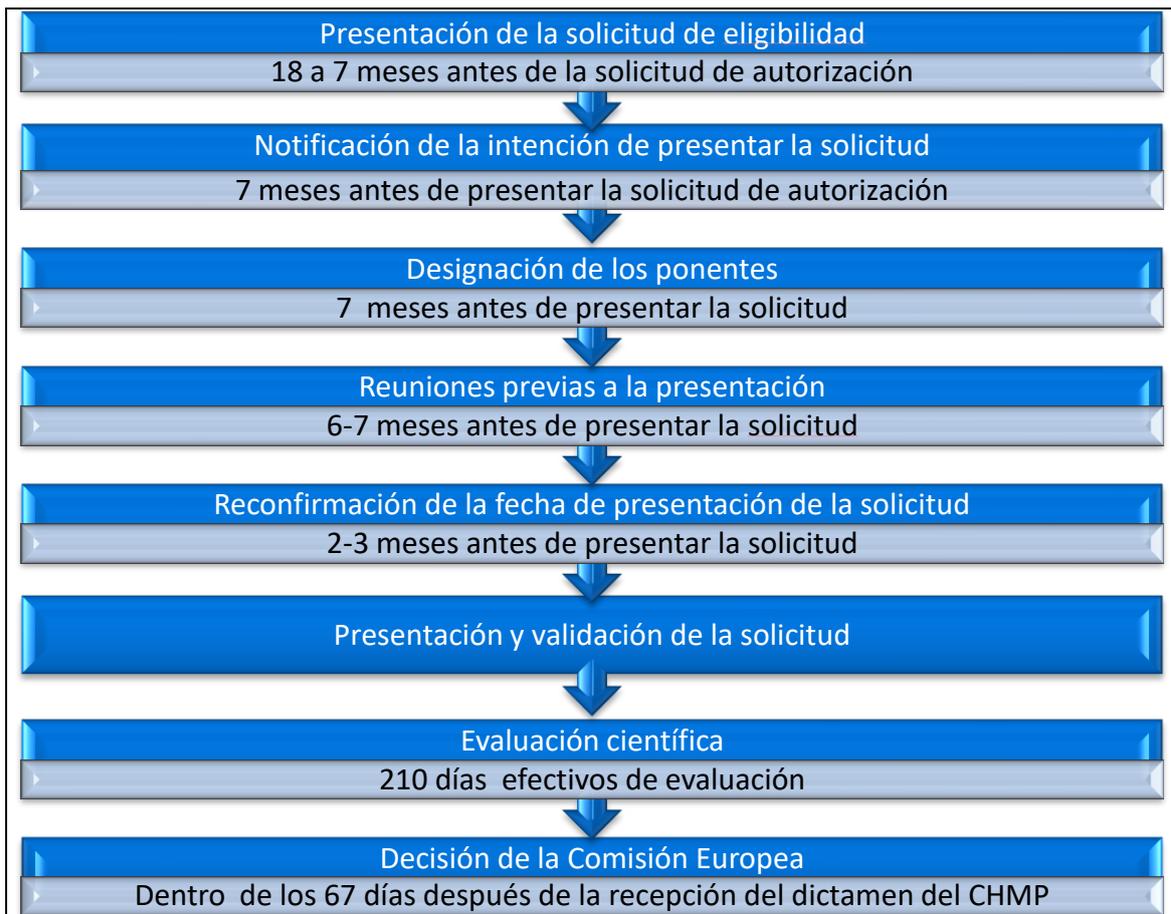


Figura 20. Principales pasos del Procedimiento centralizado. Fuente: Elaborado a partir de la web de la EMA (65).

Solicitud de elegibilidad. La solicitud de un nuevo medicamento para que se tramite por procedimiento centralizado debe cumplir con lo previsto en la legislación aplicable, en particular con lo señalado en el anexo del Reglamento (CE) N° 726/2004 (3) en el que se establece que el procedimiento centralizado:

- será obligatorio para los medicamentos:
 - i) desarrollados por medio de procedimientos biotecnológicos que emplean tecnología del ADN recombinante, expresión controlada de codificación de genes o métodos de hibridoma y de anticuerpo monoclonal,
 - ii) los medicamentos de terapia avanzada,
 - iii) los medicamentos que contengan una sustancia activa nueva que, en la fecha de entrada en vigor del referido Reglamento, no estuviera autorizada en la Comunidad y cuya indicación

- terapéutica fuera el tratamiento de alguna de las enfermedades siguientes: síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, trastornos neurodegenerativos, diabetes, enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes, enfermedades víricas
- iv) los medicamentos huérfanos.
 - será opcional para las siguientes categorías de medicamentos:
 - Los medicamentos que contengan una sustancia activa que en la fecha de entrada en vigor del Reglamento (CE) N° 726/2004 (3) (a estos efectos el 20 de noviembre de 2005) no hubiera sido autorizada en la Comunidad.
 - Los medicamentos que constituya una innovación significativa desde el punto de vista terapéutico, científico o técnico, o que la concesión de una autorización presenta para los pacientes (o para la salud animal) un interés de ámbito comunitario.
 - Los medicamentos genéricos de un medicamento de referencia autorizado por procedimiento centralizado.
 - Los medicamentos que se presentan como solicitudes duplicadas, o los que disponen de un consentimiento informado del titular de la autorización de comercialización.
 - Los medicamentos que tengan un uso pediátrico que permita su tramitación por procedimiento centralizado conforme a los artículos 28, 29 y 31 del Reglamento (CE) NO 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) no 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004 (66).

En estos casos, la elección de un medicamento para su evaluación a través del procedimiento centralizado debe ser solicitada por la compañía desde los 18 hasta los 7 meses anteriores a la efectiva presentación de la solicitud.

Notificación de la intención de presentar una solicitud. El solicitante debe informar a la EMA sobre la fecha de presentación efectiva de la solicitud. Es

importante la planificación en las solicitudes, especialmente en el caso de dosieres completos, puesto que la agencia debe encajarlas en su plan de trabajo. Al menos con siete meses de antelación debe realizarse la notificación de la intención de presentar una solicitud.

Elección de ponente y co-ponente. El ponente y el co-ponente son elegidos de entre los miembros del CHMP titulares o suplentes. La selección de cualquier ponente o co-ponente se realiza por parte del CHMP con criterios objetivos y busca que los evaluadores tengan la especificidad de conocimientos según la materia a evaluar. El solicitante, futuro titular de la autorización de comercialización, tiene la posibilidad de sugerir a ponente y co-ponente, pero la decisión es del CHMP.

Reuniones previas a la presentación de la solicitud. Este tipo de reuniones son imprescindibles para que el solicitante tenga una clara perspectiva de los aspectos científicos, legales y reglamentarios que se aplicarán durante la validación y tramitación del expediente de solicitud. Aunque inicialmente este tipo de reuniones se consideraban de especial ayuda para PYMES, la experiencia demuestra que este tipo de reuniones son también útiles es para compañías que tienen experiencia en la presentación de solicitudes por procedimiento centralizado, debido a la constante evolución de los aspectos reglamentarios. Durante las reuniones previas se repasan las partes fundamentales del dossier de solicitud.

- En el ámbito de la calidad se tratan los principales puntos relativos a la sustancia activa, los materiales de partida, las líneas celulares y la estrategia de bancos celulares, los métodos de purificación, los elementos de la calidad por diseño, los ensayos de liberación, los datos puente en caso de diferencias en las formulaciones o diferentes lugares de fabricación, etc.
- Igualmente, se revisan los aspectos no clínicos del futuro dossier y la evaluación sobre el riesgo para el medio ambiente del medicamento.
- En la parte correspondiente a los aspectos clínicos, se tratan detalles del desarrollo clínico, los países implicados y el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica y el plan de desarrollo pediátrico

- En el caso de los medicamentos huérfanos, se trata acerca de su designación y de la posible exclusividad comercial que se deriva de su autorización.
- La farmacovigilancia ocupa también una parte relevante en las reuniones preparatorias en donde las compañías describen su sistema de farmacovigilancia, plan de gestión de riesgos, se trata de la actualización de datos en EudraVigilance y de las inspecciones en este campo.
- Los aspectos procedimentales también ocupan una parte en estas reuniones preparatorias siendo relevantes aspectos como la elegibilidad del procedimiento, la base legal de la solicitud, las condiciones de prescripción y dispensación, la forma de tramitación en caso de que se solicite un procedimiento de urgencia, la justificación de solicitudes múltiples, la consideración de autorización condicional o excepcional según proceda, la pertinencia de tener exclusividad de datos, entre otros aspectos.
- La futura información del medicamento es otro de los elementos que se consideran, la ficha técnica, el prospecto y el resto del etiquetado, la manera de expresar la dosis, las posibles excepciones, la información del etiquetado, los bocetos del material de acondicionamiento, la tipología de los grupos de pacientes que serán consultados para comprobar que los textos del prospecto son comprensibles, la clasificación ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) propuesta y el nombre que se empleará para la comercialización en toda la UE.
- También se repasa en esta reunión los aspectos relacionados con la publicación a lo largo de toda la tramitación de las distintas solicitudes y dictámenes que se producirán.
- Por último, los aspectos administrativos como las tasas, el formato electrónico de solicitud, las especificaciones técnicas y los calendarios forman parte de estas reuniones preparatorias que, evidentemente, admiten un punto adicional para tratar otros aspectos que a la vista de

la solicitud concreta pueden tener relevancia durante la tramitación de la solicitud.

Confirmación de la fecha anunciada inicialmente de presentación de la solicitud. Puesto que la solicitud de un medicamento por procedimiento centralizado desencadena un importante número de compromisos, dos o tres meses antes de la presentación efectiva del dossier, los solicitantes deben reconfirmar que dicha presentación se realizará según lo previsto o si cambiará de fecha.

Presentación y validación de la solicitud. Las solicitudes de autorización de medicamentos en la UE, con independencia del procedimiento por el que se tramitan, deben ajustarse al denominado eCTD (documento técnico común en formato electrónico). La EMA realiza la verificación de la documentación presentada a través de un procedimiento de validación.

Evaluación científica. La evaluación de las solicitudes presentadas por procedimiento centralizado, principalmente en el caso de nuevos medicamentos, supone un claro ejemplo de colaboración científica entre el ponente, co-ponente y demás miembros del CHMP. El procedimiento en su conjunto representa 210 días de evaluación activa (sin contar las paradas de reloj en las que los solicitantes deben completar la documentación o dar respuesta a la relación de objeciones formuladas por los evaluadores).

Dictamen científico del CHMP. El dictamen del CHMP expresa la decisión científica que la UE ha adoptado sobre una determinada solicitud. Este dictamen permite a la EMA elaborar el informe público europeo de evaluación del medicamento (EPAR) y trasladar la recomendación a la Comisión Europea para que emita la correspondiente autorización válida para toda la UE.

Decisión de la Comisión Europea. Una vez recibido el dictamen del CHMP, la Comisión dispone de hasta 67 días para publicar en el diario oficial de la UE la decisión sobre el medicamento e incluir sus datos en el registro comunitario en medicamentos.

El procedimiento centralizado empieza el denominado día 0, que supone la fecha desde la que se inicia el cómputo de los plazos. El día 80 ponente y co-ponente envían un informe de evaluación que se distribuye por la EMA a los restantes miembros del CHMP y al propio solicitante en el que se le advierte que estos informes paralelos establecen conclusiones preliminares que deben ser tenidas en cuenta únicamente a título informativo. El ponente del CHMP centrará la evaluación en las especificaciones de seguridad del Plan de gestión de riesgos/*Risk Management Plan* (RMP).

El día 94 se circula el informe del ponente designado por el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC). Este informe se centra en los aspectos del plan de gestión de riesgos (RMP) de manera prospectiva, el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgo. Incluye una lista de cuestiones y se distribuye también al solicitante por la EMA.

Los miembros de los comités (CHMP y PRAC) y la propia EMA, tienen hasta el día 100 para enviar sus comentarios. El día 107 se consolida la parte del informe del PRAC y la lista de cuestiones, incorporando los comentarios recibidos para que el CHMP disponga de esta información.

El día 115 se remite la lista preliminar de cuestiones/objeciones iniciales preparada por ponente y co-ponente, que incluye las recomendaciones del CHMP y la información sobre los debates científicos y el informe del PRAC con objeto de que el día 120 se adopte por el CHMP, formalmente, la lista de cuestiones/objeciones. En esta fecha se decide por el CHMP si procede realizar inspecciones de buenas prácticas de laboratorio, de fabricación (GLP/GMP) o sobre los ensayos clínicos presentados (GCP).

Podría darse el caso, en teoría, de que todo el procedimiento se resolviera en el día 120 y el CHMP, en lugar de emitir una lista de cuestiones, acordara un dictamen. Para que esto pudiera suceder, durante el estudio de la solicitud no deberían formularse objeciones. En la práctica, esto no se produce y tanto el solicitante como los evaluadores consideran el día 120 como un hito en el que se producen las objeciones del CHMP que deberá responder el solicitante y

que se le envía por la EMA, con la correspondiente interrupción del plazo que se establece caso a caso (en general 3 meses).

Se computa como día 121 y se restablece el plazo interrumpido, desde el momento en el que el solicitante presenta las respuestas a las cuestiones, incluyendo la revisión de la ficha técnica, etiquetado y prospecto en inglés (Figura 21).

Calendario de evaluación en el procedimiento centralizado (i)	
DIA	HITO
0	Inicio del procedimiento
80	Informes evaluación de ponente / <u>co</u> -ponente
94	Informe de evaluación del ponente PRAC
100	Comentarios a los informes por parte de miembros del CHMP/PRAC/EMA.
107	El PRAC actualiza informe y lista de cuestiones del RMP.
115	Lista consolidada de objeciones iniciales
120	Validación de objeciones CHMP o dictamen
	Interrupción de plazo
121	Respuestas de la compañía

Figura 21. Procedimiento centralizado: desde inicio hasta presentación de respuestas del solicitante. Fuente: Elaborado a partir de la web de la EMA (67).

Una vez recibidas las respuestas, el CHMP adopta un calendario para su evaluación. El día 157 los miembros de los dos comités (CHMP y PRAC) reciben el informe conjunto elaborado por el ponente y el co-ponente designado por el CHMP y por el ponente designado por el PRAC. La EMA envía al solicitante este informe conjunto advirtiéndole que el informe se envía únicamente a título informativo.

Este informe es revisado y comentado en lo relativo al plan de gestión de riesgos por los miembros del CHMP, del PRAC y también de la EMA el día 160.

El día 166, el ponente del PRAC recoge del plenario de este comité las aportaciones relacionadas con los temas de seguridad propuestas/actualizadas en el RMP por el solicitante. El ponente del PRAC contacta asimismo con ponente y co-ponente del CHMP para reflejar la opinión del pleno del PRAC en la lista de cuestiones pendientes.

El día 170 es la fecha límite para los comentarios del CHMP o de la EMA al ponente y co-ponente para su integración en la lista de cuestiones pendientes. El CHMP debe disponer, a más tardar el día 180, de los informes finales de las inspecciones que hubiera solicitado.

En el día 180, se produce el debate en el seno del CHMP y se determina la lista final de cuestiones pendientes y/o la conveniencia de dar una audiencia oral al solicitante. La lista de cuestiones pendientes adoptada se remite por la EMA al solicitante y se interrumpe el plazo de tramitación.

El plazo se reinicia, el día 181, con la recepción de las respuestas del solicitante o con la celebración de la Audiencia, según proceda.

El día 194, los tres ponentes que han intervenido (ponente y co-ponente del CHMP y ponente del PRAC) evalúan las respuestas del solicitante y remiten el informe conjunto a sus respectivos comités y a la EMA, que pueden hacer comentarios hasta el día 200, que, tenidos en cuenta, permitirán la actualización de dicho informe de evaluación y su envío a los comités y a la EMA el día 204 del procedimiento.

Alrededor del día 210 finaliza el procedimiento del CHMP con la adopción del informe de evaluación y el dictamen del CHMP (Figura 22).

El calendario de evaluación procedimiento centralizado (ii)	
DIA	HITO
157	Informe común (ponente y co-ponente)CHPM/ponente PRAC
160	Comentarios del CHMP/PRAC/EMA al informe común
166	El Ponente del PRAC recoge del plenario aportaciones para adopción del inf. evaluación y lista de cuestiones pendientes
170	El ponente CHMP cierra Informe común/cuestiones pendientes
180	Debate CHMP, cuestiones pendientes/ decisión de audiencia o bien dictamen CHMP. Se envía al solicitante.
	Interrupción de plazo
181	Reanudación del plazo tras remisión de cuestiones pendientes o celebración de audiencia.
194	Informe común de ponentes sobre las cuestiones pendientes
200	Comentarios del CHMP/PRAC al informe común
204	Informe de evaluación actualizado para CHMP y PRAC
≈210	Adopción dictamen CHMP e informe de evaluación

Figura 22. Parte del procedimiento centralizado desde la presentación de respuestas por parte del solicitante hasta el final del procedimiento. Fuente: Elaborado a partir de la web de la EMA (67).

La culminación del procedimiento centralizado se realiza con el cierre de las versiones idiomáticas necesarias para los pacientes de la UE por lo que, una vez decidido en el día 210 la versión aprobada de la ficha técnica, prospecto y etiquetado en inglés, el laboratorio debe enviar, no más tarde del día 215, las versiones lingüísticas que circularán en cada Estado miembro. Los Estados miembros pueden hacer comentarios a esta versión hasta el día 229 y no más tarde del día 235 el solicitante debe presentar la versión final de los textos. Con estas versiones quedaría finalizado el informe de evaluación y la EMA lo traslada a la Comisión Europea, a los Estados miembros y al solicitante.

Puesto que ni el CHMP ni la EMA tienen capacidad legal para autorizar un medicamento, corresponde a la Comisión Europea convertir el Dictamen del CHMP en una Decisión de la Comisión, representando a todos los Estados miembros. El proceso dura 67 días en su conjunto y para dicha fecha debe

estar asimismo ultimado el Informe público europeo de evaluación/*European public assessment report* (EPAR) (Figura 23)

El calendario de evaluación del procedimiento centralizado (iii)	
DIA	HITO
<215	Textos en versión lingüística al CHMP
229	Comentarios de los EMS a las versión final de textos
<235	Presentación de la versión final de textos
237	Finalización informe de evaluación y transmisión a la Comisión, Estados miembros y solicitante.
≈277	Finalización del EPAR.
277	Decisión de la Comisión

Figura 23. Parte del procedimiento centralizado desde el dictamen del CHMP hasta la Decisión de la Comisión Europea. Fuente: Elaborado a partir de la web de la EMA (67).

Una vez otorgada la autorización de un medicamento obtenida por procedimiento centralizado, se generan una serie de actuaciones posteriores a la autorización, continuando el denominado ciclo de la vida del medicamento.

Modificaciones de registro

Las modificaciones de las condiciones de autorización son los cambios que más habitualmente se producen en los medicamentos y están reguladas por el Reglamento de la Comisión 1234/2008 de 24 de noviembre de 2008 relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios (68). La norma define distintos tipos de modificaciones:

- Las modificaciones de importancia menor tipo IA, son aquellas que solamente tengan un impacto mínimo, o ninguno, en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión.
- Las modificaciones de importancia mayor de tipo II, son aquellas que, sin ser una extensión (ver punto siguiente), pueden tener repercusiones significativas en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión.
- Los cambios que comportan determinadas variaciones relevantes en los principios activos tanto químicos como biológicos, en la concentración, la forma farmacéutica o la vía de administración, no pueden tramitarse a través del procedimiento de modificaciones y se consideran extensiones de línea de una autorización de comercialización.
- Las modificaciones de importancia menor tipo IB son aquellas que no se encuentran en ninguno de los casos anteriores.

En el ámbito de las modificaciones de la autorización de comercialización es relevante considerar que en muchos casos un mismo cambio afecta a diversos medicamentos de la misma forma. En estos supuestos, es posible realizar solicitudes agrupadas con la condición de que los solicitantes de la modificación pertenezcan al mismo grupo de empresas o hubieran realizado acuerdos de licencia para la comercialización de los medicamentos concernidos.

Otra circunstancia que se produce en la evaluación de las modificaciones de las condiciones de autorización de los medicamentos es la solicitud de diferentes modificaciones que pueden afectar a distintos medicamentos del mismo titular (incluye grupo de empresas y licencias como en el caso anterior). Para evitar la duplicación de tareas, se ha establecido un procedimiento de división del trabajo por el cual una autoridad, elegida entre las autoridades competentes de los Estados miembros y la EMA, examine la modificación en cuestión en nombre de las demás autoridades interesadas.

Revisión anual en autorizaciones condicionales

En ocasiones la autorización se otorga con la obligación de revisarla anualmente. Esto sucede cuando la autorización ha sido otorgada en circunstancias excepcionales porque un solicitante ha podido demostrar que no puede suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto en el momento de la evaluación porque el medicamento está indicado en patologías que se presentan raramente, o el estado actual de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar la información completa, o principios de deontología médica prohíben recoger esta información. En este tipo de autorizaciones, el titular de la autorización de comercialización tiene el compromiso de presentar a las autoridades competentes el resultado del seguimiento (especialmente en el ámbito de la seguridad) realizado a lo largo de un año sobre el medicamento, para obtener la renovación de la autorización.

Renovación de la autorización

De conformidad con lo previsto en el artículo 14 del Reglamento (CE) N° 726/2004 (3), la autorización de comercialización es válida durante cinco años contados desde la fecha de notificación de la Decisión de la Comisión al titular de la autorización de comercialización. Una vez la autorización ha sido renovada, permanece válida por tiempo ilimitado, salvo que las autoridades competentes decidieran, por motivos justificados de farmacovigilancia, establecer un período adicional de revisión de cinco años. Las autorizaciones condicionales deben ser renovadas anualmente, como se ha indicado, hasta que los datos aportados por el titular se consideren suficientes para no tener que seguir practicando dichas revisiones anualmente.

La renovación es quinquenal también en el caso de medicamentos cuya autorización de comercialización se ha otorgado bajo circunstancias excepcionales. Este tipo de autorizaciones son habituales para medicamentos con dossieres incompletos, fundamentalmente por la rareza de los tratamientos a los que van destinados y en los que otorgar autorizaciones condicionales no

tiene sentido puesto que resulta prácticamente imposible completar el dossier de registro.

Presentación de un estudio posautorización de seguridad

Las autoridades competentes pueden imponer al titular de la autorización de comercialización la realización de un estudio posautorización, que consiste en un estudio efectuado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo para la seguridad, confirmar que el perfil de seguridad de un medicamento autorizado o medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos.

La obligación de realizar un estudio posautorización puede ser una condición para otorgar la autorización de comercialización, o una obligación posterior que acompaña una autorización de comercialización condicional o una autorización de comercialización concedida bajo circunstancias excepcionales.

Presentación de un estudio posautorización de eficacia

En algunos medicamentos puede ser necesario completar la información disponible en el momento de la autorización con información adicional sobre su eficacia. En estos casos, las autoridades competentes pueden obligar al titular de la autorización de comercialización a realizar un estudio de eficacia posautorización. Un estudio posautorización de eficacia busca proporcionar la información necesaria a las autoridades competentes y al titular de la autorización de comercialización, bien para completar los datos iniciales, o bien para comprobar si la autorización de comercialización debería mantenerse tal como se concedió, modificarse, suspenderse o revocarse, con arreglo a los nuevos datos resultantes del estudio.

La regulación de los estudios posautorización de eficacia se estableció por el Reglamento Delegado (UE) nº 357/2014 de la Comisión, de 3 de febrero de 2014 por el que se completan la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a las situaciones en que puedan exigirse estudios

de eficacia posautorización (69) abriendo la posibilidad teórica de revisar la totalidad de los medicamentos autorizados a la luz de los actuales conocimientos. Esta situación fue convenientemente aclarada por el regulador que señalaba en el preámbulo de la norma:

"En circunstancias normales, no existe ningún requisito obligatorio para el seguimiento a largo plazo de la eficacia de los medicamentos como parte de la vigilancia posterior a la autorización, incluso en el caso de los medicamentos autorizados para las afecciones crónicas. En muchos casos, los efectos de un medicamento disminuyen a lo largo del tiempo, lo que exige una redefinición de la terapia. No obstante, esto no compromete necesariamente el equilibrio entre riesgos y beneficios del medicamento ni la valoración del efecto beneficioso ejercido hasta ese momento. En casos excepcionales, deberían imponerse estudios posteriores a la autorización cuando una potencial falta de eficacia a largo plazo pudiera plantear dudas en cuanto al mantenimiento de un equilibrio positivo entre riesgos y beneficios de la intervención"

Medidas posautorización de los comités

Al final del procedimiento o en la evaluación del seguimiento de un medicamento, los distintos comités de la EMA pueden acordar que el titular proporcione información adicional posautorización sobre seguridad o eficacia en determinados casos, o bien sobre cuestiones de calidad. Todo ello, porque se considera necesario desde una perspectiva de salud pública y con la debida justificación en el correspondiente informe de evaluación. En la Figura 24 se muestra la clasificación de las distintas medidas posautorización aplicadas por la EMA.

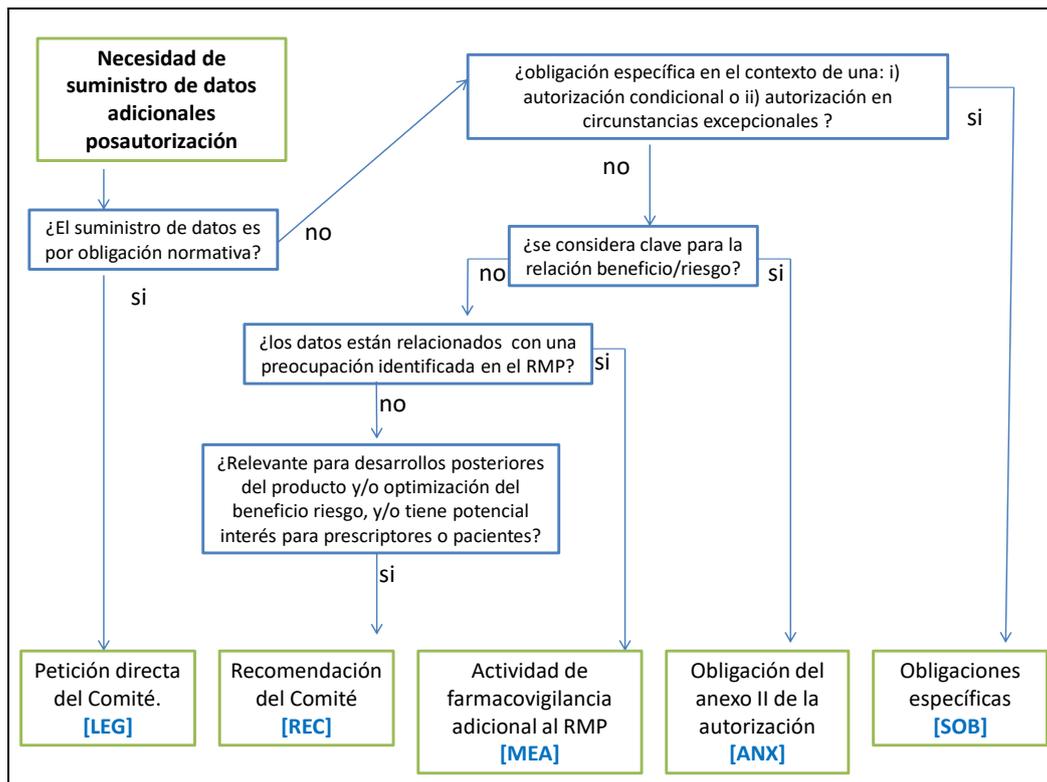


Figura 24. Clasificación de las distintas medidas posautorización en el procedimiento Centralizado. Fuente: Elaborado a partir de EMA. *Post- authorisation stage of the product lifecycle* (70).

Las obligaciones específicas [SOB] pueden imponerse exclusivamente en el caso de autorizaciones de comercialización otorgadas bajo circunstancias excepcionales o en el caso de autorizaciones condicionales. Estas obligaciones específicas son condiciones inexcusables para el titular que figuran en la decisión de la Comisión Europea por la que se otorga la autorización de un medicamento y constituyen la base de la revisión de la autorización.

Las obligaciones para la realización de actuaciones posautorización [ANX] pueden ser impuestas por la Comisión Europea en el momento del otorgamiento de la autorización de comercialización o con posterioridad. Este tipo de obligaciones se consideran claves para la relación beneficio-riesgo del medicamento. Pueden consistir en estudios posautorización de seguridad o de eficacia.

Entre las medidas posautorización es también frecuente la inclusión de actividades adicionales en el ámbito de la farmacovigilancia que deben ser incorporadas en el Plan de gestión de riesgos. Esta categoría de actividades adicionales en el ámbito de la farmacovigilancia [MEA] puede comprender estudios no clínicos, estudios clínicos o estudios no intervencionales orientados a investigar problemas de seguridad del medicamento.

Algunas medidas posautorización están contempladas en la normativa farmacéutica [LEG] deben ser aplicadas por el titular de la autorización de comercialización del medicamento en caso de que así se lo solicite tanto la EMA como sus comités. Entre ellas, la petición de datos con información complementaria, el seguimiento de información que permita evaluar una señal, la actualización de la información del producto, la remisión de datos como consecuencia de una acción correctiva o preventiva en el contexto o de las inspecciones o la presentación de los resultados finales de un estudio que incorpore pacientes pediátricos.

Por último, el titular de la autorización de comercialización puede recibir recomendaciones para la realización de desarrollos posteriores del medicamento [REC] con el objeto de optimizar algunos aspectos de calidad o que permitan la extensión del uso del medicamento o a otras poblaciones de pacientes. Por supuesto, estas recomendaciones no son vinculantes pero tienen un impacto en las condiciones de autorización del medicamento y a la información del producto.

Plan de gestión de riesgos

Desde julio de 2012, todas las solicitudes que se presenten para su autorización, independientemente del procedimiento de autorización que sigan, deberán incluir un Plan de gestión de riesgos. El Plan de gestión de riesgos contiene la descripción detallada del denominado Sistema de gestión de riesgos que se define en el artículo 1.28 la Directiva 2001/83/CE (4) como el conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia dirigidas a determinar, caracterizar, prevenir o reducir al mínimo los riesgos relativos a un

medicamento, incluida la evaluación de la efectividad de dichas actividades e intervenciones.

Es responsabilidad del titular de la autorización de comercialización actualizar el plan con cualquier nueva información que tenga un impacto significativo en la información presentada. Por ello, se espera que el Plan se remita o se actualice en cualquier momento cuando se produzca un cambio en la lista de cuestiones sobre seguridad, o cuando haya un cambio significativo en el ámbito de la farmacovigilancia, o en las actividades de minimización de riesgos a causa, por ejemplo, de los resultados de estudios en curso. Por supuesto, la actualización del Plan también se espera en caso de que las actividades de rutina de farmacovigilancia supongan la detección de señales que requieran la actualización de la información del medicamento y, consecuentemente, la actualización del Plan.

Informe periódico de seguridad

Los informes periódicos de seguridad (IPS)/*Periodic update safety report* (PSUR) son documentos del ámbito de la farmacovigilancia elaborados con la intención de proporcionar una actualización sobre seguridad del medicamento resultante de la evaluación del impacto de los datos que puedan afectar a la relación beneficio-riesgo del medicamento.

El artículo 107 ter de la Directiva 2001/83/CE (4) establece que los informes periódicos actualizados en materia de seguridad deben incluir i) resúmenes de los datos pertinentes sobre los beneficios y los riesgos del medicamento, incluidos los resultados de todos los estudios con una valoración de su posible impacto sobre la autorización de comercialización, ii) una evaluación científica de la relación beneficio-riesgo, iii) todos los datos relativos al volumen de ventas del medicamento y cualquier dato sobre el volumen de prescripciones en poder del titular de la autorización de comercialización, incluida una estimación del número de personas expuestas al medicamento.

Los IPS (también conocidos como PSUR por sus siglas en inglés) deben ser enviados para su evaluación en momentos determinados durante la fase posautorización.

En la UE se ha establecido una evaluación única de los informes periódicos de seguridad (conocido como PSUSA). Esta evaluación única comprende todos los medicamentos que contengan el mismo principio activo o la misma combinación de principios activos aunque pertenezcan a diferentes titulares de autorización de comercialización. La ventaja fundamental es que dichos principios activos o combinaciones se encuentran en una lista europea *EURD list* (71).

La evaluación única de los IPS/PSUR no está exenta de dificultades puesto que debe realizarse sobre principios activos o combinaciones que formulan medicamentos que fueron autorizados por i) procedimiento centralizado, ii) por procedimiento centralizado y por autorizaciones nacionales, o iii) únicamente por autorizaciones nacionales. La directiva, posiblemente para eliminar cualquier duda acerca de la competencia en materia de evaluación, señala que en el caso ii) antes indicado, la tramitación se realizará como si se tratara de un procedimiento centralizado tal como se esquematiza en la Figura 25.

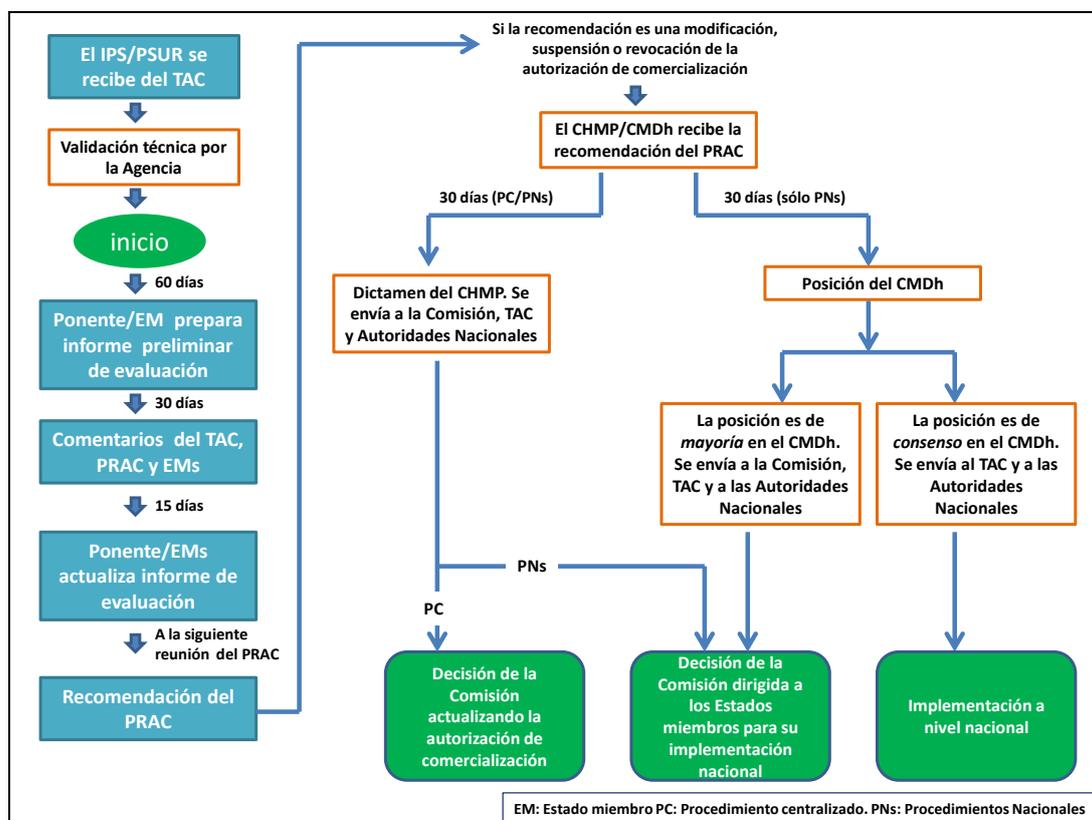


Figura 25. Evaluación de PSUR. Fuente: Elaborado a partir EMA. *Post- authorisation stage of the product lifecycle* (72).

Presentación de datos pediátricos

El Reglamento 1901/2006 (66), constituye la base legal que obliga a las compañías farmacéuticas que dispongan de datos sobre la eficacia o la seguridad pediátrica de determinados medicamentos autorizados, a que tengan que presentarlos a la autoridad competente para que ésta pueda evaluarlos y, si procede, incluirlos en la información sobre el medicamento destinada a los profesionales sanitarios y a los pacientes.

Estos estudios deben ser presentados tanto si se realizan de acuerdo con un plan de investigación pediátrica aprobado, como si se trata de estudios promovidos por el titular de una autorización de comercialización que conlleve la administración a niños.

Transferencias de titularidad

El titular de la autorización de comercialización de un medicamento es el último responsable de toda la información contenida en la solicitud, y de todas las actuaciones que se derivan de su puesta en el mercado. Por ello, el cambio de titular trasciende a las meras modificaciones de la autorización de comercialización, y tiene una tramitación específica.

La normativa que regula estos cambios, en el caso de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado, es el Reglamento (CE) N° 2141/96 de la Comisión, de 7 de noviembre de 1996, relativo al examen de una petición de transferencia de la autorización de comercialización de un medicamento perteneciente al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo (73).

El titular de la autorización de comercialización es el destinatario de la decisión de la Comisión Europea, y se entiende por transferencia de una autorización de comercialización, el cambio de dicho destinatario. En el caso de los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado, está previsto diferir los efectos del cambio de titularidad una vez otorgada la transferencia. En estos casos, son relevantes tres fechas: la fecha en la que la EMA finaliza la tramitación y emite una opinión favorable al cambio de titularidad; la fecha en

la que la Comisión otorga la decisión de transferencia y el solicitante pasa a ser el nuevo titular; y la fecha en la que dicho nuevo titular asume íntegramente la ejecución de todas las actividades derivadas de la fabricación y distribución del medicamento, una vez transcurrido el periodo de transición durante el cual el anterior titular y el nuevo titular han acordado algunas tareas relativas a la liberación de los lotes.

Notificaciones no relacionadas con el contenido de la ficha técnica

El etiquetado y el prospecto de los medicamentos ofrecen abundante información que requiere autorización expresa para su inclusión y para su modificación. Sin embargo, cuando los cambios del etiquetado o del prospecto no están relacionados con el contenido autorizado del resumen de las características del producto (ficha técnica) la regulación europea (artículo 61.3 de la Directiva 2001/83/CE) permite que el titular notifique dichos cambios, de manera que si las autoridades competentes no se pronuncian contra el proyecto de modificación en el plazo de 90 días a partir de la fecha de presentación de la solicitud, el solicitante podrá proceder a la realización de dichas modificaciones.

Notificación de retirada de medicamentos

Entre las obligaciones del titular de la autorización de comercialización de un medicamento autorizado por el procedimiento centralizado se encuentra la notificación de retiradas y ceses en la comercialización de medicamentos autorizados. La legislación farmacéutica europea fue enmendada en 2012 por la Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012, por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE en lo referente a la farmacovigilancia (74) como consecuencia del denominado caso Mediator® (benfluorex). En su preámbulo, se señala:

Algunos incidentes recientes en materia de farmacovigilancia en la Unión han puesto de manifiesto la necesidad de un procedimiento automático a escala de la Unión en cuestiones de seguridad específicas para garantizar que se evalúa y se aborda un asunto en

todos los Estados miembros en los que se ha autorizado un medicamento.

La obligación normativa supone que el titular debe explicar las razones por las que retira definitivamente un medicamento del mercado o cesa temporalmente su comercialización. La modificación de la directiva es clara en este sentido:

Además, las medidas voluntarias adoptadas por el titular de la autorización de comercialización no deben dar lugar a situaciones en las que los problemas relacionados con los riesgos o los beneficios de un medicamento autorizado en la Unión no se aborden correctamente en todos los Estados miembros. Por tanto, debe obligarse al titular de la autorización de comercialización a informar a las autoridades competentes en cuestión y a la Agencia Europea de Medicamentos sobre los motivos de la retirada o la interrupción de la comercialización de un medicamento, las solicitudes de revocación de una autorización de comercialización, o la no renovación de una autorización de comercialización.

La EMA, en la directriz relativa a la posautorización de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado (72), señala que en la notificación de retirada o interrupción de comercialización o no renovación debe indicarse si el titular de la autorización de comercialización ha tenido conocimiento de que el medicamento fuera dañino, carece de eficacia terapéutica, tiene un balance riesgo-beneficio negativo, la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento no es la declarada, los controles del medicamento no se han llevado a cabo adecuadamente o si no se ha cumplido algún otro requisito u obligación relacionado con la concesión de la autorización de fabricación.

El procedimiento de notificación (70) afecta tanto a solicitudes autorizadas por los Estados miembros (procedimiento nacional, de reconocimiento mutuo o procedimiento descentralizado) como por la Comisión (procedimiento centralizado).

Cese o suspensión de comercialización.

El titular de la autorización de comercialización de un medicamento está obligado a mantener de manera continuada su comercialización. Si en algún momento va a cesar temporalmente su puesta en el mercado, debe notificarlo a las autoridades competentes, bien a los Estados miembros que otorgaron las correspondientes autorizaciones o a la EMA en el caso de que la autorización se hubiera concedido por procedimiento centralizado (3, 4).

Puesto que en el caso de los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado es posible la distribución paralela, se considera como medicamento efectivamente comercializado en la UE si está disponible al menos en un Estado miembro una forma farmacéutica y una dosificación del medicamento (12).

A diferencia de lo regulado en España, en la UE no es posible obligar al titular a mantener la comercialización de un determinado medicamento. De hecho, tanto en el caso de la retirada definitiva señalada en el punto anterior, como en la suspensión de comercialización, el titular de la autorización de comercialización puede voluntariamente decidir el cese temporal o definitivo de la puesta en el mercado de un medicamento, debiendo trasladar las causas relacionadas con la calidad, seguridad y eficacia que conducen a tal decisión, pero siempre en el ámbito de la notificación voluntaria del titular de la autorización de comercialización.

En el caso del cese, la directriz sobre posautorización de la EMA (72) señala que cuando el cese en la comercialización se refiera a una presentación que puede plantear un problema de salud pública, el titular de la autorización de comercialización debe ejercer su mejor juicio para determinar cuándo es apropiado notificar dicho cese.

No se cuestiona, por tanto, el cese (o la retirada) *per se*, sino, lógicamente el plazo para ejecutarla cuando existen razones de salud pública.

Cláusula de caducidad (cláusula sunset)

No sólo el titular de la autorización de comercialización puede dejar sin efecto una autorización de comercialización si notifica el cese temporal o definitivo de la comercialización de un medicamento. También las autoridades competentes pueden aplicar la denominada “cláusula sunset” que lleva al cese de la validez de la autorización de comercialización si:

- el medicamento no se comercializa dentro de los tres años posteriores a la concesión de la autorización,
- o bien, cuando un medicamento ya hubiera sido comercializado de manera efectiva, no estuviera presente en el mercado por tres años consecutivos.

Puesto que por motivos de salud pública puede interesar mantener autorizados algunos medicamentos que no se comercializan de manera efectiva (por ejemplo para su uso en caso de pandemias), la Comisión Europea puede conceder exenciones a aplicación de la cláusula si está debidamente justificado en el caso de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado.

4.1.2.2.2. Procedimiento de Reconocimiento Mutuo

La voluntad de armonización en la UE determinó que la mera existencia de un mismo medicamento en más de un Estado miembro comportara, en sus sucesivas evaluaciones europeas, la aplicación obligatoria del procedimiento de reconocimiento mutuo. Una vez que se ha utilizado el procedimiento, todas las variaciones de estos medicamentos deben utilizar el procedimiento europeo previsto en Reglamento (CE) n° 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios (68). No es posible, en adelante, la tramitación nacional.

Algunos tipos de medicamentos, aún autorizados por procedimientos meramente nacionales, pasaron a ser tributarios del procedimiento de reconocimiento mutuo. Así, las variaciones de los medicamentos denominados en su día de "concertación" y que fueron autorizados por los Estados miembros a raíz del dictamen del Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) antes del 1 de enero de 1995, deben utilizar el procedimiento de reconocimiento mutuo, según prevé una Comunicación de la Comisión de 1998 publicada una vez concluido el periodo transitorio previsto para que los titulares de la autorización de comercialización se adaptaran a las nuevas reglas (75).

Adicionalmente, los solicitantes de autorización de comercialización de medicamentos y los titulares, según corresponda, que hubieran sido afectados por decisiones discrepantes en los Estados miembros, en lo relativo a la autorización, suspensión o revocación, pueden referirse al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE (4) para obtener un dictamen del CHMP y entrar en un procedimiento de armonización para resolver estas discrepancias, regulado en los artículos 32 al 34 de dicha norma. De igual modo, el artículo 31 de la referida directiva señala que el anterior procedimiento se aplicará en casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Unión y antes de que se adopte una decisión acerca de una solicitud de autorización de

comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización de comercialización, o de cualquier modificación de una autorización de comercialización que parezca necesaria. En este caso, la armonización puede ser desencadenada por los Estados miembros, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización de comercialización. Una vez finalizado el procedimiento, la continuidad de estas autorizaciones será mediante el procedimiento de reconocimiento mutuo.

Puesto que el procedimiento de reconocimiento mutuo también se aplica a extensiones de autorizaciones de comercialización nacionales de un mismo medicamento comercializado en varios Estados miembros, se hace necesario que los expedientes que se tramiten sean idénticos (con la misma ficha técnica, etiquetado y prospecto) por lo que debe llevarse a cabo por el titular de la autorización de comercialización un proceso de armonización previo, bien mediante variaciones nacionales, o a través de la unificación resultante de un procedimiento de reconocimiento mutuo, o mediante la petición de arbitraje con arreglo al citado artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE (4).

A diferencia del procedimiento centralizado, el procedimiento de reconocimiento mutuo (y el procedimiento descentralizado) pueden afectar únicamente a determinados Estados miembros de la UE y, en sucesivas vueltas, a otros más. En caso de segundas o sucesivas vueltas, cada procedimiento posterior será tratado como un nuevo procedimiento de reconocimiento mutuo, incluida la posibilidad de que cualquier nuevo Estado miembro concernido presente objeciones basadas en un posible grave riesgo para la salud pública.

El procedimiento de reconocimiento mutuo en caso favorable, es decir, cuando se resuelve en 120 días, tiene tres grandes etapas que se esquematizan en la Figura 26: Fase previa, que se emplea esencialmente para actualizar el informe de evaluación, Fase de reconocimiento mutuo propiamente dicha y Fase meramente nacional para aplicar en cada Estado miembro lo acordado en el procedimiento.

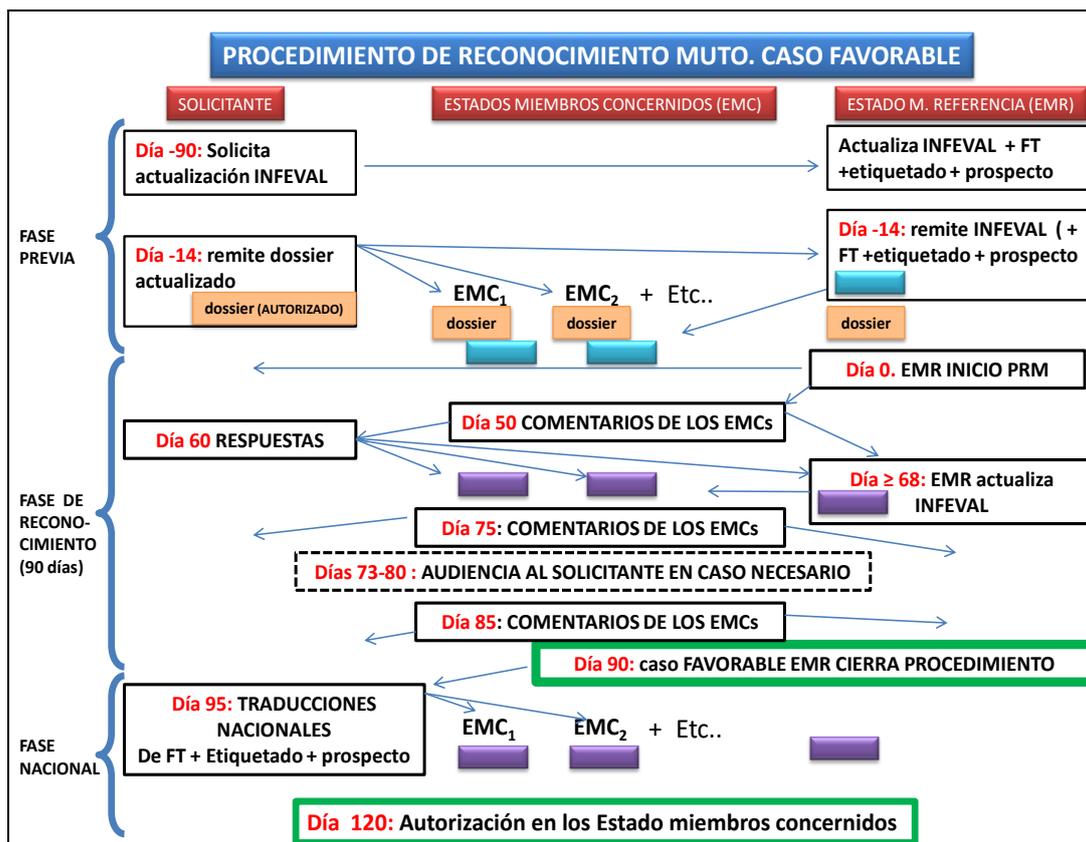


Figura 26. Esquema del procedimiento de reconocimiento mutuo en caso favorable. Fuente: Elaboración propia.

FASE PREVIA

a) Con anterioridad al inicio del procedimiento

Si el medicamento estuviera autorizado en más de un Estado, el titular de la autorización de comercialización debe elegir el que será Estado miembro de referencia.

La solicitud de la compañía a un determinado Estado miembro se efectúa a través de una documentación normalizada (76). De igual modo, en caso de que el Estado miembro de referencia fuera el Reino Unido, por la aplicación del Brexit, el titular de la autorización de comercialización deberá elegir un nuevo Estado miembro de referencia para después de marzo de 2019 (77).

El titular de la autorización de comercialización debe contactar con el futuro Estado miembro de referencia para actualizar el dossier y los resúmenes para garantizar que toda la información relevante se suministre de acuerdo con

requisitos actuales, aspectos legales y técnicos y que el dossier del procedimiento es idéntico.

Antes de la presentación de la solicitud y puesto que, de conformidad con el artículo 28, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE (4), todos los Estados miembros interesados aprobarán el informe de evaluación, el resumen de las características del producto (ficha técnica), el etiquetado y el prospecto, con el fin de garantizar un procedimiento sin problemas, el Estado miembro de referencia acuerda con el solicitante los textos del resumen de las características del producto, prospecto y etiquetado considerando todos los existentes en medicamentos con el mismo principio activo autorizados por procedimientos anteriores de reconocimiento mutuo o descentralizados. También es necesario comprobar que el producto será considerado como un medicamento en todos los Miembros interesados.

Con objeto de que el Estado miembro de referencia elabore o actualice el informe de evaluación, el titular de la autorización de comercialización realiza una actualización del expediente, especialmente si las autorizaciones son antiguas, para ajustarlo a las exigencias reglamentarias del registro, en constante evolución. Por otra parte y puesto que la comercialización de un medicamento determina que se produzcan cambios en las condiciones de la autorización de comercialización, el Estado miembro de referencia debe actualizar el informe de evaluación para ajustarlo al contenido del expediente. El informe de evaluación incluirá todas las variaciones y cualquier información adicional sobre la calidad, la seguridad y la eficacia comunicadas desde la autorización de comercialización inicial.

Asimismo y dado que el informe de evaluación puede hacer referencia al Archivo maestro de sustancias activas (ASMF), la sección del informe que hace referencia a la parte cerrada del ASMF así como cualquier otra información confidencial no estará disponible para el solicitante (78).

Una vez actualizado y de conformidad con el artículo 28, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE (4), el Estado miembro de referencia prepara o actualiza

el informe de evaluación dentro de los 90 días posteriores a la recepción de una solicitud y lo remite a los Estados miembros concernidos y al solicitante.

FASE DE RECONOCIMIENTO MUTUO

b) Validación de la solicitud

La validación de la solicitud por parte de los Estados miembros concernidos se inicia cuando el titular de la autorización de comercialización confirma las fechas de envío del expediente a todos los interesados y el Estado miembro de referencia ha enviado el informe de evaluación a todos los Estados miembros concernidos.

El plazo de validación es de 14 días de calendario, pero el procedimiento no se inicia hasta que todos los Estados miembros concernidos den su conformidad. Si un Estado miembro concernido traslada al Estado miembro de referencia que la solicitud es inválida, el reloj solo comenzará cuando dicho Estado informe de que la solicitud se ha convertido en válida o que la solicitud ha sido retirada.

c) Periodo de 90 días para aprobación de los Estados miembros concernidos

De conformidad con el artículo 28, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE (4), todos los Estados miembros concernidos tienen 90 días para aprobar el informe de evaluación, el resumen de las características del producto (ficha técnica), el etiquetado y el prospecto.

El Estado miembro de referencia determina el inicio del procedimiento notificando a todos los Estados miembros concernidos y al titular de la autorización del inicio del período de 90 días.

d) Respuesta de los Estados miembros concernidos

En el procedimiento de reconocimiento mutuo, el Estado miembro de referencia actúa como punto central entre los Estados miembros concernidos y el titular de la autorización de comercialización.

Si un Estado miembro interesado considera que existen motivos para suponer que la autorización del medicamento puede presentar un riesgo potencialmente grave para la salud pública debe notificar el problema tan pronto como sea posible al Estado miembro de referencia, a los demás Estados miembros concernidos y al solicitante, a más tardar, el día 50 del período de 90 días (Figura 26).

Los Estados miembros identifican en su carta del día 50 las objeciones mayores que suponen un riesgo potencial grave para la salud pública si quedaran sin resolver y deberían trasladarse al Grupo de coordinación, de conformidad con el artículo 29, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE (4).

e) Respuesta del solicitante

En respuesta a las objeciones o preguntas comunicadas al solicitante por los Estados miembros afectados, se recomienda que el solicitante presente un borrador de respuestas a más tardar antes del día 60 al Estado miembro de referencia, de modo que dicho Estado puede comentar las respuestas y, cuando el texto propuesto se considere satisfactorio, apoyar al solicitante. Siempre se debe enviar la información adicional del solicitante a todos los Estados miembros afectados por el procedimiento.

El solicitante debe responder preguntas a través de un modelo (79) y, si se le solicita, proponer cambios.

El solicitante debe enviar las respuestas con las modificaciones que procedan con el resumen de las características del producto, prospecto y etiquetado, sugeridas por los Estados miembros para contribuir a alcanzar un consenso. Las respuestas deben ser enviadas **dentro de los 10 días anteriores** a la fecha programada de la próxima reunión del Grupo de coordinación para facilitar la evaluación y, de ser necesario, discusión durante la sesión de audiencia.

f) Sesiones de debate entre Estados miembros y Audiencia al solicitante

Las reuniones del Grupo de coordinación, CMDh, facilitan que todos los Estados miembros tengan la oportunidad de intervenir en el procedimiento.

El liderazgo se lleva a cabo por el Estado miembro de referencia, que determina el formato de la reunión y si es o no necesaria una audiencia con el solicitante y los pormenores de las convocatorias para que todos los Estados dispongan de la información apropiada sobre los puntos a considerar. La experiencia ha demostrado que la mejor fecha para celebrar la sesión de audiencia al solicitante es alrededor del día 75 aunque existe flexibilidad acomodándose al calendario de fechas de las reuniones de los Estados miembros (80).

El papel del solicitante en estos casos se limita en muchas ocasiones a esperar a que el Estado miembro de referencia le invite a participar para ayudar a resolver alguna cuestión controvertida o que decidan sobre algunos cambios sobre la ficha técnica, etiquetado y prospecto. Por ello, es recomendable la presencia de representantes del titular de la autorización de comercialización con capacidad de decisión por si debieran intervenir.

g) **Finalización del procedimiento**

Todos los Estados miembros interesados deberían dar su opinión final antes del día 85. Es posible que se necesite una mayor discusión alrededor del día 85 para evitar un procedimiento en el Grupo de coordinación o un arbitraje. Solo en casos excepcionales se deben realizar en este punto cambios en el resumen de las características del producto, prospecto y etiquetado después del día 85. Si así fuera, el Estado miembro de referencia debería informar activamente a los Estados miembros concernidos sobre estos cambios. El Estado miembro de referencia y los Estados miembros concernidos tienen la responsabilidad de garantizar la plena transparencia durante el procedimiento.

El día 90 se produce, si hay consenso, el cierre del procedimiento.

Si no hubiera consenso, porque uno o varios Estados miembros concernidos antes del cierre del procedimiento no pueden aprobar el informe de evaluación, el resumen de las características del producto (ficha técnica), el prospecto o el etiquetado, por motivos de riesgo potencial grave para la salud pública, el procedimiento continua en el ámbito del CMDh (ver punto e) del apartado siguiente.

Si se produjera el consenso de todos los Estados miembros de que el medicamento no puede aprobarse, entonces el procedimiento debería finalizarse por vía nacional revocando las autorizaciones en los Estados que las hubieran otorgado.

Si se produjera el consenso de todos los Estados miembros de que el medicamento puede aprobarse, entonces el Estado miembro de referencia envía el resumen de las características del producto (ficha técnica) acordado y final junto al prospecto y etiquetado definitivo.

FASE NACIONAL

h) concesión de autorizaciones nacionales

De conformidad con el artículo 28, apartado 5, de la Directiva 2001/83/CE (4), las autoridades competentes adoptarán una decisión dentro de los 30 días posteriores una vez aceptado el informe de evaluación del Estado miembro de referencia, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto.

El solicitante debe proporcionar la documentación requerida (traducción del resumen de las características del producto, prospecto y etiquetado) en los 5 días de calendario posteriores al final del procedimiento.

Formalmente, cuando se produce una autorización por reconocimiento mutuo, el Estado miembro debe informar al Estado miembro de referencia, a los demás Estados miembros concernidos y a la EMA, así como titular de la autorización de comercialización.

4.1.2.2.3. Procedimiento Descentralizado

El procedimiento descentralizado permite obtener autorizaciones de comercialización en varios Estados miembros porque el medicamento en cuestión aún no ha recibido una autorización de comercialización en ningún Estado miembro. Si ya estuviera autorizado, debería seguirse el procedimiento de reconocimiento mutuo.

El procedimiento descentralizado se divide en cinco fases (81):

- a) Validación
- b) Evaluación I
- c) Evaluación II
- d) Debate en el CMDh, si es necesario
- e) Autorización Nacional de Comercialización

a) Validación

El procedimiento de validación de la solicitud comienza cuando el solicitante confirma al Estado miembro de referencia y a los Estados miembros concernidos las fechas de envío del dossier a todos los Estados miembros.

La solicitud debe ser validada por todos los Estados miembros interesados, incluido el Estado miembro de referencia a más tardar, en los 14 días posteriores a la recepción. En caso de problemas, el solicitante tendrá la oportunidad de subsanar la solicitud.

b) Inicio del procedimiento descentralizado: etapa de evaluación I

De conformidad con el artículo 28, apartado 3, de la Directiva 2001/83 / CE, el Estado miembro de referencia tiene 120 días para preparar un borrador del informe de evaluación, un borrador del resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto.

El Estado miembro de referencia comenzará la fase I de la evaluación tras la validación de todos los expedientes por parte de los Estados miembros

concernidos. Preparará un informe preliminar de evaluación que enviará a los Estados miembros concernidos y al solicitante en los 70 días posteriores al inicio de la etapa de evaluación I.

A los 100 días del inicio de esta etapa, los Estados miembros concernidos deben trasladar al Estado miembro de referencia sus comentarios sobre el dossier, sobre el informe de evaluación preliminar y sobre el resumen de las características del producto, incluyendo posibles objeciones mayores así como comentarios sobre las condiciones de prescripción.

El Estado miembro de referencia remitirá todos los comentarios recibidos sin demora al solicitante alrededor del día 105 y acordará con él si las observaciones de los Estados miembros concernidos aconsejan proceder a una parada de reloj, deteniendo la tramitación para dar cumplida respuesta a las cuestiones formuladas. La duración de la parada de reloj depende de la complejidad de las preguntas planteadas, pero no suele exceder de 3 meses, a menos que esté debidamente justificado.

Se considera que las respuestas del solicitante reanudan el procedimiento en el día 106 y la documentación es enviada por éste al Estado miembro de referencia y a los Estados miembros concernidos.

Con las respuestas y documentación presentada por el solicitante, el Estado miembro de referencia actualiza el informe preliminar de evaluación y redacta el borrador de informe de evaluación, que circulará a las partes, junto con los borradores del resumen de las características del producto, del prospecto y del etiquetado.

En caso favorable, a los 120 días después de la validación de la solicitud, se puede cerrar el procedimiento (Figura 27).

Asimismo y dado que el informe de evaluación puede hacer referencia al Archivo maestro de sustancias activas (ASMF), la sección del informe que hace referencia a la parte cerrada del ASMF así como cualquier otra información confidencial no estará disponible para el solicitante, al igual que ocurre en el procedimiento de reconocimiento mutuo.

c) concesión de autorizaciones nacionales

De conformidad con el artículo 28, apartado 5, de la Directiva 2001/83/CE (4), las autoridades competentes adoptarán una decisión dentro de los 30 días posteriores una vez aceptado el informe de evaluación del Estado miembro de referencia, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto.

El solicitante debe proporcionar la documentación requerida (traducción del resumen de las características del producto, prospecto y etiquetado) en los 5 días de calendario posteriores al final del procedimiento.

Formalmente, cuando se produce la autorización en los Estados miembros, cada uno de ellos debe informar al Estado miembro de referencia, a los demás Estados miembros concernidos y a la EMA, así como titular de la autorización de comercialización.

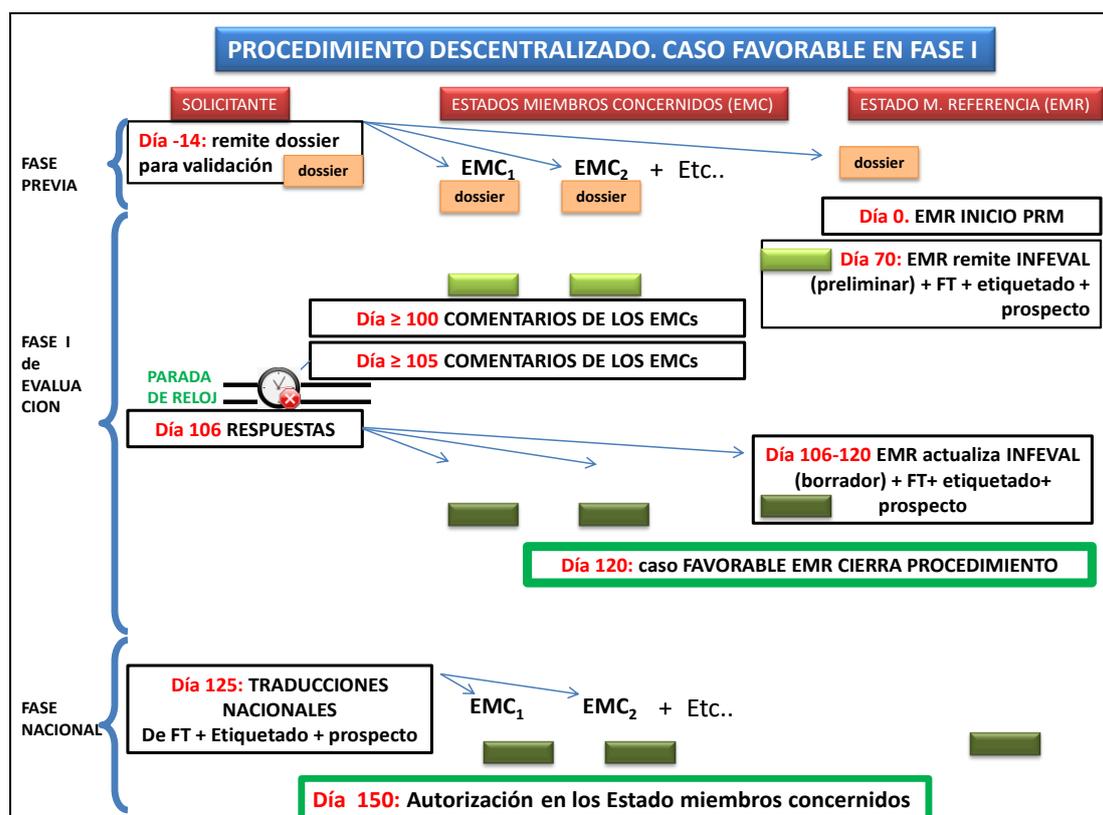


Figura 27. Esquema del procedimiento descentralizado en caso favorable. Fuente: Elaboración propia.

d) Etapa de evaluación II

En caso de que no existiera consenso en la fase I de evaluación, de conformidad con el artículo 28, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE, todos los Estados miembros concernidos tienen 90 días para aprobar el informe (borrador) de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto. Este periodo de aclaraciones y diálogo entre Estados miembros para discernir los detalles de la autorización puede llegar a los 90 días, pero los Estados miembros puede alcanzar un consenso en un tiempo menor. El Estado miembro de referencia lidera el procedimiento y puede ajustar los plazos en caso de que prevea la necesidad de organizar una reunión de consenso entre Estados miembros concernidos.

Cada Estado miembro concernido envía sus comentarios sobre el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado a los otros Estados miembros concernidos, al Estado miembro de referencia y al solicitante.

El solicitante envía el documento de respuestas a los Estados miembros concernidos y al Estado miembro de referencia que la evaluará y trasladará a los Estados miembros concernidos y al solicitante.

Si no existen objeciones, el procedimiento puede finalizar y el Estado miembro de referencia darlo por cerrado a los 30 días de inicio de esta segunda fase, alrededor del día 150 a los que se añaden 30 días, hasta 180 de la fase nacional. En este caso, el procedimiento se puede cerrar por un procedimiento meramente escrito, sin necesidad de que los Estados miembros concernidos confronten pareceres en una reunión. (Figura 28).

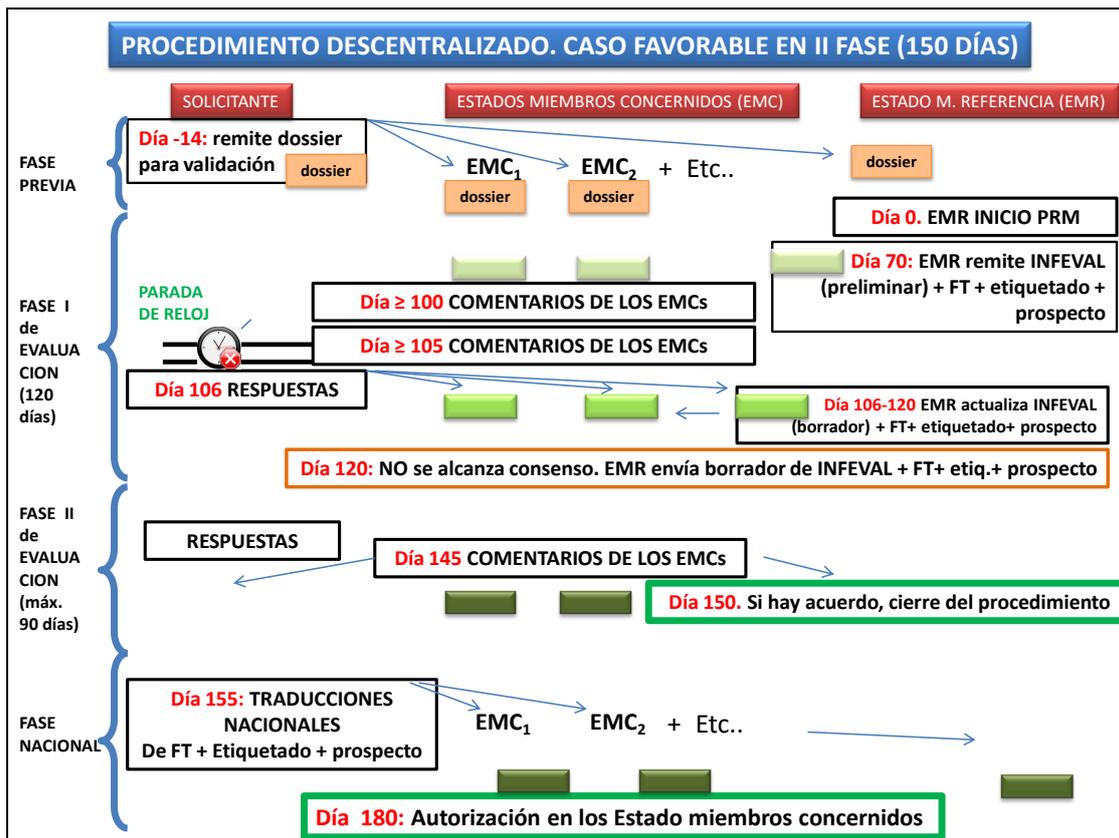


Figura 28. Esquema del procedimiento descentralizado en caso favorable. Fuente: Elaboración propia.

No obstante, si persisten cuestiones por parte de los Estados miembros concernidos, lo trasladarán al Estado miembro de referencia para que organice una sesión de debate entre Estados. Si transcurrida la sesión de debate, los Estados miembros concernidos mantienen sus reticencias, deben enviar sus comentarios finales indicando los riesgos potenciales graves para la salud pública y los comentarios concretos sobre el resumen de las características del producto, prospecto y etiquetado al Estado miembro de referencia, a los demás Estados miembros concernidos y al solicitante.

El solicitante enviará el documento de respuesta final al Estado miembro de referencia y los Estados Miembros concernidos. Recibida esta documentación, el Estado miembro de referencia elaborará el informe de evaluación final que enviará a los Estados miembros concernidos y al solicitante.

Si existe consenso, en el día 210 (120 + 90, de esta fase II) el Estado miembro de referencia, con la aprobación de los Estados miembros concernidos, cierra

el procedimiento adjuntando el informe de evaluación, resumen de las características del producto, prospecto y etiquetado (Figura 29).

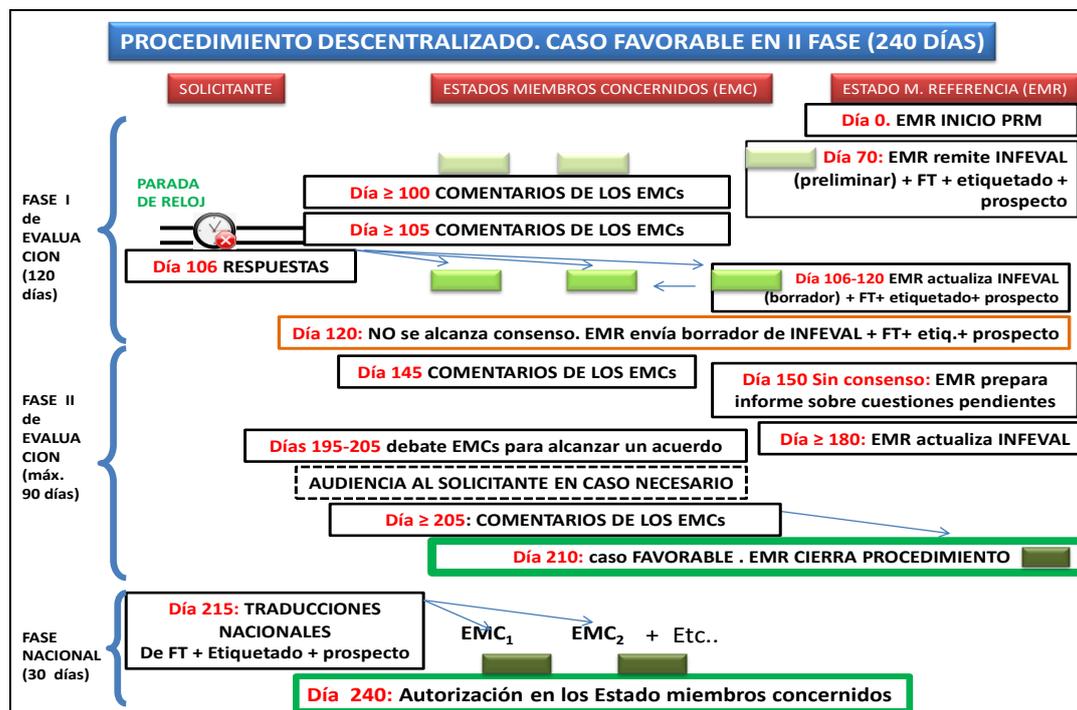


Figura 29. Esquema del procedimiento descentralizado en caso favorable en II Fase. Fuente: Elaboración propia.

Si no se puede llegar a un acuerdo dentro del período de 90 días de la Fase II, debido a que persisten aspectos que pueden suponer un riesgo potencialmente grave para la salud pública, debe llevarse al Grupo de coordinación/ *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human* (CMDh) de acuerdo al artículo 29, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE y, en caso de que la cuestión no se resuelva, a un procedimiento de arbitraje.

e) Referencia al CMDh. 60 días adicionales para resolver

El procedimiento de reconocimiento mutuo y el procedimiento descentralizado confluyen, a partir de este momento, en un procedimiento común con dos niveles, el primero, no vinculante, con ya todos los Estados miembros en el marco del CMDh. Si todavía no hubiera acuerdo, se desencadena una fase posterior en el ámbito del CHMP, que emite un dictamen vinculante que deben seguir todos los Estados miembros a los que afecte la solicitud. Este dictamen

puede determinar tanto la autorización del medicamento como su no autorización, con la consiguiente revocación de las autorizaciones ya otorgadas por los Estados miembros (Figura 30).

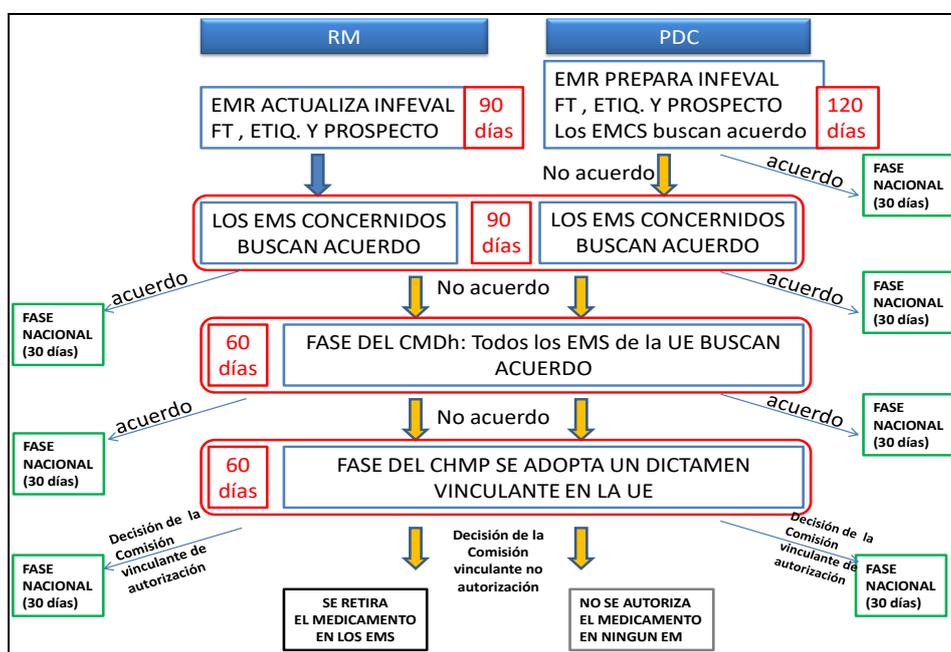


Figura 30. Esquema de las distintas fases del procedimiento de reconocimiento mutuo y del procedimiento descentralizado. Fuente: Elaboración propia.

De conformidad con el artículo 29, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE (4), todos los Estados miembros concernidos deberán utilizar sus mejores esfuerzos para llegar a un acuerdo sobre la acción que debe tomarse dentro de los 60 días (sin parada de reloj). El Grupo de coordinación (CMDh) permitirá a los solicitantes, durante estos 60 días, expresar su punto de vista oralmente o por escrito, de acuerdo con lo acordado con ellos.

La fase de los 60 días se inicia porque ha habido una falta de consenso de los Estados miembros, bien en el procedimiento de reconocimiento mutuo, bien en el procedimiento descentralizado, según se estuviera tramitando la solicitud. En estas circunstancias, un Estado miembro concernido antes del cierre del procedimiento, adopta una posición en la que no puede aprobar el informe de evaluación, el resumen de las características del producto (ficha técnica), el prospecto y el etiquetado, por motivos de riesgo potencial grave para la salud pública. Dicho Estado lo notifica al Estado miembro de

referencia, a los Estados miembros concernidos, a la secretaría del CMDh y al solicitante, en el mismo día del cierre del procedimiento.

La notificación incluirá una exposición detallada de los motivos de la posición negativa. Esto también se aplica en caso de que el solicitante haya retirado la solicitud en un Estado miembro concernido cuando dicho estado hubiera expresado un posible riesgo grave a la salud pública.

El Estado miembro de referencia referirá la cuestión al CMDh, circulando el informe de evaluación, la propuesta de ficha técnica, el prospecto, etiquetado y una explicación del desacuerdo de los Estados miembros concernidos a todos los miembros del CMDh, a su estructura organizativa (Presidencia y Secretaría) y al solicitante, en los 7 días posteriores al día 90 de la fase fallida de evaluación de los Estados miembros concernidos, conforme al procedimiento normalizado vigente (82).

El Estado miembro de referencia inicia formalmente la remisión enviando el informe final (último elaborado) de evaluación, propuesta de resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto junto con la explicación de los motivos de la remisión al CMDh a todos los miembros de CMDh (y no sólo a los Estados miembros que hubieran estado concernidos) así como a la Presidencia y Secretaría del CMDh.

La Secretaría y Presidencia del CMDh deciden la fecha de inicio con el acuerdo del Estado miembro de referencia, fijándose el día 0 (no más de 30 días de la fase fallida de evaluación de los Estados miembros concernidos).

En el día 0 del procedimiento, el Estado miembro de referencia distribuye una propuesta para la lista de preguntas a todos los Estados miembros (y no sólo a los Estados miembros concernidos).

La secretaría de CMDh envía la lista de preguntas acordada al solicitante el día 10 del procedimiento. Se le pregunta al solicitante sobre su deseo de dar a conocer su punto de vista solo por escrito o presentarla oralmente en una reunión del CMDh (se recomienda que el solicitante trate con el Estado miembro de referencia la necesidad de explicación oral).

En la primera reunión del Grupo de Coordinación (CMDh-1) que se fija alrededor del día 20 del procedimiento, se presenta la lista de cuestiones para información. Si es necesario, los Estados miembros pueden analizar los motivos que han referido el asunto al CMDh y punto de vista del Estado miembro de referencia y de los Estados miembros concernidos así como, una vez realizado el debate, la tendencia de voto de los Estados miembros.

El solicitante deberá preparar un documento de respuesta de acuerdo con la lista de cuestiones formuladas por el CMDh y enviarla a todos los miembros del CMDh a más tardar el día 25 del procedimiento. En las respuestas no se aceptarán datos nuevos sobre la solicitud, puesto que no hay evaluación adicional.

El Estado miembro de referencia debe circular el informe de evaluación actualizado a todos los miembros del CMDh y al solicitante alrededor del día 35.

Todos los miembros del CMDh pueden expresar su opinión, preferiblemente 7 días antes de la reunión del CMDh. Los comentarios de los Estados miembros concernidos serán compartidos por el Estado miembro de referencia con el solicitante.

La discusión científica principal debe tener lugar en la segunda reunión del Grupo de coordinación (CMDh-2) en la que los miembros del CMDh pueden estar acompañados de expertos nacionales. Las opiniones del solicitante, presentadas por escrito y/o defendidas oralmente, deben tenerse en cuenta.

Para garantizar la eficacia del procedimiento, los miembros de CMDh debe tener la capacidad otorgada por sus respectivos Estados miembros para llegar a un acuerdo según el artículo 29.3 de la Directiva 2001/83/CE.

f) Arbitraje ante el CHMP

Cuando los Estados miembros concernidos en un procedimiento de reconocimiento mutuo o en un procedimiento descentralizado no logran un acuerdo dentro del periodo de 60 días en el procedimiento de Grupo de coordinación previsto en el artículo 29 de la Directiva 2001/83/CE (4), la

cuestión debe ser referida por el Estado miembro de referencia a la EMA, para la aplicación de lo establecido en los artículo 32, 33 y 34 de la Directiva 2001/83/CE (4).

Es importante resaltar que el artículo 29.6 de la Directiva 2001/83/CE (4) permite a los Estados miembros que fueran favorables a la solicitud, la aprobación de la misma después de la fase del Grupo de coordinación, y siempre que el solicitante se lo pida, aunque condicionando la autorización al resultado del arbitraje:

6. En el supuesto contemplado en el apartado 4, 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 procedimiento previsto en el artículo 32. En este caso, la autorización se concederá a reserva del resultado de este procedimiento.

En la remisión, el Estado miembro de referencia facilitará a la Agencia una detallada exposición de la cuestión (que debe estar basada en un riesgo potencial grave de salud pública y ser concreta) sobre la que los Estados miembros afectados no han podido llegar a un acuerdo y las razones de su desacuerdo. En particular, el Estado miembro de referencia debe aportar el último resumen disponible de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, tal como quedó durante el procedimiento del Grupo de coordinación junto a una descripción de las áreas de desacuerdo restantes con las razones que lo motivaron y una relación de preguntas para el solicitante/titular de la autorización de comercialización, según proceda. Además debe incluir en la documentación un informe sobre el debate científico sucedido en las distintas etapas y el informe de evaluación actualizado después del paso por el Grupo de coordinación.

Una copia de esta información se remite, según proceda, al solicitante o al titular de la autorización de comercialización.

En la remisión, se solicita al CHMP que emita un dictamen sobre la cuestión identificada como riesgo potencial grave para la salud pública. Normalmente las objeciones que reciben esta consideración por parte de los Estados miembros hacen referencia a las condiciones de autorización (indicaciones, contraindicaciones, etc.) o a la redacción con la que se formulan en el resumen de las características del producto, aunque también pueden referirse a cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento en relación con los pacientes. La Comisión ha adoptado una guía (83) para definir un posible riesgo grave para la salud pública con un anexo de ejemplos (84).

El procedimiento del CHMP tiene un calendario de 60 días (Figura 31).

Día	Actividad
0	<i>Notificación de arbitraje a la Secretaría del CHMP/EMA</i>
1	<i>Primera reunión del CHMP posterior a la notificación del arbitraje. El CHMP discute la (s) pregunta (s) referidas durante la reunión plenaria. Se nombra Ponente y Co-Ponente. Se aprueba la lista de cuestiones que deberán tratar los TAC/solicitante (s) según proceda, y el calendario.</i>
<i>Parada de reloj</i>	<i>Para los TAC/solicitante(s) para responder al CHMP sobre las cuestiones que figuran en la lista de preguntas.</i>
<i>Reinicio (día 2)</i>	<i>Se reinicia el calendario una vez recibidas las respuestas del TAC/solicitante, incluyendo la propuesta de ficha técnica, etiquetado y prospecto (en inglés).</i>
20	<i>Ponente y Co-Ponente se distribuyen su informe sobre las respuestas escritas del TAC/solicitante(s), con el borrador de la propuesta de ficha técnica, etiquetado y prospecto, que se adjuntará al dictamen.</i>
25	<i>Los miembros del CHMP hacen comentarios a los informes de evaluación de Ponente y Co-Ponente y al borrador de la propuesta de ficha técnica, etiquetado y prospecto.</i>
30	<i>El CHMP trata el asunto para la adopción de un dictamen o bien para la adopción de la lista de cuestiones pendientes a ser respondidas por el TAC/solicitante(s) por escrito y/o en audiencia oral. Se suministra el calendario para el resto del procedimiento.</i>
<i>Parada de reloj</i>	<i>Si es necesario, para el TAC/solicitante(s) para la preparación y presentación de explicaciones escritas y/u orales.</i>
<i>Reinicio</i>	<i>Si es necesario, siguiendo la presentación de explicaciones escritas (de acuerdo con las fechas de envío publicadas) y/o en el momento de la audiencia oral.</i>
60	<i>Adopción del dictamen del CHMP (con los anexos previstos en el artículo 32 de la Directiva 2001/83 / CE).</i>

Figura 31. Calendario de la fase del CHMP en el procedimiento de reconocimiento mutuo y del procedimiento descentralizado. Fuente: Elaboración propia a partir del capítulo 3 del NTA (81).

El calendario de estos 60 días tiene 2 posibles paradas de reloj para que el titular de la autorización de comercialización o el solicitante, según el procedimiento, pueda dar respuesta a las preguntas iniciales (que motivaron el arbitraje) y a las ulteriores que puedan plantear los miembros del CHMP (Figura 31).

Finalizado el procedimiento, en caso positivo se adjuntará al dictamen del CHMP el texto del resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto completo o sobre las partes en discusión, según los casos, o solamente el dictamen si la opinión del CHMP coincide con la versión del texto final obtenida por el Grupo de coordinación.

En un plazo de 15 días desde la adopción del dictamen final del CHMP, la EMA lo remite a los Estados miembros, a la Comisión y al TAC/solicitante(s) de la autorización de comercialización junto con un informe que describe la evaluación del arbitraje del medicamento, con los motivos de sus conclusiones.

En caso de dictamen a favor de la concesión, el mantenimiento o la modificación de una autorización de comercialización del medicamento de que se trate, de conformidad con el artículo 32, apartado 5, de la Directiva 2001/83/CE (4) se adjuntan al dictamen proyecto de resumen de las características del producto, o cambios propuestos a parte del resumen de las características del producto, según corresponda, en su caso, las condiciones bajo las que se concede la autorización, una explicación detallada de las condiciones o restricciones recomendadas, si las hubiera, en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento y el texto del etiquetado y el prospecto propuestos.

La Comisión realiza los trámites para transformar el dictamen del CHMP en una decisión de la Comisión Europea que, en este caso, dirigirá a los Estados miembros. La información sobre la decisión se traslada para información al TAC/solicitante(s).

Los Estados miembros están obligados a conceder, mantener, suspender o retirar o revocar la autorización de comercialización, o modificar los términos

de la autorización de comercialización según sea necesario para cumplir la decisión, en un plazo de 30 días a partir de su notificación y deben informar a la Comisión y a la Agencia de las medidas adoptadas.

4.1.2.2.4. Procedimiento Nacional

Antes de la existencia de los procedimientos establecidos en la UE, España, como el resto de los Estados miembros, otorgaba las autorizaciones de comercialización por procedimientos de ámbito estrictamente nacional lo que suponía el mantenimiento de requisitos nacionales, muchas veces diferentes respecto a los de otros Estados miembros. Sirva como ejemplo la fabricación previa de un lote industrial, como requisito que se exigía en España para conceder una autorización de comercialización y que fue suprimido tras la incorporación a la entonces Comunidad Económica Europea (85).

El procedimiento nacional ha quedado restringido a los medicamentos que se comercializan en un solo país, sin pretensiones de extender la comercialización, por parte del titular del medicamento en otros Estados miembros.

Según los datos de la Memoria de la AEMPS (5) las autorizaciones totales concedidas en 2017 por la Agencia ascienden a 1153 de las cuales, las tramitadas por procedimiento nacional suponen el 35,6% del total (Figura 32).

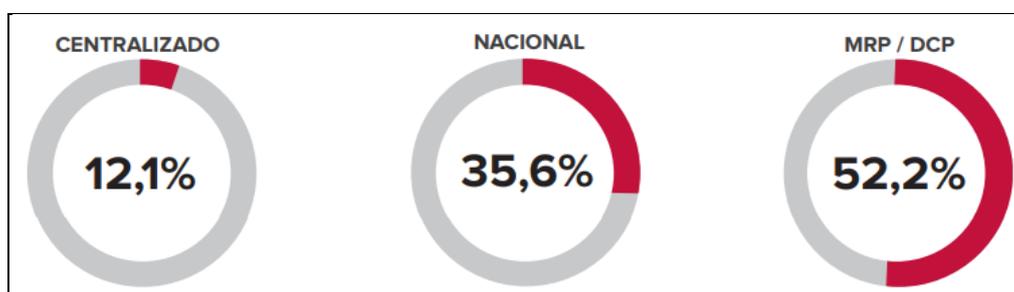


Figura 32. Distribución de las autorizaciones otorgadas por la AEMPS en 2017 según tipo de procedimiento de autorización. Fuente Memoria de actividades AEMPS 2017(5).

En cuanto al tipo de medicamentos según su base legal, en 2017 un 70,9% de las autorizaciones fueron de medicamentos genéricos y el 29,1% de las autorizaciones tuvieron otras bases legales (5).

El procedimiento nacional de registro en España sigue las exigencias de la UE en cuanto a la documentación de la solicitud, tipo de dossier, exigencias del etiquetado y prospecto, etc. De hecho, hay una coincidencia casi absoluta entre el anexo I de la Directiva 2001/83/CE (4) y el anexo I del Real Decreto 1345/2007 (11).

Lógicamente, los pasos que se siguen en la tramitación son los previstos en el citado Real Decreto 1345/2007 (11), con un total 120 días en caso favorable a los que se suman otros 90 días en caso de petición de aclaraciones, hasta un máximo de 210 días.

Un elemento significativo del proceso de autorización nacional de autorización de medicamentos es la intervención del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMH). Este comité, creado en 1993 y entonces denominado Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos (CONEM), supuso un hito en la historia de evaluación de medicamentos en España. No sólo porque se dictó una norma para su creación, el Real Decreto 898/1993, de 11 de junio, por el que se regula la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos, (86), sino porque desde 1993, en España, en la evaluación de medicamentos participan cuatro expertos designados, respectivamente, por las organizaciones representativas de consumidores y usuarios, médicos, farmacéuticos e industria. Los méritos y circunstancias que concurrieron en los trabajos de la CONEM la hicieron merecedora de la concesión de la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad (87)

Actualmente, el artículo 18.4.b) del Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su Estatuto (88) prevé la siguiente composición:

b) Doce vocales nombrados por el Consejo Rector, por un periodo de cuatro años, uno en representación de las organizaciones de

consumidores y usuarios y once de entre miembros de reconocido prestigio y dedicación al ámbito de las ciencias y las técnicas relacionadas con el medicamento y la terapéutica, designados a propuesta de:

1.º Uno por la Asociación empresarial de la Industria Farmacéutica.

2.º Uno por el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos.

3.º Uno por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

4.º Ocho por la Dirección de la Agencia.

El CMH es el órgano colegiado de la AEMPS que representa los intereses de la sociedad y vela por la transparencia, objetividad y rigor científico de las decisiones de la Agencia, en materia de comercialización de medicamentos y entre sus funciones está la de informar preceptivamente los procedimientos de autorización, modificación relevante, suspensión o revocación de medicamentos de uso humano llevados a cabo desde la Agencia, por cualquiera de los procedimientos en vigencia.

El procedimiento nacional, como se ha señalado, solo puede mantenerse cuando el titular de la autorización de comercialización no presenta la solicitud en otro Estado miembro. De hacerlo, la evaluación debe detenerse para aplicar, según proceda, bien el procedimiento de reconocimiento mutuo si el medicamento ya estuviera autorizado en España o el procedimiento descentralizado si en España la solicitud estuviera todavía en trámite.

En el procedimiento nacional (Figura 33) hay asimismo una parada de reloj de 3 meses (excepcionalmente pueden llegar a ser 6 meses), periodo que no se computa respecto al plazo máximo de 210 días, que están distribuidos en evaluación inicial de 120 días a los que se añaden 90 días adicionales en caso de petición de documentación complementaria o aclaraciones.

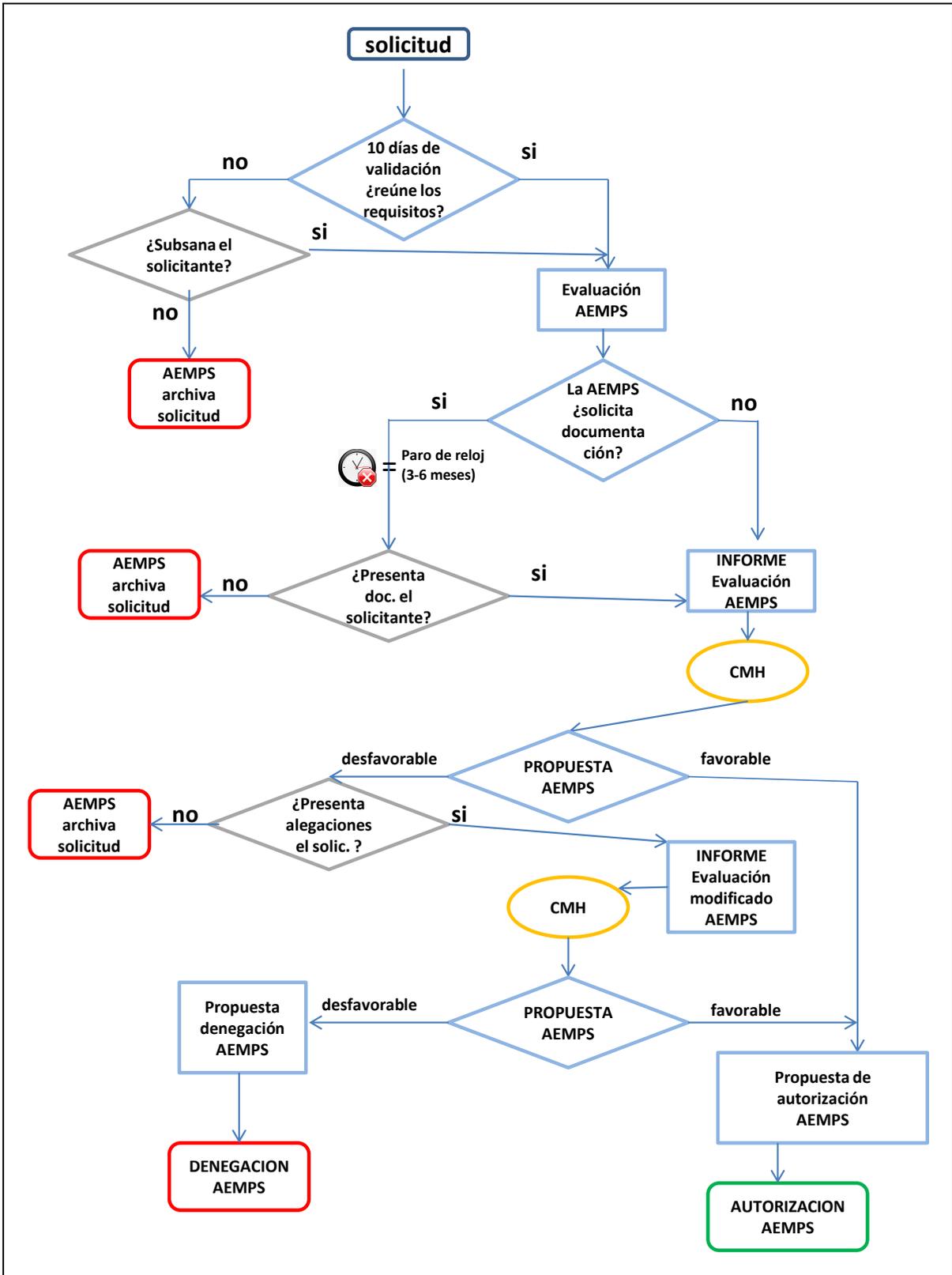


Figura 33. Diagrama de flujo del procedimiento de registro nacional. Fuente: Elaboración propia.

4.1.2.3. Las condiciones de comercialización

Cuando las autoridades competentes determinan conceder la autorización de comercialización de un medicamento, establecen las condiciones de prescripción y dispensación. Es lo que se denomina, en el título VI de la Directiva 2001/83/CE (4), como clasificación de medicamentos.

En el caso de los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado, no son los Estados miembros quienes autorizan propiamente el medicamento, pero pueden establecer algunas condiciones locales de comercialización del mismo para adaptarlo a las exigencias puramente nacionales. En España, estas exigencias son tenidas en cuenta por los titulares de la autorización de comercialización en el trámite de solicitud de código nacional, aportando el material de acondicionamiento adaptado a dichas exigencias, para cada una de las presentaciones que se van a comercializar (89).

A diferencia de la autorización propiamente dicha, de la ficha técnica, del etiquetado y del prospecto, que es común para toda la UE (con las respectivas versiones lingüísticas), en los medicamentos autorizados por procedimientos comunitarios, las condiciones de dispensación pueden tener diferencias entre Estados miembros. Especialmente, si dichos Estados deciden aplicar subcategorías para determinar el modo de dispensación.

La legislación comunitaria cuando se redactó buscaba, naturalmente, una armonización completa de las condiciones de prescripción y dispensación en toda la UE, pero tenía que respetar dos ámbitos en los que los Estados miembros no parecían dispuestos a ceder: las condiciones de reembolso y el abandono de las condiciones nacionales previas de prescripción y dispensación para los medicamentos autorizados con anterioridad por los respectivos procedimientos nacionales.

Por este motivo, la Directiva 2001/83/CE (4) señala en su preámbulo que la clasificación no afecta en materia de reembolso:

Las disposiciones referidas a la clasificación en materia de dispensación de medicamentos no afectan a las disposiciones de los

regímenes nacionales de seguridad social relativas al reembolso o al pago de los medicamentos sujetos a receta médica.

Asimismo, el artículo 70.2 de la Directiva 2001/83/CE (4) señala que las autoridades competentes podrán establecer subcategorías, en lo que se refiere a los medicamentos que sólo pueden dispensarse con receta médica.

En estas circunstancias, las condiciones de prescripción y dispensación de medicamentos en España pueden clasificarse según se muestra en la Figura 34.

MEDICAMENTOS AUTORIZADOS Y REGISTRADOS	Medicamentos sujetos a receta médica u orden de dispensación	Medicamentos sujetos a prescripción médica especial	Medicamentos estupefacientes
			Medicamentos psicotrópicos
		Medicamentos sujetos a prescripción médica restringida	Medicamentos de Uso hospitalario
			Medicamentos de Diagnóstico hospitalario
			Medicamentos de Especial Control médico
		Medicamentos sujetos a prescripción médica renovable o no renovable	Medicamentos para Tratamientos de larga duración
	Medicamentos de dispensación con receta médica		
Medicamentos no sujetos a receta médica.			

Figura 34. Clasificación de la tipología de medicamentos autorizados en España según sus condiciones de prescripción y dispensación. Fuente: Elaboración propia.

Los criterios para establecer la prescripción con receta médica son los previstos en el artículo 71 de la Directiva 2001/83/CE (4):

1. Los medicamentos estarán sujetos a receta médica cuando:

- puedan presentar un peligro, directa o indirectamente, incluso en condiciones normales de uso, si se utilizan sin control médico, o*
- se utilicen frecuentemente, y de forma muy considerable, en condiciones anormales de utilización, y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud, o*

— contengan sustancias o preparados a base de dichas sustancias, cuya actividad y/o reacciones adversas sea necesario estudiar más detalladamente, o

— se administren por vía parenteral, salvo casos excepcionales, por prescripción médica.

Las categorías previstas en la legislación española se regulan en el artículo 24.1 del Real Decreto 1345/2007 (11) en los siguientes términos:

1. *La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios clasificará el medicamento como:*

a) *Medicamento sujeto a prescripción médica.*

b) *Medicamento no sujeto a prescripción médica.*

Dentro de los medicamentos, cuya dispensación requiera prescripción médica, existirán las siguientes subcategorías:

1.º *Medicamentos sujetos a prescripción médica de dispensación renovable o no renovable.*

2.º *Medicamentos sujetos a prescripción médica especial.*

3.º *Medicamentos de prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados.*

4.1.2.3.1. Prescripción médica de dispensación renovable o no renovable

La implantación generalizada de la receta electrónica, ha vaciado de contenido el sentido de las prescripciones renovables, puesto que la duración del tratamiento se establece en los programas de prescripción siendo la receta, en sí misma, un mecanismo para la ejecución regular del programa terapéutico.

Aunque el Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación (90) señala en su artículo 5.5.c) que, con carácter general, el plazo máximo de duración del tratamiento que puede ser prescrito

en una receta es de tres meses, también señala que, cuando así lo determinen las Administraciones sanitarias competentes, el plazo de duración del tratamiento se podrá ampliar hasta los seis meses de duración como máximo, para la prescripción a pacientes con tratamientos crónicos de medicamentos sujetos a prescripción médica de dispensación renovable.

Los estupefacientes siguen su régimen especial pues en la normativa se indica que la ampliación a seis meses anterior no se aplicará a la prescripción de tratamientos para pacientes crónicos con medicamentos estupefacientes incluidos en la lista I de la Convención Única de 1961 de estupefacientes, de acuerdo con su normativa específica de aplicación.

La consideración de un determinado medicamento para su dispensación con o sin receta médica, es relevante en el ámbito de las obligaciones de inclusión de los dispositivos de seguridad previstos en el Reglamento Delegado de la Comisión 161/2016 (42), puesto que todos los medicamentos que deben ser dispensados con receta médica deben incorporar los citados dispositivos de seguridad, a menos que estén expresamente exentos por dicho Reglamento.

4.1.2.3.2. Prescripción médica especial

Los medicamentos sujetos a prescripción médica especial, según la normativa actualmente en vigor (11) son:

2. Los medicamentos se someterán a prescripción médica especial cuando:

a) Contengan, en dosis no exentas, una sustancia clasificada como estupefaciente o psicótropo de acuerdo a los convenios internacionales sobre la materia.

b) Puedan ser objeto, en caso de utilización anormal, de riesgo considerable de abuso medicamentoso, puedan provocar toxicodependencia o ser desviados para usos ilegales.

c) Contengan alguna sustancia que, por su novedad o propiedades, se considere necesaria su inclusión en este grupo como medida de precaución.

La normativa comunitaria no se limitó a establecer una categoría cerrada de medicamentos, como pueden ser las listas aprobadas de estupefacientes y psicótopos. Medicamentos que, potencialmente, pudieran formar parte de esta forma restrictiva de prescripción y dispensación pueden ser, como medida de precaución, clasificados dentro de esta categoría, sin perjuicio de una posterior revisión.

En España la legislación sobre estupefacientes ha sido actualizada mediante el Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario (91) y en muchas comunidades se están incorporando, como consecuencia de la progresiva digitalización de las dispensaciones iniciativas para simplificar la tramitación de la dispensación de esta categoría de medicamentos (92, 93).

4.1.2.3.3. Prescripción médica restringida

La incorporación de la normativa europea sobre las condiciones de prescripción restringida prevista en el artículo 71.3 de la Directiva 2001/83/CE (4) se hizo en el Real Decreto 1345/2007 (11) sin modificaciones relevantes respecto a la normativa europea, salvo con la inclusión, entre paréntesis, de la correspondencia nacional a cada subcategoría.

3. Los medicamentos se someterán a prescripción médica restringida cuando:

a) A causa de sus características farmacológicas o por su novedad, o por motivos de salud pública, se reserven para tratamientos que sólo puedan utilizarse o seguirse en medio hospitalario o centros asistenciales autorizados (Medicamentos de Uso Hospitalario).

b) Se utilicen en el tratamiento de enfermedades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital (Medicamentos de Diagnóstico Hospitalario de prescripción por determinados médicos especialistas).

c) Estén destinados a pacientes ambulatorios, pero cuya utilización pueda producir reacciones adversas muy graves, lo que requerirá, en su caso, prescripción por determinados médicos especialistas y una vigilancia especial durante el tratamiento (Medicamentos de Especial Control Médico).

Los datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios correspondientes a 2017 respecto a la distribución de medicamentos autorizados por las principales tipologías de prescripción se muestran en la Figura 35. Nótese que no hay gráfico para la categoría de medicamentos de especial control médico porque no fue autorizado ninguno en 2017.

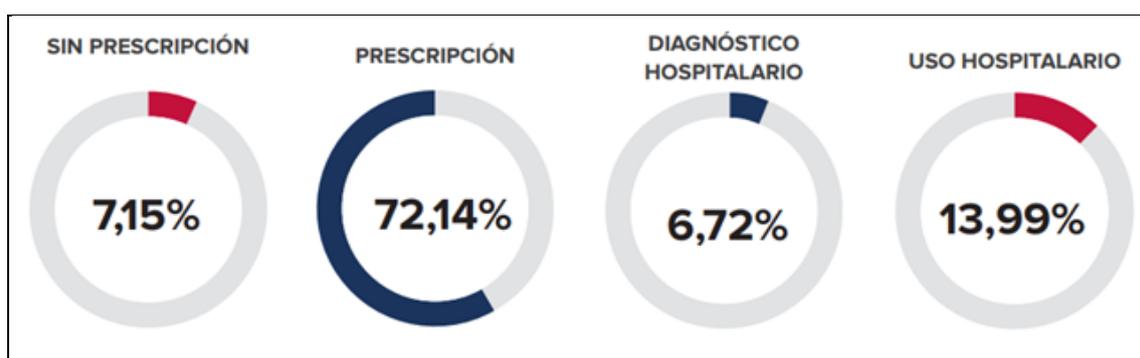


Figura 35. Distribución de medicamentos autorizados en España en 2017 según tipología de prescripción y dispensación. Fuente Memoria de actividades AEMPS 2017(5).

La consideración técnica de las condiciones de prescripción y dispensación de medicamentos establecida por la AEMPS en el momento de la autorización de comercialización o, en la concesión de la solicitud de código nacional y del

material de acondicionamiento para medicamentos autorizados por procedimiento centralizado ha sido, en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, reconsiderada en algunos casos mediante una categorización adicional aplicada a los medicamentos de Diagnóstico Hospitalario con una dispensación hospitalaria.

En efecto, por una parte, según el artículo 24.2 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (7), corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sujetar a reservas singulares la autorización de medicamentos que así lo requieran por su naturaleza o características, así como sus condiciones generales de prescripción y dispensación.

Artículo 24. Garantías de disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales.

.../...

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá, de oficio o a solicitud de las comunidades autónomas interesadas, por razones sanitarias objetivas y debidamente motivadas, sujetar a reservas singulares la autorización de medicamentos que así lo requieran por su naturaleza o características, así como sus condiciones generales de prescripción y dispensación.

Por otra parte, en el ámbito del SNS, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social podrá, conforme al artículo 92.1 *in fine*, aplicar reservas singulares al medicamento, sin perjuicio de lo señalado por la AEMPS:

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 24, y con objeto de garantizar el uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad podrá someter a reservas singulares las condiciones específicas de

prescripción, dispensación y financiación de los mismos en el Sistema Nacional de Salud, de oficio o a propuesta de las comunidades autónomas en la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Con el fin de garantizar el derecho de todas las personas que gocen de la condición de asegurado y beneficiario en el Sistema de un acceso a la prestación farmacéutica en condiciones de igualdad en todo el Sistema Nacional de Salud, las comunidades autónomas no podrán establecer, de forma unilateral, reservas singulares específicas de prescripción, dispensación y financiación de fármacos o productos sanitarios.

No obstante lo anterior, en el seno de la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud podrá decidirse la excepción motivada por una o varias comunidades autónomas en razón de sus propias particularidades.

Esta situación ha sido controvertida porque algunas CCAA han considerado que ostentaban competencias suficientes para establecer unilateralmente reservas en la prescripción y dispensación. Finalmente, una sentencia del Tribunal Supremo (94) ha zanjado la cuestión definitivamente señalando que la competencia es de la Administración Central del Estado y no de las CCAA.

4.1.2.3.4. No sujetos a prescripción médica

La categoría de medicamentos no sujetos a receta médica se justifica para medicamentos que vayan destinados a procesos o condiciones que no necesiten un diagnóstico preciso y cuyos datos de evaluación toxicológica, clínica o de su utilización y vía de administración no exijan prescripción médica, de modo que dichos medicamentos puedan ser utilizados para autocuidado de la salud, mediante su dispensación en la oficina de farmacia

por un farmacéutico, que informará, aconsejará e instruirá sobre su correcta utilización (7).

Los medicamentos no sujetos a prescripción médica no se incluirán en la prestación farmacéutica. Su precio es libre, si bien el Gobierno podrá regular el mecanismo de fijación de los precios de los medicamentos y productos sanitarios no sujetos a prescripción médica que se dispensen en territorio español, siguiendo un régimen general objetivo y transparente (7).

Una característica relevante de este tipo de medicamentos es que la publicidad de los mismos no requiere autorización administrativa previa (7). Esto ha permitido el desarrollo de un sistema de corregulación con el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, con más de 3.500 revisiones realizadas por el Comité Técnico de Autorregulación de la Asociación para el Autocuidado de la Salud (ANEFP) desde su puesta en marcha en 2013 (95).

Los medicamentos no sujetos a prescripción médica están exentos de las obligaciones de inclusión de los dispositivos de seguridad previstos en el Reglamento Delegado de la Comisión 161/2016 (42), salvo algunas excepciones que, en el momento actual, no se comercializan en España.

4.2. FINANCIACIÓN Y FIJACIÓN DEL PRECIO DE LOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS.

4.2.1. TIPOLOGÍA DE MEDICAMENTOS EN FUNCIÓN DE SU PRECIO.

Los precios de los medicamentos autorizados en España se pueden clasificar en tres categorías: 1) **intervenidos**: el precio inicial y sus modificaciones se fijan mediante resolución del órgano competente en materia de precios y financiación ; 2) **notificados**: el titular de la autorización de comercialización los propone al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS) mediante una notificación y los puede aplicar siempre que no se formulen objeciones por parte de la Administración; y 3) **libres**: el titular de la autorización de comercialización los establece y modifica según su criterio (Figura 36).

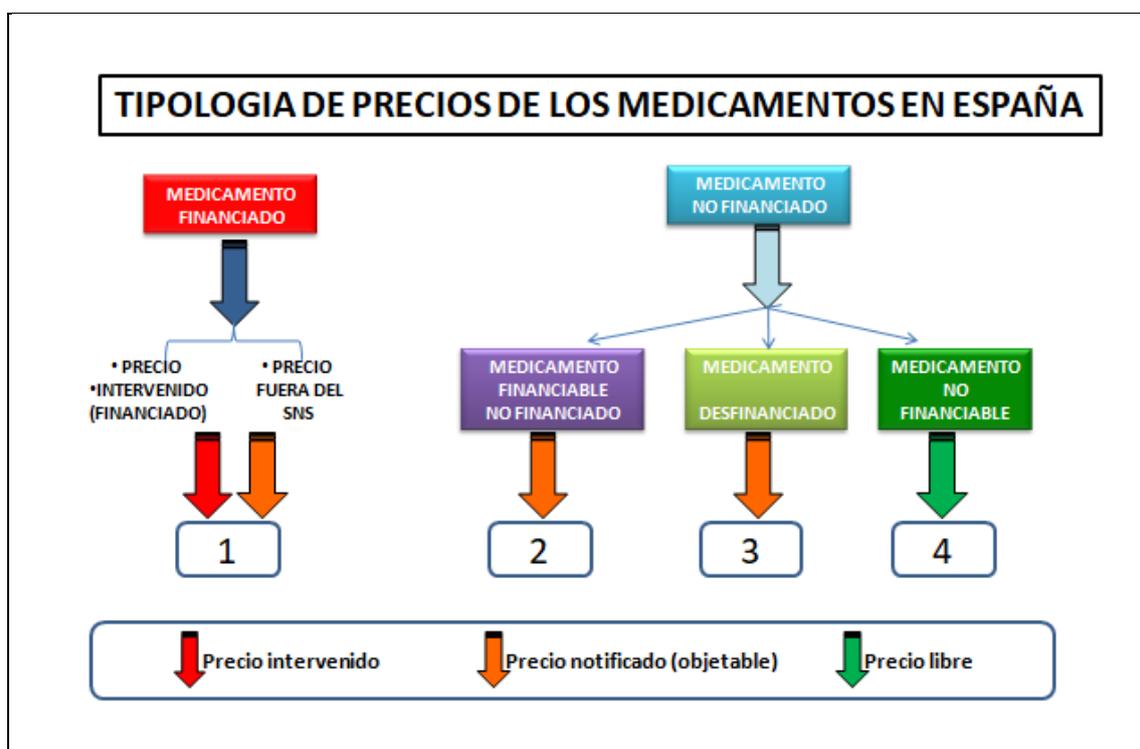


Figura 36. Tipología de precios de los medicamentos en España en función de su precio. Fuente: Elaboración propia.

4.2.1.1. Medicamentos financiados.

En el caso de que el medicamento vaya a ser incluido en la financiación pública, el precio será fijado conforme a los criterios y al procedimiento establecido por el Gobierno, de conformidad con el artículo 94.1 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7).

La fijación de precios comprende medicamentos de dispensación por oficina de farmacia a través de receta oficial, medicamentos de ámbito hospitalario, incluidos los envases clínicos, y los dispensados por servicios de farmacia a pacientes no ingresados.

La intervención de precio afecta a la fijación inicial y a posteriores revisiones, siendo la Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCBSF) el órgano competente para la tramitación de los procedimientos de precio y financiación.

Una de las singularidades la legislación española en materia de precios consiste en la posibilidad de que si un medicamento es financiable pero se dispensa fuera del SNS su precio de financiación pueda ser bien inferior o bien igual al precio industrial del medicamento. Así lo prevé el artículo 94.7 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7).

Por consiguiente, el Sistema Nacional de Salud, tiene un precio privilegiado (igual o inferior) puesto que es, sin duda, el principal consumidor de medicamentos. En los medicamentos de ámbito hospitalario es habitual que el precio de financiación aplicable al SNS sea inferior al precio notificado.

En los medicamentos que se comercializan en el ámbito de la oficina de farmacia, no ha sido todavía posible encontrar un sistema efectivo que permita el reembolso debido por las oficinas de farmacia a laboratorios farmacéuticos y entidades de distribución en aquellos medicamentos que hayan sido dispersados fueran del Sistema Nacional de Salud. Por supuesto, la ley prevé que la información necesaria para hacer efectivo dicho reembolso se obtenga a través del Sistema que se determine para dar cumplimiento en España a la

verificación de medicamentos, que no es otro que el SEVeM (Sistema Español de Verificación de Medicamentos) (Figura 37).

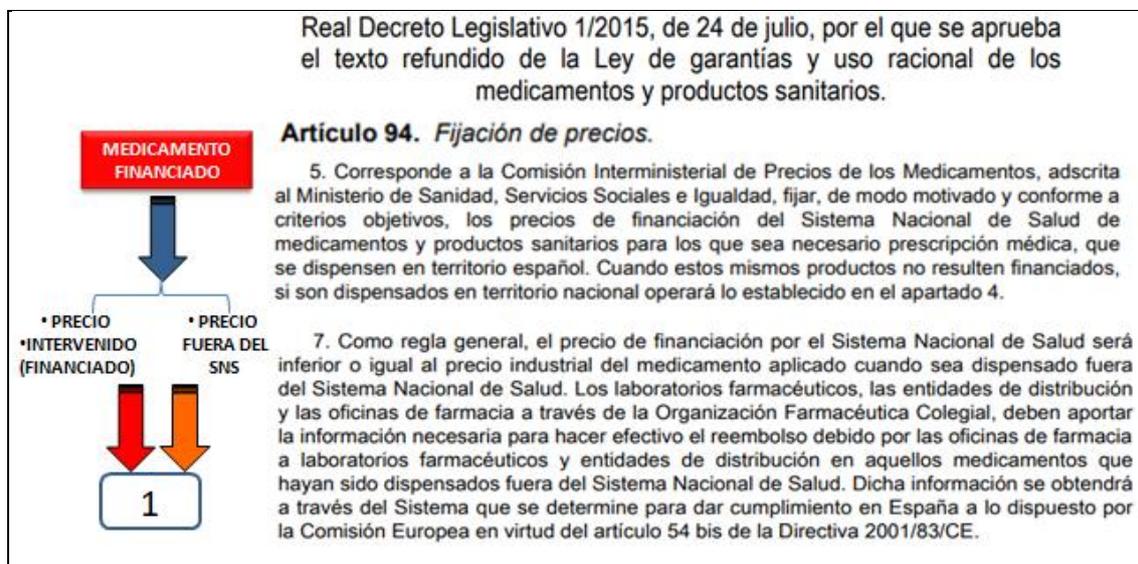


Figura 37. Tipología de precios de los medicamentos financiados en España con precios intervenidos y dispensables fuera del SNS. Fuente: Elaboración propia.

4.2.1.2. Medicamentos no financiados

Como se ha señalado anteriormente, el precio notificado de un medicamento puede ser objetado por la autoridad competente. Existen algunos ejemplos de medicamentos que tienen precio notificado conforme a la normativa vigente.

4.2.1.2.1. **Medicamentos financiados no financiados**

Los medicamentos que al final del procedimiento de financiación no resulten efectivamente incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y, por tanto, no vayan a ser financiados con fondos públicos, tendrán precio notificado.

El régimen de precio notificado, como prevé el artículo 92.4 del citado Real Decreto Legislativo 1/2015 (7), supone que el titular de la autorización de

comercialización comunica el precio al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, de modo que el Departamento pueda objetar el mismo por razones de interés público.

En este caso la norma señala directamente al Departamento Ministerial y no a la Dirección General competente, para establecer las objeciones, aunque es probable que, de haberlas, dichas objeciones se canalizarán a través de la propia Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia (Figura 38).

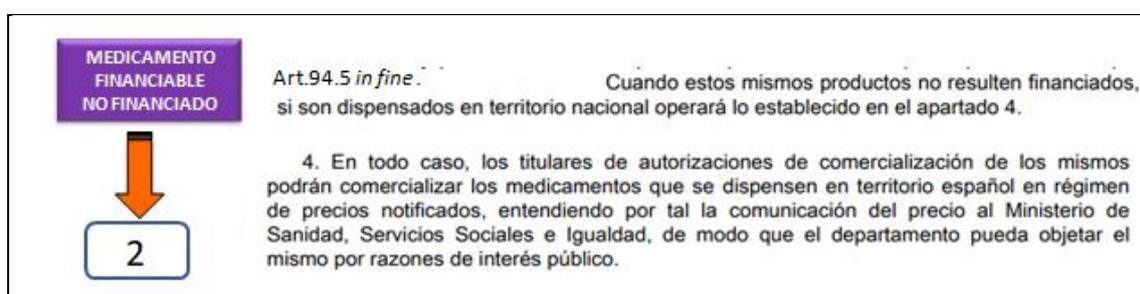


Figura 38. Tipología de precios de los medicamentos financiados en España pero finalmente no financiados. Fuente: Elaboración propia.

4.2.1.2.2. Medicamentos excluidos de la financiación

Este es el caso de los medicamentos que estando financiados en un momento dado, el órgano responsable de la prestación farmacéutica hubiera resuelto que quedan excluidos de la financiación pública a través de la correspondiente disposición normativa.

La motivación de la exclusión está prevista en el artículo 93.2 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7), se relaciona seguidamente:

2. La motivación de la exclusión responderá a alguno de los siguientes criterios:

a) El establecimiento de precios seleccionados.

b) La convivencia con un medicamento no sujeto a prescripción médica con la que comparte principio activo y dosis.

c) La consideración del medicamento como susceptible de publicitarse, directamente al público, en la Unión Europea.

d) Que el principio activo cuente con un perfil de seguridad y eficacia favorable y suficientemente documentado a través de años de experiencia y un uso extenso.

e) Por estar indicados en el tratamiento de síntomas menores.

f) Por cumplir cualquiera de los criterios de no inclusión en financiación pública recogido en el artículo 92.2.

El titular de la autorización de comercialización, en el caso de exclusión de un medicamento, puede comunicar a la Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCBSF) los precios a los que va a comercializar dicho medicamento. En caso de una variación en los precios, también debe realizarse esta comunicación.

En el mes siguiente de la comunicación, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia deberá resolver sobre su conformidad o no al precio propuesto. De ahí, la consideración de objetables que tienen los precios de los medicamentos excluidos.

Las discrepancias sobre el precio propuesto por el titular de la autorización de comercialización se deben elevar a la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) para que resuelva sobre la cuestión. La motivación que justificaría una discrepancia debe basarse en razones de protección de la salud pública, de igualdad de acceso a los medicamentos por parte de los pacientes o de lesión real o potencial de los intereses de colectivos desfavorecidos (Figura 39).

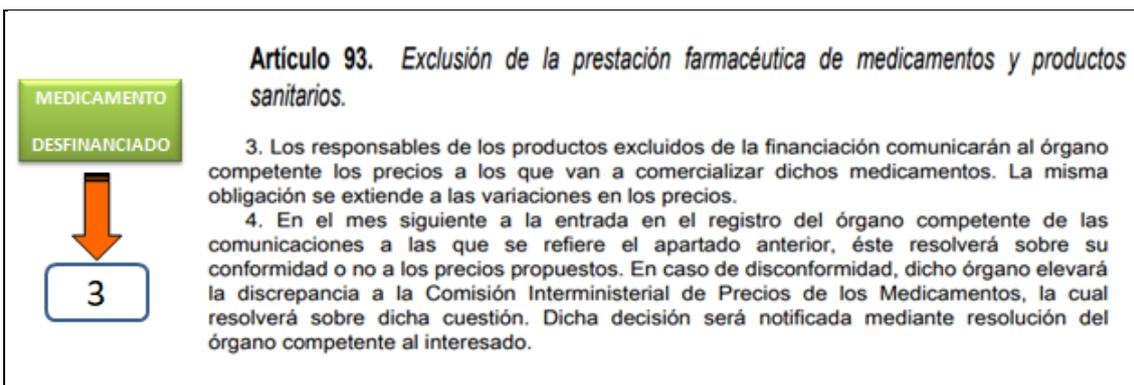


Figura 39. Tipología de precios de los medicamentos excluidos de la financiación en España. Fuente: Elaboración propia.

4.2.1.2.3. Medicamentos de precio libre.

La disposición transitoria tercera del Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones (96) titulada: De la fijación de los precios de medicamentos no incluidos en la prestación farmacéutica, señala que salvo decisión en contrario de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos (CDGAE), por razones de interés general, en tanto no se regule los mecanismos de fijación de los precios venta al público de los medicamentos y productos sanitarios, los precios industriales serán libres en aquellos medicamentos que no se financien con cargo a fondos públicos.

Esta disposición viene a constatar que los medicamentos que no se consideran necesarios para el Sistema Nacional de Salud pueden comercializarse al precio que determine su titular de la autorización de comercialización, salvo en circunstancias tan excepcionales que se precisaría de una decisión de la CDGAE.

Por tanto, todos aquellos medicamentos que normativamente no podrían estar financiados tendrán precio libre. Estos medicamentos están en los grupos y subgrupos terapéuticos excluidos de la financiación pública y se relacionan en el anexo II del Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta

la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC (97) (Figura 40).

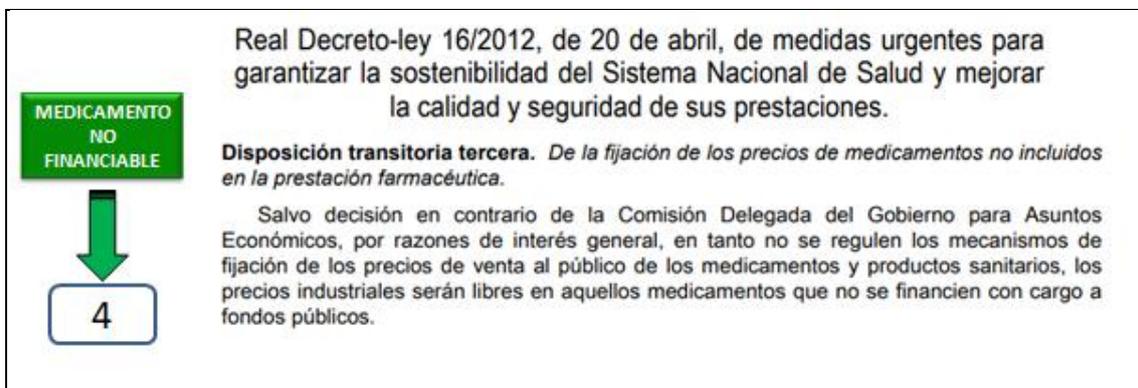


Figura 40. Tipología de precios de los medicamentos no financiados en España.

Fuente: Elaboración propia.

4.2.2. PROCEDIMIENTO DE PRECIO Y FINANCIACIÓN EN ESPAÑA.

Una vez autorizado un medicamento en España, con independencia del procedimiento que hubiera seguido (centralizado, reconocimiento mutuo, descentralizado o nacional), la AEMPS comunica al órgano competente (actualmente la Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia) la existencia de una autorización de comercialización del medicamento en cumplimiento del punto tercero de la Instrucción de 13 de diciembre de 2002, de la Subsecretaría, por la que se coordinan los procedimientos administrativos relativos a autorización de comercialización y a financiación con fondos públicos de las especialidades farmacéuticas (98). Esta comunicación se realiza tanto para los nuevos medicamentos (punto primero de la Instrucción) como para las modificaciones (punto segundo):

Primero.-En la resolución por la que se otorga la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica, el Director de la

Agencia Española del Medicamento comunicará al laboratorio correspondiente que, con la misma fecha y con base en el principio de coordinación administrativa, se da traslado de la resolución a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, a efectos de que por dicho centro directivo se proceda, de oficio, a resolver sobre lo previsto en el artículo 94.1, primer párrafo, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Segundo.-En la resolución por la que se autorice una modificación de la autorización que afecte al contenido de la prestación farmacéutica, el Director de la Agencia Española del Medicamento comunicará al laboratorio correspondiente que, con la misma fecha y con base en el principio de coordinación administrativa, se da traslado de la resolución a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, a efectos de que por dicho centro directivo se proceda, de oficio, a resolver sobre lo previsto en el artículo 94.1, segundo párrafo, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Tercero.-El Director de la Agencia Española del Medicamento trasladará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, a los efectos señalados y en la fecha en que se dicten las mismas, las resoluciones a las que se refieren los apartados anteriores.

El procedimiento para la fijación del precio de los medicamentos está establecido en el Real Decreto 271/1990, de 23 de febrero, sobre la reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano (99). Como señala el preámbulo de esta norma, corresponde a las autoridades nacionales la fijación del precio de los medicamentos. Este tiene en cuenta lo previsto en la Directiva 89/105/CEE del Consejo de 21 de diciembre de 1988 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 (100).

Aunque los elementos de precio y financiación son estrictamente nacionales, la Directiva 89/105/CEE (100) estableció que las autoridades nacionales de los países de la UE, una vez que se autoriza un medicamento, debían:

- *adoptar una decisión sobre el precio aplicable y el nivel de reembolso en el plazo de noventa días desde la recepción de la solicitud, siempre y cuando se haya aportado toda la información necesaria,*
- *permitir que un solicitante venda el producto al precio propuesto, si no adoptan una decisión en el plazo de noventa días,*
- *exponer los motivos basados en criterios objetivos y comprobables de la negativa a autorizar el precio de un medicamento,*
- *seguir los mismos procedimientos al examinar las solicitudes en el caso de:*
 - *un aumento del precio de los medicamentos,*
 - *una exención debido de la congelación de los precios, o*
 - *la inclusión en la lista de productos reconocidos por los sistemas nacionales de seguro de enfermedad,*
- *revisar al menos una vez al año cualquier congelación de precios que pueda imponerse sobre todos los medicamentos o algunas categorías de medicamentos para determinar si todavía está justificada por las condiciones económicas,*
- *informar a la Comisión Europea sobre los términos de cualquier control directo o indirecto que adopten sobre los beneficios de las empresas farmacéuticas,*
- *permitir que las decisiones se recurran ante un órgano jurisdiccional nacional e informar al solicitante sobre los requisitos de procedimiento de esos recursos.*

Después de revisar la legislación, la Comisión propuso una nueva Directiva en marzo de 2012. La propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del

Consejo relativa a la transparencia de las medidas que regulan los precios de los medicamentos de uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas públicos de seguro de enfermedad (101), pretendía agilizar los procedimientos y reducir el tiempo empleado por las decisiones nacionales relativas a la fijación de los precios y el reembolso de los medicamentos.

La propuesta jurídica en definitiva, tenía la intención de simplificar los procedimientos, así como mejorar la claridad y la seguridad jurídicas de todas las partes interesadas. La propuesta fue retirada posteriormente por la Comisión en marzo de 2015. La retirada fue justificada por el hecho de que, después de 16 reuniones del Grupo de Trabajo sobre medicamentos y productos sanitarios del Consejo de la UE, no se consideró probable ningún acuerdo como consecuencia de las objeciones que se realizaron por parte de algunos Estados miembros (102).

En el ámbito nacional, se han publicado en varias ocasiones proyectos de actualización de la legislación sobre precio y reembolso de los medicamentos, el más reciente (103) es un proyecto de que consta de un preámbulo o parte expositiva y una parte dispositiva. La parte dispositiva se estructura en 11 capítulos, 71 artículos, 9 disposiciones adicionales, 4 disposiciones transitorias, 1 disposición derogatoria y 5 disposiciones finales. Se añaden anexos I y II, en los que se recogen las especificaciones de los cupones precinto a incorporar en el embalaje de los medicamentos y productos sanitarios incluidos en la prestación farmacéutica del sistema nacional de salud.

La futura norma sigue en tramitación aunque no parece que vaya a tener prioridad si se tienen en cuenta las declaraciones públicas efectuadas desde la Directora General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia en el XVII Encuentro de la Industria Farmacéutica Española celebrado en Santander en Septiembre de 2017 y al cambio de gobierno experimentado en España en junio de 2018. Con todo, sería de gran utilidad una disposición que actualizara la regulación de precio y financiación, puesto que es una materia poco documentada. Los criterios generales previstos en la ley o en las directivas son suficientemente conocidos, pero los procedimientos

y el funcionamiento interno del órgano competente en materia de precios y financiación de medicamentos no ha sido de dominio público hasta la publicación en enero de 2017 del informe N° 1185 del Tribunal de Cuentas sobre la fiscalización de la actividad económica desarrollada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en relación con el Área Farmacéutica, para los ejercicios 2014 y 2015 (104).

En definitiva, el procedimiento de precio y financiación de los medicamentos sigue rigiéndose en España con carácter general por lo previsto en el título VIII y en particular en el artículo 94 Real Decreto Legislativo 1/2015 (7), así como en lo regulado en el Real Decreto 271/1990 (99), que sigue en vigor estableciendo las líneas generales de la fijación del precio y financiación.

El Real Decreto 271/1990 (99), en su artículo 2, indica que los precios autorizados tendrán la consideración de máximos. En caso de la comercialización de un medicamento a un precio menor del autorizado deberá notificarse al Ministerio, actualmente el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. También señala que en la autorización del precio se podrá fijar un plazo determinado para su validez, que no será inferior a un año, si bien la autorización será revisable de oficio o a instancia de parte cuando lo exijan cambios en las circunstancias sociosanitarias, técnicas, empresariales o presupuestarias.

Los procedimientos que pueden dar lugar a la tramitación de un expediente de financiación pueden iniciarse de oficio (81%), como consecuencia de la información que traslada la AEMPS a la DGCSF cuando se produce una autorización de comercialización de un medicamento o en el caso de una modificación relevante para el Sistema Nacional de Salud. En algunos casos esta tramitación de oficio puede también iniciarse como consecuencia de la actividad de la comisión interministerial de los precios de los medicamentos (CIPM) o de otros órganos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Los procedimientos se pueden también iniciar a solicitud de la empresa farmacéutica interesada (19%) según el citado informe (104). La Figura 41 se muestra el flujograma del procedimiento de financiación y fijación de precios.

FLUJOGRAMA PROCEDIMIENTO FINANCIACIÓN Y FIJACIÓN PRECIOS

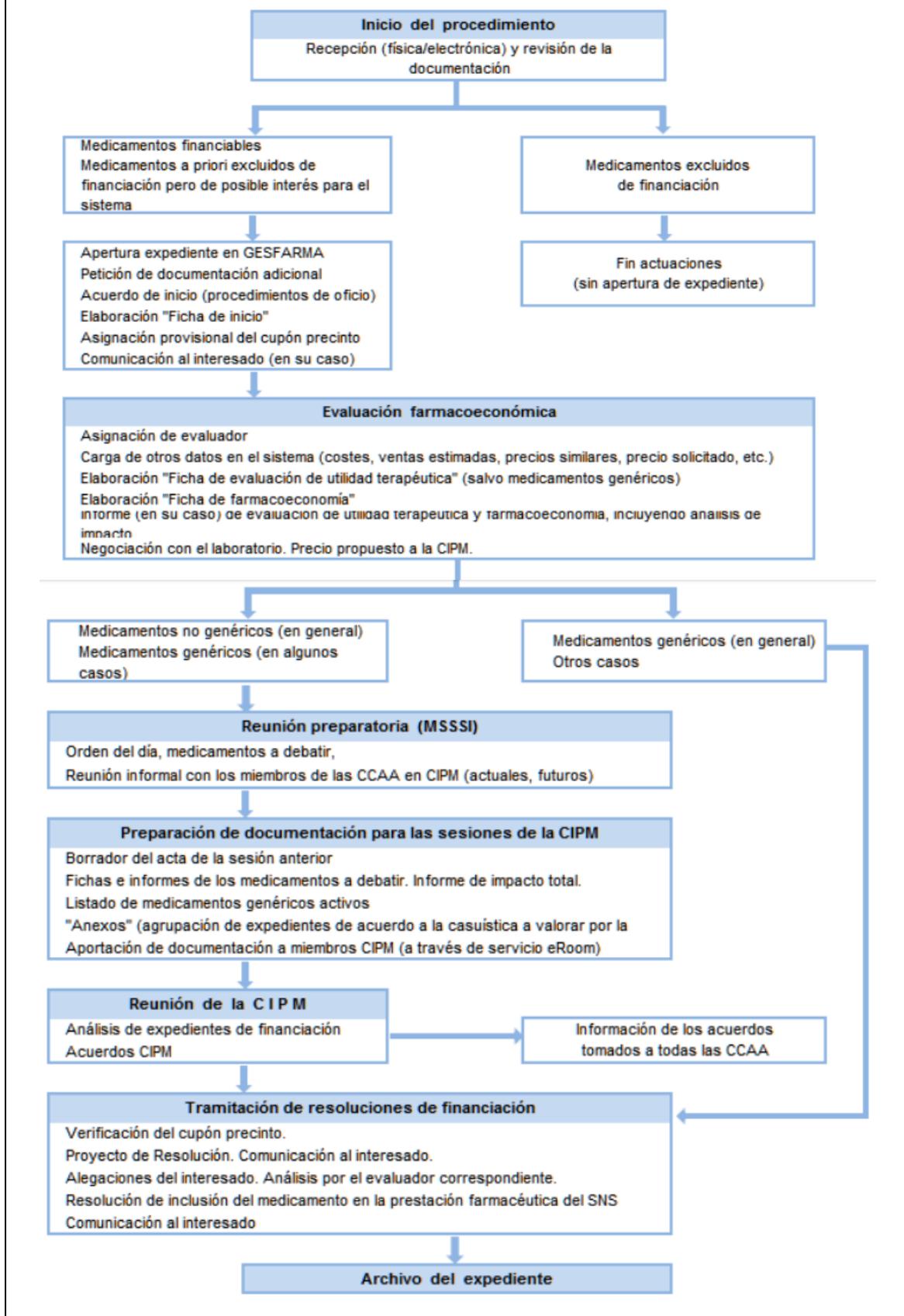


Figura 41. Fuente: Tribunal de Cuentas. Informe 1185 (Pág. 33) Enero 2017 (104).

El informe del Tribunal de Cuentas señala que en su fase inicial, el sistema separa de forma automática los medicamentos que, por estar incluidos en los grupos del anexo II del Real Decreto 1348/2003 (97) están excluidos de la financiación pública. Con los restantes medicamentos se abre un expediente, se incorporan los datos del medicamento en GESFARMA, que es la herramienta para la gestión informatizada de los diversos procedimientos en el ámbito de precios y financiación (105).

Tras la apertura del expediente se asigna, de manera provisional, el cupón precinto que deberá llevar asociado el medicamento (Figura 41), y se efectúa una petición de documentación adicional al interesado, en especial para que manifieste su interés respecto a que el medicamento sea financiado por el Sistema Nacional de Salud, indique el precio industrial al que pretende comercializar el producto y presente sus estimaciones de ventas para los tres primeros años. Esta comunicación, que adopta la forma de acuerdo de inicio al interesado, permite asignar la tarea de evaluación al técnico correspondiente, según la especialización de evaluadores de acuerdo con la clasificación ATC del medicamento.

Con los datos aportados por el ofertante y considerando el precio solicitado, los técnicos evaluadores inician un proceso de negociación con la empresa farmacéutica para determinar el precio que finalmente se propondrá a la CIPM. Una vez consensuada la propuesta de inclusión y su precio se pasa a la siguiente fase, momento en el que ya no se pueden modificar los datos de la evaluación, ni los precios propuestos, salvo que los expedientes se sometan a la CIPM (104).

Se someten a la CIPM, además de las nuevas solicitudes, los expedientes de medicamentos con una nueva indicación, los que tienen revisión de precio y aquellos que van a ser excluidos de la financiación. Los expedientes correspondientes a medicamentos genéricos no se someten a evaluación terapéutica ni pasan por las CIPM puesto que no suponen una novedad que justifique la evaluación de su financiación y precio. En estos casos los expedientes pasan directamente a la fase de resolución. No obstante, cuando el expediente se corresponde con un medicamento basado en un dossier de

registro genérico pero que supone una novedad en el arsenal terapéutico español porque el medicamento original no estuviera autorizado en España, la tramitación se realiza por el procedimiento habitual y se valora por la CIPM (104).

Corresponde a la CIPM, según señala el artículo 94.5 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7), fijar, de modo motivado y conforme a criterios objetivos, los precios de financiación del Sistema Nacional de Salud de medicamentos y productos sanitarios para los que sea necesario prescripción médica, que se dispensen en territorio español. La CIPM deberá tener en consideración los análisis de coste-efectividad y de impacto presupuestario que presente la empresa farmacéutica ofertante.

Conforme a lo establecido por la disposición adicional primera del Real Decreto 485/2017, de 12 de mayo, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (106), la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) está compuesta por 11 miembros:

2. La Comisión estará compuesta por:

a) Presidencia: La persona titular de la Secretaría General de Sanidad y Consumo.

b) Vicepresidencia: La persona titular de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.

c) Vocalías:

1.º Dos personas en representación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, con rango de director general.

2.º Dos personas en representación del Ministerio de Hacienda y Función Pública, con rango de director general, una de ellas en representación de la Secretaría de Estado de Presupuestos y Gastos y otra en representación de la Secretaría de Estado de Hacienda.

3.º Tres representantes de las comunidades autónomas, a propuesta del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, elegidos entre sus miembros.

4.º La persona titular de la Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, que actuará como Secretario.

5.º Un funcionario de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.

Por parte de las comunidades autónomas se convoca a seis miembros para formar parte de la CIPM, tres titulares y tres oyentes, que van rotando cada seis meses conforme al orden de precedencia que determina la antigüedad de la publicación oficial de los estatutos de autonomía de las distintas comunidades autónomas. Los vocales oyentes serán los que corresponda ser nombrados vocales titulares en el siguiente periodo de representación conforme al orden rotatorio aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (107).

Una vez la CIPM emite la propuesta de inclusión o no en el sistema de financiación de un determinado medicamento, se materializa la fase de tramitación de las resoluciones de financiación.

Corresponde a la Subdirección General de Calidad de los Medicamentos y Productos Sanitarios emitir el proyecto de resolución para que, en caso de que el interesado formule alegaciones, éstas puedan ser consideradas para ser de nuevo dictaminadas por la CIPM.

Transcurrida esta segunda fase, la CIPM realiza un nuevo dictamen que servirá de base para la resolución definitiva de inclusión o no del medicamento en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Esta resolución está firmada por el titular de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia.

Desde enero de 2018 está disponible en la página web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social una nota informativa que se publica de manera periódica sobre las sesiones de la CIPM, con las presentaciones de los medicamentos incluidos o excluidos en la financiación pública, tanto en el caso de nuevas solicitudes como en el de nuevas indicaciones, señalando si el dictamen de la CIPM se ha producido antes o después de la fase de alegaciones (108).

4.3. ACCESO A LOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA

Una vez otorgada la autorización de comercialización y fijado el precio del medicamento y las condiciones de reembolso, el medicamento no está, necesariamente, disponible para pacientes y profesionales sanitarios puesto que a partir de este momento entran en juego todas las administraciones autonómicas que son las que deben hacerse cargo de la financiación pública del medicamento en sus respectivas autonomías.

Al intervenir diferentes decisores en la siguiente etapa del medicamento, la resultante de acceso puede ser también diferente. Esta es una preocupación del propio legislador que en el preámbulo del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7) señala:

El desafío sigue siendo, mucho más en la situación económica actual, asegurar la calidad de la prestación en todo el Sistema Nacional de Salud en un marco descentralizado capaz de impulsar el uso racional de los medicamentos y en el que el objetivo central sea que todos los ciudadanos sigan teniendo acceso al medicamento que necesiten, cuando y donde lo necesiten, en condiciones de efectividad y seguridad.

En el artículo 91.5 de la mencionada norma, se señala de manera clara y directa que las actuaciones de gestión de las CCAA no deben producir diferencias de acceso ni distorsiones en el mercado único:

5. Las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y utilización de medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las comunidades autónomas no producirán diferencias en las condiciones de acceso a los medicamentos y productos sanitarios financiados por el Sistema Nacional de Salud, catálogo y precios. Dichas medidas de racionalización serán homogéneas para la totalidad del territorio español y no producirán distorsiones en el mercado único de medicamentos y productos sanitarios.

Abundando en lo anterior, y para garantizar condiciones de igualdad en el acceso, el artículo 92.1 *in fine* de la citada norma señala expresamente que no caben medidas unilaterales por parte de las CCAA que supongan reservas

singulares específicas de prescripción, dispensación y financiación, buscando siempre el acuerdo de la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud para mantener la coherencia en todo el territorio.

Con el fin de garantizar el derecho de todas las personas que gocen de la condición de asegurado y beneficiario en el Sistema de un acceso a la prestación farmacéutica en condiciones de igualdad en todo el Sistema Nacional de Salud, las comunidades autónomas no podrán establecer, de forma unilateral, reservas singulares específicas de prescripción, dispensación y financiación de fármacos o productos sanitarios.

No obstante lo anterior, en el seno de la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud podrá decidirse la excepción motivada por una o varias comunidades autónomas en razón de sus propias particularidades.

A pesar de que la legislación vigente no parece ofrecer dudas, las administraciones autonómicas deben gestionar adecuadamente los recursos, finitos, de los que disponen y, por tanto se consideran legitimadas para establecer condiciones adicionales a la entrada de nuevos medicamentos.

Si a ello se suma que la entrada de nuevos medicamentos, con precios que suelen ser elevados, puede afectar a los presupuestos destinados a sanidad, también distintos en cada una de las CCAA (109), se entiende la necesidad expresada por las CCAA de racionalizar el uso de las novedades terapéuticas.

Teniendo en cuenta que en esta fase del ciclo de vida, el medicamento puede ya haber sido incluido en la financiación pública del SNS y tener fijado un precio, resulta muy relevante para las administraciones el grado de utilización que se haga del mismo, especialmente considerando las alternativas terapéuticas (y no terapéuticas existentes) y los precios de las mismas.

Para los responsables de la gestión farmacéutica de las CCAA no parece que la mera autorización, financiación y fijación de precio acordada centralizadamente sea suficiente.

De hecho en septiembre de 2014, el Instituto de Salud Carlos III publicó un informe en el que se analiza la constitución y funcionamiento de los Comités Autonómicos de Evaluación (CAE) de nuevos medicamentos de uso ambulatorio. En el mismo se destaca que en el momento de su realización (mayo 2013) en 14 de las 17 CCAA estaba operativo un comité (110).

La proliferación de comités autonómicos de evaluación ha favorecido en el pasado la aparición de informes discrepantes para un mismo medicamento o que manifestaban la escasa aportación de muchas de las nuevas terapias. Visto con una perspectiva temporal más amplia, no parece que las incorporaciones de medicamentos aparecidas en los últimos años hayan resultado, en la práctica, tan poco relevantes como se desprendía de los informes de los comités autonómicos. Así, con la aplicación del algoritmo para la calificación de los nuevos medicamentos según su grado de innovación terapéutica que utiliza el Comité Mixto para la Evaluación de Nuevos Medicamentos -constituido en 2003 e integrado por 6 CCAA-, resulta que de los 200 medicamentos evaluados en el periodo 2004-2009, 146 medicamentos no aportaban nada nuevo (73%); en 35 había insuficiente experiencia para poder evaluarlos (17,5%); 12 tenían una utilidad eventual (6%); 6 aportan algo (3%) y 1 suponía una mejora terapéutica importante (0,5%). Es decir, más del 80% de los nuevos medicamentos evaluados fueron calificados e incorporados a los listados como Novedades Terapéuticas No recomendadas (111).

La iniciativa de elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico que se comenta en el punto siguiente, posiblemente haya reducido la actividad de estos comités autonómicos y la repetición de evaluaciones. Sin embargo todas las CCAA mantienen estructuras administrativas propias para la evaluación de nuevos medicamentos, que van actualizándose periódicamente (Figura 42).

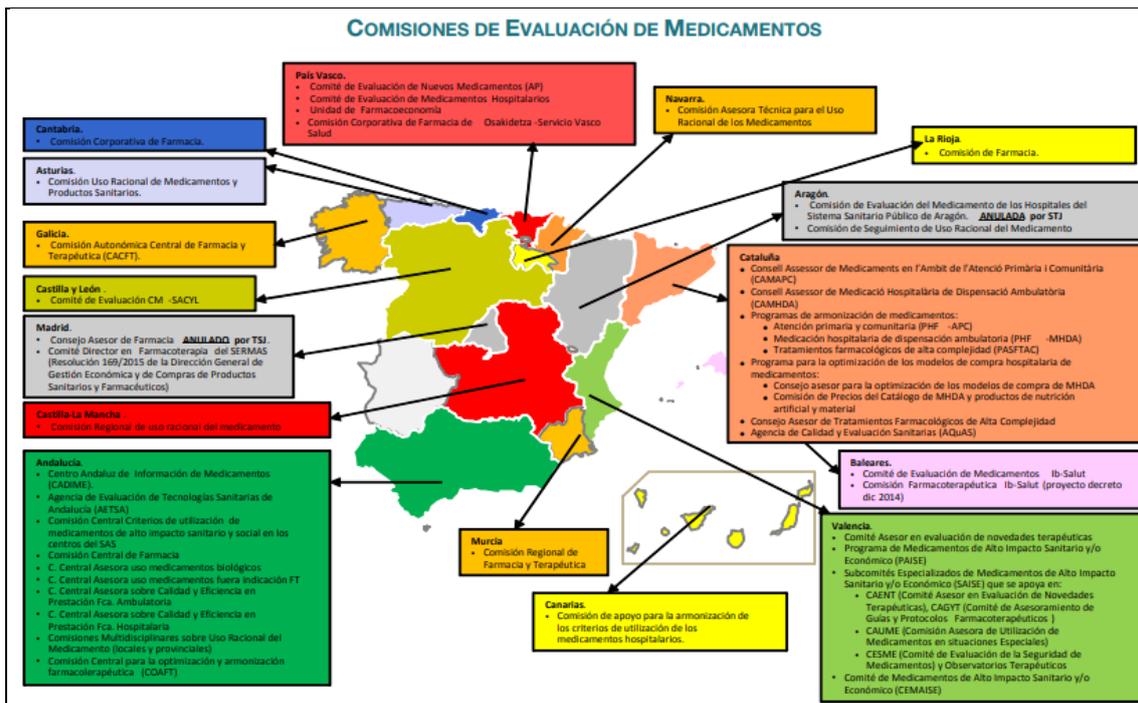


Figura 42. Comisiones de Evaluación de Medicamentos. 2016. Fuente: Farmaindustria (111).

4.3.1. LOS INFORMES DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO (IPT)

Desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se adoptó una iniciativa, en colaboración con las CCAA y el resto de los agentes para que, de manera pública, junto a la decisión de precio y reembolso se dispusiera de un informe de posicionamiento terapéutico del medicamento para contribuir a su mejor ubicación en terapéutica y que fuera válido para todo el Estado.

La base legal del IPT se encuentra en la Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de

26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (112). La disposición adicional señala lo siguiente:

Disposición adicional tercera. Posicionamiento de medicamentos.

Las actuaciones orientadas a establecer la posición de un medicamento en la prestación farmacéutica y su comparación con otras alternativas terapéuticas, tendrán una base científico técnica común para todo el Sistema Nacional de Salud y se realizarán en el marco de los informes de posicionamiento de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Dichos informes tendrán carácter vinculante.

La Comisión Permanente de Farmacia del SNS, el 21 de Mayo de 2013, aprobó un documento de consenso titulado: *Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos* (113) en el que se sientan las bases de colaboración para la elaboración de los IPT de los medicamentos de uso humano.

En el documento se señala que los IPT se plantean para ofrecer, más allá de la autorización del medicamento, una información relevante, basada en la evidencia científica de la posición que el nuevo medicamento ocupa en el mercado en comparación con otros medicamentos o medidas de salud ya existentes.

La fortaleza del procedimiento se basa en el acuerdo de los actores y así se expresa en el preámbulo del documento:

Para ello, el documento describe el acuerdo de colaboración y el procedimiento de trabajo propuesto para estas evaluaciones, sentando a su vez las bases de revisión del mismo, todo ello en un entorno de colaboración leal entre las diferentes administraciones sanitarias, sin patrimonialización alguna por parte de ninguna de ellas.

En el proceso de generación de IPTs intervienen tanto las estructuras de evaluación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS), de la Dirección General de Cartera Básica del Servicio Nacional de Salud y Farmacia (DGCBSF), y las de las Comunidades Autónomas (CCAA). Asimismo, en una parte del procedimiento, se ofrece la posibilidad de presentar comentarios sobre el informe preliminar a la compañía o compañías afectadas, a las sociedades científicas implicadas, y a las asociaciones de pacientes relevantes considerando naturalmente, en cada caso, el tipo de medicamento que se informa (Figura 43).

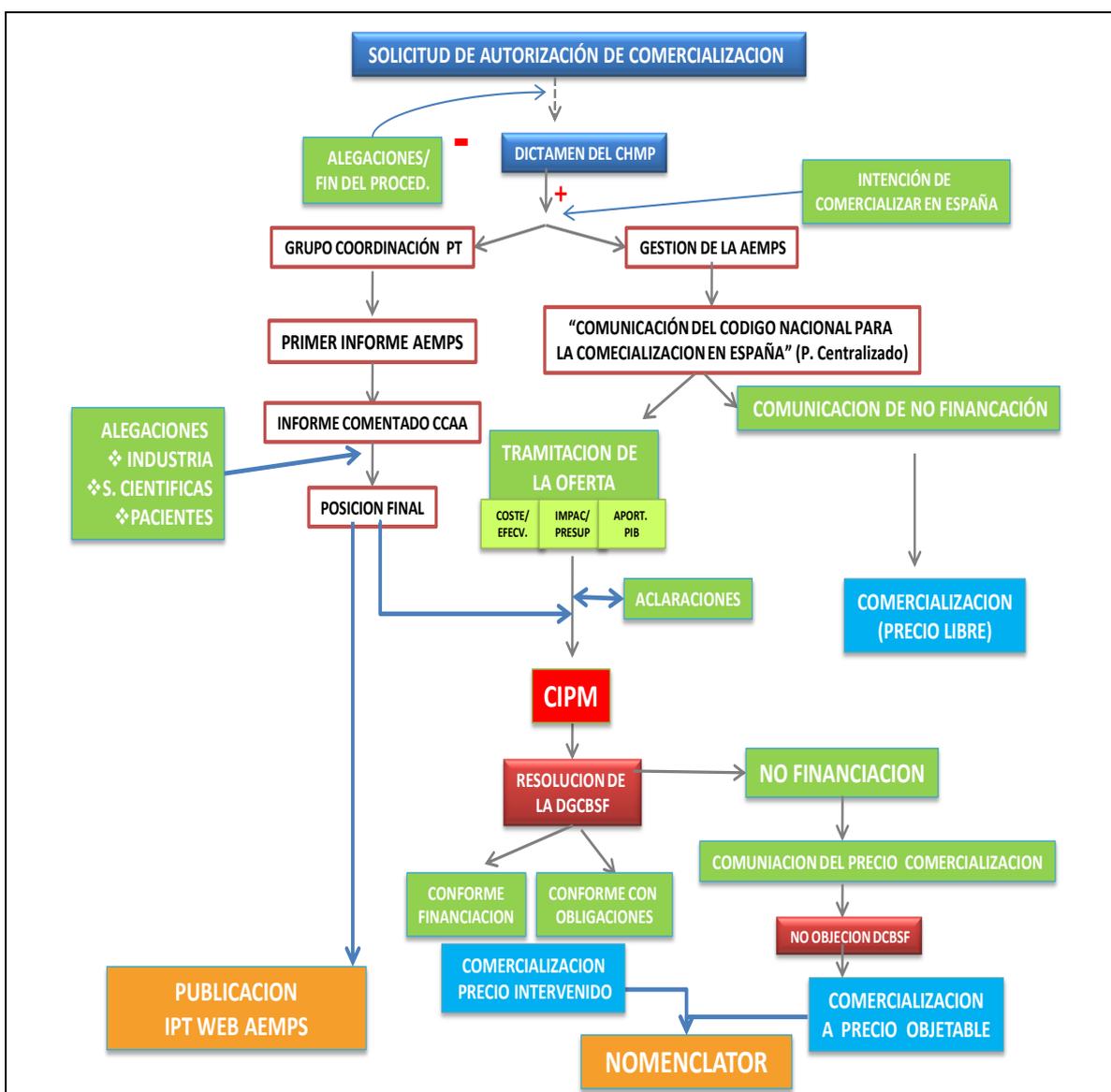


Figura 43. Esquema del procedimiento de precio y financiación en España incorporando el proceso de IPT. Fuente: Elaboración propia.

Aunque en el referido documento sobre los IPT se incluye un calendario de evaluación que supone un total de 97 días para la adopción del informe, a los que cabe sumar 21 días adicionales para incorporar los aspectos de evaluación económica y de impacto presupuestario, tras la decisión de precio y financiación, la realidad demuestra que los plazos son considerablemente mayores en el momento actual.

Tal como se puede observar en la Figura 44, elaborada con los datos que publica la AEMPS regularmente, en septiembre de 2018, el 59% de los informes de posicionamiento terapéutico totales (323 IPT) se han publicado (192 IPT), quedando un 41% restante (131 IPT) pendientes de publicar, aunque una buena parte de ellos (52 IPT) están finalizados a la espera de la formalización de la decisión de precio y financiación mientras que los restantes (79 IPT) están en estudio.

Aunque es posible que la elaboración del IPT se desencadene por iniciativa de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia para cualquier medicamento autorizado o tramitado por procedimiento nacional cuando se considere necesario, actualmente todos los IPT en elaboración son medicamentos tramitados por procedimiento centralizado (procedimiento CHMP). Sobre el plazo teórico de tramitación del IPT (97 días) se observa que el promedio de días en los IPTs ya finalizados es notablemente superior (286 días) y lo mismo ocurre con los que están pendientes de elaboración (294 días).

Seguimiento de los IPT	16.12.16	10.02.17	07.04.17	20.06.17	22.09.17	13.10.17	05.12.17	16.02.18	20.04.18	05.09.18	Prom. días
IPT Totales	198	203	213	232	239	251	256	277	286	323	
Publicados en la web de la AEMPS	115	122	123	129	139	139	149	153	162	192	
Pendientes de publicar	83	81	90	103	100	112	107	124	124	131	
- Finalizados	38	44	50	56	50	54	50	55	52	52	286
- Pendientes de elaboración	45	37	40	47	50	58	57	69	72	79	294
• Por procedimiento CHMP	45	37	40	47	50	58	57	69	72	79	294
- En plazo (< 97 días)	23	9	9	19	7	11	16	20	18	25	60
- Fuera de plazo	22	28	31	28	43	47	41	49	54	54	403
< 180 días	2	17	19	9	19	20	7	15	10	14	132
> 180 días	20	11	12	19	24	27	34	34	44	40	497

Figura 44. Seguimiento de los Informes de Posicionamiento Terapéutico en España. Fuente: Elaboración propia a partir de los datos publicados por la AEMPS.

4.3.2. LA INICIATIVA EUROPEA SOBRE EVALUACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS (HTA).

La necesidad de encontrar una adecuada ubicación de los nuevos medicamentos después de la autorización de comercialización no sólo existe en España. También en otros Estados miembros se han organizado para evaluar internamente los medicamentos en los ámbitos económicos y muchos estados disponen de estructuras de evaluación como NICE (*National Institut for Health and Care Excellence*) en el Reino Unido, IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) en Alemania, HAS (French National Authority for Health/Haute Autorité de Santé) en Francia, o la propia Agencia del medicamento italiana AIFA (*Italian Medicines Agency*).

Todas las anteriores instituciones, y otras equivalentes de otros Estados miembros forman parte de una red EUnetHTA (114) conformada por 81 organizaciones de 29 países y financiada por la Comisión Europea con el objetivo de definir e implementar un modelo sostenible para la cooperación científica y técnica en evaluación de tecnología de salud en Europa.

Sin embargo, parece que el futuro de la evaluación europea de las tecnologías, incluyendo los medicamentos, irá por otro camino a raíz de la propuesta de Reglamento presentado por la Comisión el 31 de enero de 2018: Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre evaluación de las tecnologías sanitarias y por el que se modifica la Directiva 2011/24/UE (115).

La Comisión Europea pone de manifiesto en la propuesta que a pesar de los logros de la cooperación actual de la UE, se ha identificado una serie de problemas que no pueden abordarse suficientemente mediante la cooperación voluntaria continua sobre evaluación de tecnología de salud basada en proyectos (en referencia clara a EUnetHTA), con financiación a corto plazo, que es necesario asegurar y renegociar en cada ciclo financiero sin garantía de continuidad y añade dos problemas adicionales.

El primero, equivalente a lo que ocurre en España, a escala europea: la obstaculización y distorsión del acceso al mercado debido a los diferentes

procesos y metodologías nacionales de los organismos nacionales y regionales, lo que da lugar a una falta de previsibilidad comercial, a costes más elevados y, a largo plazo, a efectos negativos para la innovación, pudiendo contribuir a que haya retrasos y desigualdades en la disponibilidad de tecnologías sanitarias innovadoras para los pacientes.

El segundo, la duplicación del trabajo de los organismos nacionales de evaluación de tecnologías sanitarias. Diferentes Organismos de diferentes Estados miembros llevan a cabo evaluaciones clínicas de las mismas tecnologías de manera paralela o en un plazo similar, lo que da lugar a una duplicación de esfuerzos y a un uso ineficaz de los recursos.

A pesar de las razones esgrimidas por la Comisión en su propuesta, los estados miembros parecen reticentes a ceder soberanía a favor de la evaluación de la tecnología sanitaria a nivel europeo que se tramitará por el procedimiento legislativo ordinario (ex procedimiento de codecisión) fundamentalmente porque consideran que la propuesta de la Comisión no respeta el principio de subsidiaridad, entendiendo que la evaluación actual de las tecnologías sanitarias sirve de base para la adopción de decisiones estrictamente nacionales en materia de política sanitaria, por ejemplo, sobre la fijación de precios y el reembolso.

Algunos parlamentos de los Estados miembros (116) consideran que, en su forma actual, la propuesta de la Comisión interferiría en la competencia, jurídicamente protegida, de los Estados miembros en materia de definición de su política sanitaria, así como en la organización del sistema sanitario puesto que la propuesta de la Comisión Europea prevé normas obligatorias a escala de la Unión que tienen repercusiones sobre la configuración de los sistemas sanitarios nacionales. La elaboración de informes de evaluación de tecnología de salud y, en particular, las decisiones de evaluación adoptadas sobre esta base determinan en gran medida la decisión sobre la admisibilidad de los costes y la fijación de precios. Por lo tanto, la prohibición de realizar evaluaciones de tecnología de salud propias, siempre que se haya elaborado una evaluación conjunta a escala de la Unión, así como la obligación de

aceptar estas evaluaciones, perjudican la adopción de decisiones por parte de los Estados miembros sobre el reembolso/la fijación de precios.

Aunque se desconoce la suerte que correrá esta tramitación y el resultado final de la misma, cabe señalar que la armonización europea se ha alcanzado satisfactoriamente y de una manera progresiva. Como se ha comentado en esta memoria, tanto por la elaboración de la documentación de la solicitud de autorización, como por los procesos de autorización, el mercado de medicamentos de la UE es, cada vez, más uniforme. En estas circunstancias, y alcanzado el objetivo de autorización único de medicamentos en la UE y con un número muy significativo de productos, es explicable que la Comisión considere que, a través de la evaluación de las tecnologías sanitarias, es factible posicionar estos productos entre sí, y seguir haciéndolo en el futuro con los nuevos medicamentos que vayan siendo autorizados.

4.4. LA PROTECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS ORIGINALES FRENTE A LOS SIMILARES

4.4.1. CONCEPTOS GENERALES

En el ciclo de la vida del medicamento se pueden identificar, desde un punto de vista reglamentario, 5 grandes etapas (117). Superados los trámites de autorización y registro y los de precio y financiación, el titular de la autorización de comercialización del medicamento original puede acceder al mercado con la garantía de comercialización en exclusiva del medicamento hasta que la protección que confiere la legislación nacional y europea finalice, entrando en una etapa posterior en la que el medicamento original se comercializa con genéricos o biosimilares en las condiciones que determina la legislación respecto a la autorización y comercialización de estos nuevos medicamentos (agrupaciones homogéneas y precios de referencia, según proceda) (Figura 45).



Figura 45. Esquema de las etapas del ciclo de vida del medicamento en el ámbito de la regulación. Fuente: Elaboración propia.

Las reglas que delimitan el equilibrio entre el retorno a la inversión realizada en investigación y la entrada de competidores son muy relevantes en el sector farmacéutico y tratan de encontrar un equilibrio entre i) los legítimos intereses de la industria farmacéutica, que pretende obtener retornos a lo invertido en

una I+D de riesgo elevado, ii) la necesidad de que el progreso terapéutico siga produciéndose y que la investigación y desarrollo que lo generan se queden en la UE evitando el desplazamiento a otras regiones del mundo y iii) que los sistemas públicos de salud de los Estados miembros puedan asimilar estas innovaciones para que los pacientes tengan, en el menor tiempo posible, acceso a las mismas.

El Reglamento (CE) No 469/2009 relativo al certificado complementario de protección para los medicamentos (118), en adelante Reglamento CCP, señala en su preámbulo que la investigación en el sector farmacéutico contribuye decisivamente a mejorar constantemente la salud pública e indica también que los medicamentos, y en particular los obtenidos tras una investigación larga y costosa, sólo seguirá desarrollándose en la Comunidad y en Europa si están amparados por una normativa favorable que disponga una protección suficiente para fomentar tal investigación. En la difícil tarea de encontrar un equilibrio, la Comisión Europea presentó el 28.5.2018 una propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo por el que se modifica el Reglamento (CEE) n.º 469/2009 relativo al certificado complementario de protección para los medicamentos (119). Su objetivo es introducir lo que se denomina una «exención de fabricación» (*manufacturing waiver*) para fines de exportación aplicable durante el período de validez de un certificado complementario de protección.

La Comisión Europea justifica, en el preámbulo de la propuesta, esta dispensa buscando un equilibrio entre la protección que debe conferir el certificado de protección de la patente y el interés de los fabricantes de medicamentos de la UE:

Adoptaría la forma de «exención», es decir, una limitación de la protección conferida por el certificado con miras a eliminar las desventajas competitivas a las que se enfrentan actualmente los fabricantes de genéricos y biosimilares establecidos en la UE. Les permitirá fabricar estos productos en el territorio de un Estado miembro durante el período de validez de un certificado complementario de protección con el fin exclusivo de exportarlos a

mercados no pertenecientes a la UE en los que la protección de la patente o del certificado complementario de protección haya expirado o nunca haya existido.

En la Figura 46 se esquematizan las diferentes fases que preceden a la comercialización de un medicamento. Se inicia con la investigación y la búsqueda del principio activo del futuro medicamento, seguido del desarrollo preclínico, clínico y galénico hasta disponer de suficiente evidencia para poder presentar a registro una solicitud de autorización, que deberá ser evaluada por las autoridades competentes y posteriormente obtener la correspondiente autorización de comercialización y, seguidamente, poder solicitar precio y condiciones de financiación para, finalmente, poder acceder al mercado en las condiciones nacionales y, muchas veces, autonómicas, que se impongan para la comercialización efectiva del medicamento original.



Figura 46. Esquema del ciclo de la vida del medicamento y sus periodos de protección. Fuente: elaboración propia.

En la legislación que afecta a medicamentos se ha tenido en cuenta el largo camino que deben transitar los medicamentos antes de que su

comercialización efectiva ofrezca un retorno a la inversión realizada para su investigación y desarrollo.

De ahí se justifica la existencia de distintos mecanismos de protección del medicamento de referencia. Si se trata de un medicamento químico original, la protección se aplica frente a los medicamentos genéricos, si se trata de un medicamento biológico original, frente a los biosimilares.

La legislación concede a los titulares de la autorización de comercialización, cuando son autorizados por primera vez en la UE, determinados periodos de protección que les permiten la posibilidad de comercializar tales medicamentos en exclusiva mientras dichos periodos están en vigor.

Las oficinas de patentes otorgan patentes a cambio de la divulgación de la invención, que pasa a estar disponible para el público en general. Las patentes suponen un incentivo para la I+D. Son Derechos imprescindibles para la sostenibilidad de la inversión en innovación y desarrollo de los medicamentos. En general, a estos medicamentos, que gozan de periodos de protección, se les denomina **medicamentos originales**.

Transcurridos los periodos de protección, pueden también ser autorizados medicamentos con una composición esencialmente similar a la de los medicamentos originales y que, como los primeros, cumplen todas las garantías necesarias para obtener una autorización de comercialización. A estos medicamentos se les denomina **medicamentos genéricos** en caso de que los medicamentos originales sean químicos o **medicamentos biosimilares** si los medicamentos originales fueran biológicos.

Como para obtener la autorización de un medicamento similar no se necesita, ni sería ético, repetir determinados ensayos para volver a demostrar aspectos que ya han sido reconocidos en la autorización al medicamento original, parte de la documentación de registro que se presenta para la autorización de un medicamento genérico o biosimilar “hace referencia” a la ya presentada en la solicitud de un determinado medicamento original. Este medicamento original se conoce como **medicamento de referencia**.

En el caso de medicamentos autorizados desde hace algún tiempo, podría ocurrir que existiera más de un medicamento original, debido a desarrollos paralelos, acuerdos de investigación inicial que no han tenido continuidad, etc. En este caso, podría incluso suceder que distintos medicamentos similares tuvieran distintos medicamentos de referencia.

Para que un medicamento original se autorice, es necesario presentar a las autoridades competentes una solicitud completa que comprende la totalidad de los estudios que se han realizado con el medicamento en investigación conforme a lo previsto en el artículo 8.3 de la Directiva 2001/83/CE (4).

En el caso de los medicamentos biológicos originales, la legislación (11) puede además exigir estudios adicionales según las características del medicamento biológico del que se trate. A título de ejemplo: en todos los medicamentos biológicos, en la parte correspondiente a descripción y documentación del origen y la historia de los materiales de partida, se documentarán las medidas específicas de prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiiformes; cuando se usen bancos celulares, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en los pasos empleados para la producción y posteriormente; para las vacunas vivas, la estabilidad de las características de atenuación deberán ser demostradas en el material de siembra, si esta prueba no es suficiente, las características de atenuación deberán también demostrarse en la etapa de producción; cuando se trate de medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, deberán describirse y documentarse el origen y los criterios de recogida, transporte y conservación de los materiales de partida.

4.4.2.PATENTE Y CERTIFICADO COMPLEMENTARIO.

La protección a la investigación ha sido materializada por la patente en la gran mayoría de productos o tecnologías. Sin embargo, en el caso de los medicamentos, el periodo que transcurre entre la presentación de una solicitud de patente para un nuevo medicamento y la autorización de comercialización de dicho medicamento reduce la protección efectiva que confiere la patente a

un periodo insuficiente para amortizar las inversiones efectuadas en la investigación. La anterior aseveración procede del preámbulo del citado Reglamento (CE) nº 469/2009 (118) y viene a reconocer el hecho singular de los medicamentos, que no pueden beneficiarse de los frutos de la comercialización hasta que legalmente pueden salir al mercado. En España, la comercialización efectiva y regular de un medicamento no puede hacerse hasta que se culminan todas las fases de investigación, desarrollo, autorización y decisión sobre financiación y precio.

En el caso de los medicamentos, el Reglamento CCP pretende que el titular de una patente y de un Certificado complementario de protección (CCP) pueda disfrutar, en total, de un máximo de quince años de exclusividad desde la primera autorización de comercialización del medicamento en la UE. La regulación tiene en cuenta todos los intereses en juego, incluidos los de la salud pública, en un sector tan complejo y sensible como es el sector farmacéutico. Para ello, el CCP podrá expedirse por un periodo máximo de cinco años y se limita, estrictamente, al medicamento amparado por una autorización de comercialización.

En la práctica, se podría señalar una distribución media del tiempo consumido para todo el proceso previo a la comercialización efectiva (investigación, desarrollo, registro, autorización, y, finalmente, precio y financiación) de unos 12 años, quedando para la comercialización exclusiva otros 13 años (si se considera que de los 20 años de la patente sólo quedan 8 que han sido ampliados en +5 por el CCP hasta los 13 años indicados) (Figura 47).

La exclusividad que confiere el CCP permite disfrutar de un máximo de 15 años, de manera que si el desarrollo hasta la comercialización efectiva hubiera sido extraordinariamente veloz y únicamente hubiera consumido 6 años de los 20 de la patente, a los 14 años restantes sólo se podría añadir 1 año del CCP, hasta completar el período máximo de 15 de la comercialización exclusiva.

Si, por el contrario, la investigación, o las etapas que preceden a la comercialización efectiva, se hubieran prolongado más de lo esperado consumiendo, por ejemplo, 16 años, entonces la exclusividad conferida sería

de 9 años, resultado de sumar a los 4 años de la patente, los 5 años adicionales del CCP.

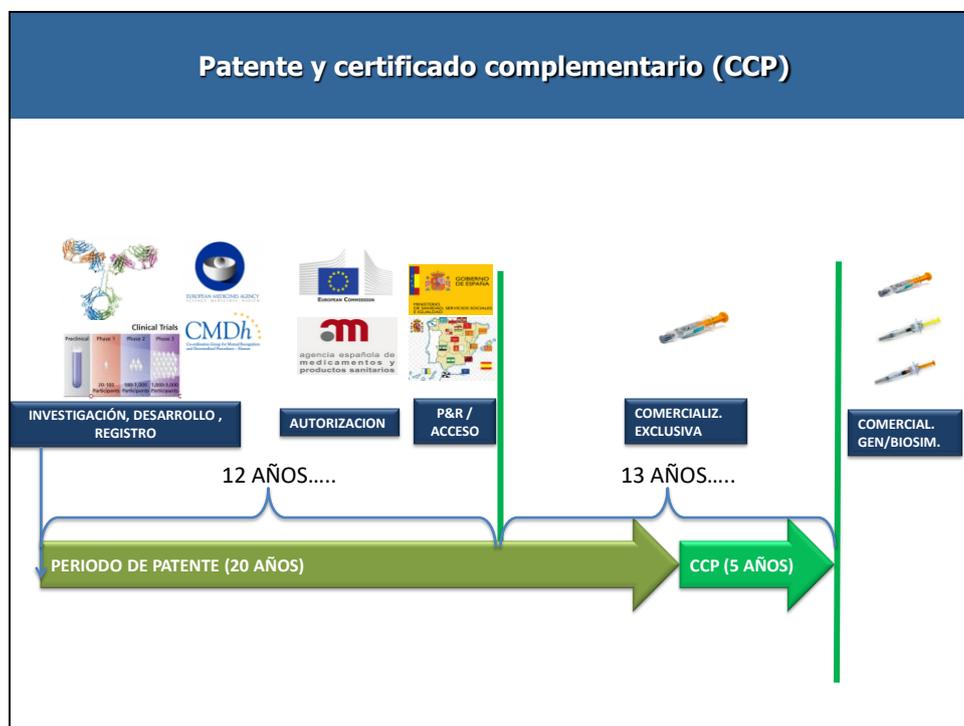


Figura 47. Esquema de protección de patente y certificado complementario de protección (CCP). Fuente: elaboración propia.

4.4.3. PROTECCIÓN DE DATOS DE REGISTRO

En el preámbulo de la Directiva 2001/83/CE (4) se indica que los documentos e informes que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización deben demostrar que el beneficio vinculado a la eficacia supera a los riesgos potenciales. Por tanto, todas las solicitudes de medicamentos originales se acompañan del conjunto completo de evidencias científicas para que la autoridad competente otorgue la correspondiente autorización de comercialización.

De la misma manera, el regulador prevé la autorización de solicitudes esencialmente similares a medicamentos ya autorizados sin la necesidad de facilitar los resultados de todas las pruebas toxicológicas, farmacológicas, o

clínicas. En este sentido, por una parte, la legislación farmacéutica europea reconoce que consideraciones de orden público se opondrían a una repetición de pruebas en personas o animales en ausencia de imperiosa necesidad y, por otra, señala que no debe dejarse de velar porque no se desfavorezca a las empresas innovadoras estableciéndose unas reglas que permiten que la información presentada en la solicitud del medicamento original quede protegida durante un período de tiempo perfectamente establecido. Es lo que se conoce como **periodo de protección de datos**.

En el caso de los medicamentos biosimilares, que difícilmente pueden acogerse a las condiciones previstas en la definición de medicamento genérico como consecuencia de las diferencias relacionadas con las materias primas o con su proceso de fabricación, la referida Directiva indica que deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados conforme a las directrices que resulten de aplicación. Conceptualmente las solicitudes de autorización de medicamentos biosimilares son mucho más complejas que las de los medicamentos genéricos, pero tampoco deben contener todas las pruebas puesto que pueden hacer referencia a las presentadas en la solicitud del medicamento biológico de referencia.

De esta manera se alcanza un equilibrio, que permite la presentación de solicitudes para medicamentos genéricos o biosimilares una vez transcurrido el periodo protección de datos, es decir, transcurridos 8 años desde que el medicamento químico o biológico de referencia hubiera sido autorizado por primera vez en un Estado miembro o en la UE (**es el 8**, del 8+2+1).

¿Por qué 8 años? La explicación se remonta a la modificación que se produjo en 2004 en la legislación europea (120) para unificar los periodos de protección. Antes de dicha modificación, el panorama en la UE era el siguiente respecto a la protección de datos (12):

- Un período de diez años de protección para autorizaciones otorgadas en Bélgica, Alemania, Francia, Italia, Holanda, Suecia, Reino Unido y Luxemburgo.

- Un período de seis años para autorizaciones otorgadas en Austria, Dinamarca, Finlandia, Irlanda, Portugal, España, Grecia, Polonia, República Checa, Hungría, Lituania, Letonia, Eslovenia, Eslovaquia, Malta, Estonia, Chipre, Bulgaria, Rumanía y también Noruega, Liechtenstein e Islandia.
- Un período de diez años para todos los medicamentos autorizados a través del procedimiento centralizado.
- Un período de diez años para todos los medicamentos autorizados siguiendo el procedimiento anteriormente denominado de concertación conforme al artículo 4 de la Directiva 87/22/CEE (62).

De aquí la necesidad de que todas las solicitudes presentadas desde el 20 de noviembre de 2005 por el procedimiento centralizado y desde el 30 de octubre de 2005 en los demás casos, se rigieran por una protección unificada de 8 años que permitía la presentación de la solicitud, pero que no posibilitaba la comercialización del medicamento hasta que hubieran transcurrido 2 años más, es decir 10 años, a contar desde la primera autorización del medicamento de referencia en la UE o en un Estado miembro. (Es el **+2**, del 8+2+1).

Según el último párrafo del artículo 10.1 de la Directiva 2001/83/CE (4), el período de diez años a que se hace referencia en el párrafo anterior se ampliará hasta un máximo de once años si, durante los primeros ocho años del período de diez años, el titular de la autorización de comercialización obtiene una autorización para una o varias nuevas indicaciones terapéuticas y, durante la evaluación científica previa a su autorización, se establece que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes (Es el **+1**, del 8+2+1).

El periodo de protección de datos puede coincidir en el tiempo con la protección de patente (Figura 48).



Figura 48. Esquema de protección de patente y certificado complementario de protección (CCP) en paralelo con protección de datos. Fuente: elaboración propia.

La Figura 48 muestra cómo la protección de datos (8+2+1) es menor que la protección de patente. Así ocurre en la mayoría de los casos en los que el fin de la protección del medicamento original viene determinada por el vencimiento de la patente; pero también puede ocurrir que el medicamento de referencia ya no esté protegido por la patente o bien que, de estarlo, se hubieran consumido más años de los inicialmente previstos en la I+D, o que resulte de interés para una compañía innovadora adquirir de otra compañía una nueva sustancia activa en investigación o que se decida retomar un desarrollo propio no priorizado en su día, por citar algunos ejemplos. En estos casos, la robustez y sobretodo la duración de la protección de patente será menor y pasaría entonces a ser relevante la protección de datos (8+2+1) (Figura 49).



Figura 49. Esquema de protección de patente y certificado complementario de protección (CCP). La protección de datos supera a la protección de patente. Fuente: elaboración propia.

4.4.4. EXCLUSIVIDAD COMERCIAL EN MEDICAMENTOS HUÉRFANOS.

Los medicamentos calificados como medicamentos huérfanos pueden beneficiarse de la protección que confiere la exclusividad comercial.

El Reglamento (CE) N° 141/2000 (52) sobre medicamentos huérfanos inicia su preámbulo señalando:

Algunas afecciones son tan poco frecuentes que el coste de desarrollo y puesta en el mercado de un medicamento destinado a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar dichas afecciones no podría amortizarse con las ventas previstas del producto; la industria farmacéutica sería poco propensa a desarrollar dicho medicamento en las condiciones normales del mercado; tales medicamentos se denominan de hecho «medicamentos huérfanos».

Entre las distintas opciones posibles para que pueda producirse un retorno suficiente a la I+D, se descarta la protección de datos, porque para el caso de los medicamentos huérfanos se considera un incentivo claramente insuficiente. Es necesario ofrecer un atractivo mayor a las compañías para que puedan tratar el mayor número de pacientes en una determinada indicación con la menor competencia posible en el caso de los medicamentos huérfanos. En definitiva, el citado Reglamento (52) prohíbe que, durante diez años, se acepte cualquier otra solicitud de registro o se conceda una autorización o una extensión de una autorización existente con respecto a un medicamento similar para la misma indicación terapéutica (Figura 50). Con la salvaguarda de una revisión al finalizar el quinto año y reducir la exclusividad a seis años si se demuestra que el medicamento de que se trata ha dejado de cumplir la condición de huérfano o que la rentabilidad es suficiente para no justificar el mantenimiento de la exclusividad comercial.

Una característica de la exclusividad comercial de los medicamentos huérfanos, es que afecta a todos los medicamentos similares (y no sólo a los genéricos o biosimilares). Es decir, la protección que confiere la exclusividad comercial se aplica a cualquier medicamento parecido (original o no) que pretendiera explotar la indicación protegida por la exclusividad comercial ya otorgada al titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano, con las salvedades señaladas en el siguiente párrafo y sin perjuicio a la protección que confieren las disposiciones del derecho de propiedad industrial y otras disposiciones del derecho comunitario.

Un medicamento similar podrá obtener una autorización para la misma indicación terapéutica i) si el titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano inicial ha dado su consentimiento al segundo solicitante, o ii) si el titular de la autorización de comercialización del medicamento huérfano inicial no puede suministrar suficiente cantidad de dicho medicamento, o iii) si el segundo solicitante puede demostrar, en su solicitud, que el segundo medicamento, aunque similar al medicamento

huérfano ya autorizado, es más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos (52).

Es natural que se busque un equilibrio entre los incentivos para fomentar la investigación de las compañías farmacéuticas por una parte, y el interés de los pacientes en disponer de nuevos tratamientos mejores a los existentes.

La Comisión Europea ha regulado mediante un Reglamento de aplicación (121) los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica» y la EMA evalúa si las solicitudes se ajustan o no a dichos criterios.



Figura 50 Esquema de protección en el caso de medicamentos huérfanos. Fuente: elaboración propia.

4.4.5.LA PROTECCIÓN EN CASO DE ESTUDIOS EN PEDIATRÍA

Para los medicamentos con obligatoriedad de presentar datos pediátricos existe también un tipo de protección especial y contemplada en la legislación europea (66). Esta protección se aplica a todos los medicamentos. En el caso

de los medicamentos biológicos, lógicamente, repercute en la entrada de medicamentos biosimilares.

La explicación a esta protección se encuentra en el segundo punto del preámbulo del Reglamento que regula los medicamentos pediátricos (66) que señala sin paliativos que las fuerzas del mercado, por sí solas, han demostrado ser insuficientes para estimular procedimientos adecuados de investigación, desarrollo y autorización de medicamentos para uso en la población pediátrica.

Por ello, el regulador ha establecido unas reglas del juego basadas en un sistema tanto de obligaciones como de recompensas e incentivos.

Las obligaciones consisten en que las compañías deben desarrollar el denominado plan de investigación pediátrica (PIP). En estas condiciones, es decir, con el PIP aprobado, si además el medicamento está autorizado en todos los Estados miembros y si la información sobre el producto contiene los datos pertinentes sobre los resultados de los estudios, se otorga una recompensa consistente en una prórroga de seis meses del CCP.

Un caso especial de la protección derivada de estudios en pediatría se aplica a los medicamentos huérfanos puesto que en el ámbito de las enfermedades raras es muy habitual que sea la población pediátrica la más afectada. Como se ha señalado, los medicamentos declarados huérfanos, gozan de diez años de exclusividad comercial a partir de la concesión de una autorización de comercialización para la indicación terapéutica para la que se haya obtenido la declaración de medicamento huérfano.

En el caso de los medicamentos huérfanos, la recompensa, en lugar de la prórroga del certificado complementario de protección, consiste en ampliar a doce años el período de exclusividad comercial siempre que se cumpla plenamente el requisito de aportar datos relativos al uso pediátrico. El regulador ha considerado más apropiado conceder esta modalidad de protección en el caso de los medicamento huérfanos puesto que es frecuente que no estén protegidos por patentes, de manera que la prórroga del CCP no podría aplicarse en muchos casos, mientras que en los casos en los que el

medicamento huérfano si tuviera CCP, constituiría un doble incentivo. (Figura 51).



Figura 51. Esquema resumen de la protección en el caso de medicamentos, incluyendo investigación en pediatría. Fuente: elaboración propia.

4.4.6.LA REDUCCIÓN DE LA PROTECCIÓN.

Desde el punto de vista de la compañía farmacéutica innovadora, la protección de datos (8+2+1), o los derechos de exclusividad en el caso de los medicamentos huérfanos, o la protección en caso de estudios en pediatría, empiezan a reducirse desde el momento de la primera autorización del medicamento en un Estado miembro o en la UE. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, el titular de la autorización de comercialización comprueba que el medicamento innovador, aunque debidamente autorizado, no está plenamente disponible en todo el territorio nacional. En España es habitual que, cuando el medicamento es de ámbito hospitalario, se tenga que comercializar “al goteo” durante las primeras fases de su entrada en el mercado, porque los hospitales van aceptado, a distintas velocidades, su inclusión en la guías, o porque la decisión no es de dichos centros, sino que

depende de las comisiones evaluadoras de las unidades de gestión de las distintas CCAA.

Esta situación tiene evidentes consecuencias sanitarias puesto que, aun suponiendo que todas las administraciones autonómicas realizaran sus mayores esfuerzos para que el acceso público de las innovaciones terapéuticas fuera ágil y quedara al margen de limitaciones presupuestarias, la mera diferencia en el planteamiento y ejecución de los procedimientos de decisión que se practican en las diferentes autonomías trae como consecuencia inevitables diferencias de acceso. Estas diferencias, que se producen en el Sistema Nacional de Salud en los medicamentos de ámbito hospitalario, pueden retrasar tratamientos que en algunos casos son determinantes para los pacientes.

Es necesario, en consecuencia, adoptar decisiones basadas en estrategias que permitan un acceso inmediato y uniforme al mercado, al menos por tres razones: i) para cumplir lo expresamente previsto el artículo 91.2 del Real decreto Legislativo 1/2015 (7) que prevé que las disposiciones normativas y resoluciones en materia de financiación de medicamentos y productos sanitarios del Sistema Nacional de Salud surtirán efecto en todo el territorio español desde la fecha en que resulten aplicables, ii) para cumplir con la normativa que regula los periodos de protección y evitar que las compañías originales sufran una minoración de dichos periodos debido a que el medicamento está formalmente autorizado pero no disponible y iii) sin duda, lo más importante, para que los profesionales puedan prescribir lo más tempranamente posible los medicamentos en beneficio de sus pacientes.

4.5. LA OBLIGACIÓN DE COMERCIALIZAR EN ESPAÑA LOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS

4.5.1. LA DENOMINADA “LAGUNA TERAPÉUTICA”

Los medicamentos se diferencian de muchos otros productos de consumo porque deben ser mantenidos en el mercado. Así lo establece, con rango de ley, el título I del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7), que dedica el artículo 3 a las garantías de abastecimiento y dispensación.

En el citado artículo 3, se establece que laboratorios farmacéuticos, entidades de distribución, importadores, oficinas de farmacia, servicios de farmacia de hospitales, centros de salud y demás estructuras de atención a la salud, están obligados a suministrar o a dispensar aquellos medicamentos que se les soliciten en las condiciones legal y reglamentariamente establecidas.

Esta continuidad en la prestación del suministro afecta a los tres eslabones de la cadena del medicamento: producción, distribución y dispensación. Así, en materia de suministro, se consideran infracciones muy graves, tipificadas en el artículo 111.2.c) del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7), las siguientes:

- *21.^a Cesar el suministro de un medicamento por parte del titular de la autorización de comercialización, en el caso en el que concurran razones de salud o de interés sanitario, como el supuesto de originarse laguna terapéutica, ya sea en el mercado en general o en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.*
- *22.^a Distribuir fuera del territorio nacional medicamentos para los que existan problemas de desabastecimiento con repercusión asistencial.*
- *23.^a Realizar, por parte de las oficinas de farmacia, actividades de distribución de medicamentos a otras oficinas de farmacia, entidades de distribución autorizadas, u otras entidades, centros o personas físicas sin autorización para la actividad de distribución o bien la realización de envíos de medicamentos fuera del territorio nacional.*

Las cuantías de las infracciones muy graves oscilan entre 90.001 a 300.000 € en el caso del grado mínimo; de 300.001 a 600.000 € en el caso del grado medio; y de 600.001 a 1.000.000 € en el caso del grado máximo, pudiendo

rebasar dicha cantidad hasta alcanzar el quíntuplo del valor de los productos o servicios objetos de la infracción.

La legislación en España es, por tanto, muy explícita en materia de continuidad en el suministro de medicamentos, puesto que los desabastecimientos generan no sólo problemas a los pacientes que, en ocasiones, pueden afectar al normal desarrollo de sus tratamientos, sino también a los agentes de la cadena sanitaria y a las autoridades competentes.

La situación de comercialización efectiva de los medicamentos es uno de los datos que aparecen en CIMA (Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) pudiendo el medicamento estar en tres situaciones: a) comercializado b) no comercializado y c) con problemas de suministro.

La situación respecto a la comercialización es suministrada por parte de cada titular de la autorización de comercialización señalando una vez ha obtenido la correspondiente aprobación del medicamento su disposición a ponerlo en el mercado de manera efectiva y la fecha en la que espera realizar esta actuación. Debe informar a la Agencia como mínimo quince días antes de efectuarse dicha comercialización.

Una vez autorizado el medicamento, anualmente, el titular de la autorización de comercialización debe realizar ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una declaración expresa de comercialización del medicamento. En caso de no presentar dicha declaración, se entenderá que se solicita la suspensión del medicamento.

En otras palabras, el titular de la autorización de comercialización de un medicamento está obligado a mantener puntualmente informada a la autoridad competente sobre el estado de comercialización efectiva de sus medicamentos.

De esta información se derivan diversas actuaciones administrativas, que se comentan a continuación:

- **No conformación de conjuntos en el Sistema de precios de referencia en caso de no comercialización**

La autorización de un medicamento no implica su comercialización efectiva. Como se ha señalado, el titular de la autorización de comercialización debe efectuar una declaración expresa antes de la puesta en el mercado del medicamento. En la conformación inicial de los conjuntos en el sistema de precios de referencia no se tuvo en consideración dicha comercialización efectiva, sino la mera existencia de la autorización de comercialización. Esto generó que medicamentos (principalmente genéricos) determinaran la conformación de conjuntos sin estar presentes en el mercado, muchas veces porque si hubieran sido comercializados se habrían infringido derechos de patente del titular del medicamento original. Fue una sentencia del Tribunal Supremo la que finalmente dio la razón a los recurrentes y estableció la obligación de efectiva comercialización de todos los medicamentos que conforman un conjunto en el sistema de precios de referencia (122).

Esta jurisprudencia quedó reflejada en el Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios (123). La Disposición adicional sexta, titulada *Comunicación de la fecha de comercialización efectiva de las presentaciones de medicamentos para la efectividad de la inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud*, indica en el punto 1 cómo se incorporarán en el Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud las presentaciones que hubieran realizado la comunicación de comercialización en la AEMPS:

- *“a) Si la fecha de comercialización efectiva de una presentación de medicamento se fija entre los días 1 y 15 de cada mes natural, la efectividad de su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y el*

registro de esta situación en el Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud se producirá el día 1 del mes posterior.

- *b) Si la fecha de comercialización efectiva de una presentación de medicamento se fija entre los días 16 y 31 de cada mes natural, la efectividad de su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y el registro de esta situación en el Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud se producirá el día 1 del segundo mes posterior.”*

Como es natural, para que un medicamento sea facturable o dispensable con cargo a la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, debe haberse producido con anterioridad el registro de la comunicación de la comercialización efectiva.

- **Aplicación de la cláusula sunset**

La denominada *cláusula sunset* (124) hace referencia a la obligación de que un medicamento permanezca comercializado de manera efectiva y continuada a lo largo de su ciclo de vida, sin poder dejar de estar en el mercado durante un periodo superior a tres años. La base jurídica de esta obligación se encuentra en los artículos 24.4 y 24.5 de la Directiva 2001/83/CE (4) y los artículos 14.4 al 14.6 del Reglamento 726/2004 (3). Según estas disposiciones, toda autorización que no vaya seguida de una comercialización efectiva del medicamento en los tres años siguientes a su expedición perderá su validez; igualmente, cuando un medicamento ya autorizado deje de encontrarse de forma efectiva en el mercado durante tres años consecutivos, la autorización perderá asimismo su validez.

Esta aproximación de la legislación farmacéutica comunitaria difiere de la interpretación que ha tenido en España respecto de las consecuencias de la no comercialización de una determinada presentación.

Así, en la UE, la no comercialización conduce directamente a la pérdida de validez de la autorización, por tanto, si el titular de la autorización de comercialización de un medicamento deja de comercializarlo o nunca lo pone el mercado, sabe de antemano que, transcurridos los plazos antes referidos, la consecuencia será la imposibilidad de comercializar el medicamento por carecer de una autorización válida. Únicamente, cabría la excepción de mantener la autorización válida a pesar de la no comercialización del medicamento cuando, por razones de salud pública y de manera excepcional, el titular de la autorización de comercialización solicite, justificadamente, la vigencia de la misma y las autoridades competentes lo concedan. Este podría ser el caso de algunas vacunas y de otros medicamentos cuya autorización puede ser conveniente mantener en vigor a pesar de que no exista consumo de ese medicamento en circunstancias normales, pero que en un momento dado podría ser necesaria su fabricación y comercialización para atender necesidades excepcionales de salud pública.

4.5.2. LA REVOCACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN EN CASO DE NO COMERCIALIZAR EL MEDICAMENTO

La intención del legislador para mantener la comercialización efectiva de un medicamento en casos justificados incluye además de la tipificación del cese de suministro como falta muy grave en el Real Decreto Legislativo 1/2015 (7), la figura de la denominada “laguna terapéutica”.

El artículo 22.2 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7), establece la obligación:

"2. Asimismo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a solicitud del titular de la autorización, podrá suspender temporalmente o revocar la autorización de un medicamento, previa justificación en motivos tecnológicos, científicos o cualesquiera otros que resulten proporcionados y siempre que la decisión no origine laguna terapéutica en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional

de Salud y no colisione con los criterios establecidos en esta ley para la inclusión de medicamentos en la citada prestación.”

El artículo 28 del Real decreto 1345/2007 (11) que desarrolla la ley en este punto, en particular en los apartados 5, 6 y 7 señala:

5. Cuando un titular de una autorización de comercialización manifieste a la Agencia su intención de no continuar la comercialización de un medicamento, la Agencia podrá hacer pública esta situación, instando a otros laboratorios que puedan estar interesados a solicitar una autorización de comercialización de ese medicamento, con base en los artículos 7, 8, 10 y 12, según proceda.

6. No obstante, cuando concurren razones de salud o de interés sanitario, como en el supuesto de originarse laguna terapéutica, ya sea en el mercado en general o en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento.

7. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios procederá a anotar las anteriores circunstancias en el Registro de Medicamentos.

El apartado 5 introduce una novedad conceptual que no tiene la normativa europea y que, tras el correspondiente desarrollo, permitiría que algunas compañías farmacéuticas interesadas en la comercialización de un determinado medicamento, pudieran alcanzar un acuerdo con el titular del mismo si este no tiene intención de seguir comercializando. También se podría, contando con la ayuda de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, tramitar de manera acelerada una solicitud de autorización de comercialización que pudiera, efectivamente, paliar los efectos del cese en la comercialización de un medicamento que, desde el punto de vista de las autoridades competentes, debería seguir en el mercado.

Hasta el momento no se ha establecido el procedimiento para dar publicidad a las comunicaciones de no intención de comercializar ni la documentación a

presentar en caso de solicitudes orientadas a obtener autorizaciones de comercialización para sustituir estos medicamentos, ni se conoce la consideración que se daría a estas aprobaciones de interés sanitario en la fase de tramitación de precio y reembolso.

El apartado 6 conserva, naturalmente, el concepto de laguna terapéutica de la ley, precisando que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios puede considerar la conveniencia de mantener obligatoriamente el medicamento comercializado para preservar, además de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, lo que denomina el mercado general. La norma señala que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento y en el apartado 7, que procederá a anotar en el Registro de Medicamentos las anteriores circunstancias.

No obstante, la condición de laguna terapéutica para una determinada presentación de medicamento no figura en la parte pública de CIMA, por lo que tampoco es posible asociar la intención comunicada de no comercializar un medicamento por el titular y la consiguiente negativa por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios al considerar que no es posible acceder a la revocación del autorización por crear laguna terapéutica.

En el caso de los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado, la aproximación es diferente. La notificación de cese de comercialización de medicamentos en la UE no se introduce para impedir dicho cese, sino para establecer medidas que protejan a los ciudadanos a nivel de toda la UE, en caso de que dicho cese obedezca a razones de seguridad.

En el preámbulo de la Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2012 por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE en lo referente a la farmacovigilancia (74) se señala que algunos incidentes recientes en materia de farmacovigilancia en la Unión han puesto de manifiesto la necesidad de un procedimiento automático a escala de la UE en cuestiones de seguridad específicas para garantizar que se evalúa y se aborda

un asunto en todos los Estados miembros en los que se ha autorizado un medicamento. Esos incidentes hacen referencia al caso “Mediator” (125), que trajo como consecuencia el fortalecimiento de la evaluación en caso de retirada de un medicamento.

La aproximación de la normativa europea se centra en el cambio de la relación beneficio-riesgo o en la existencia de problemas derivados de la producción del medicamento en el ámbito de la calidad como las principales razones que pueden llevar a la retirada de un medicamento. En estas circunstancias el titular está obligado a documentar en la comunicación que realice a las autoridades competentes si la comunicación de retirada se debe a una de las siguientes causas previstas el artículo 117 de la Directiva 2001/83/CE (4):

- a) el medicamento es nocivo, o*
- b) el medicamento carece de efecto terapéutico, o*
- c) la relación beneficio-riesgo no es favorable, o*
- d) el medicamento no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada, o*
- e) no se han efectuado los controles del medicamento o de sus componentes y los controles intermedios de la fabricación, o no se ha observado cualquier otra exigencia u obligación relativa a la concesión de la autorización de fabricación.*

La relevancia que tiene el cese de la puesta en el mercado de un medicamento, aunque se produzca en un determinado país, es suficientemente importante para que el conjunto de la Unión o los distintos Estados tengan cumplida información de esta decisión del titular de la autorización de comercialización. En la Figura 52 siguiente se muestra un esquema de los pasos que deben seguirse por los titulares en la comunicación de las retiradas.

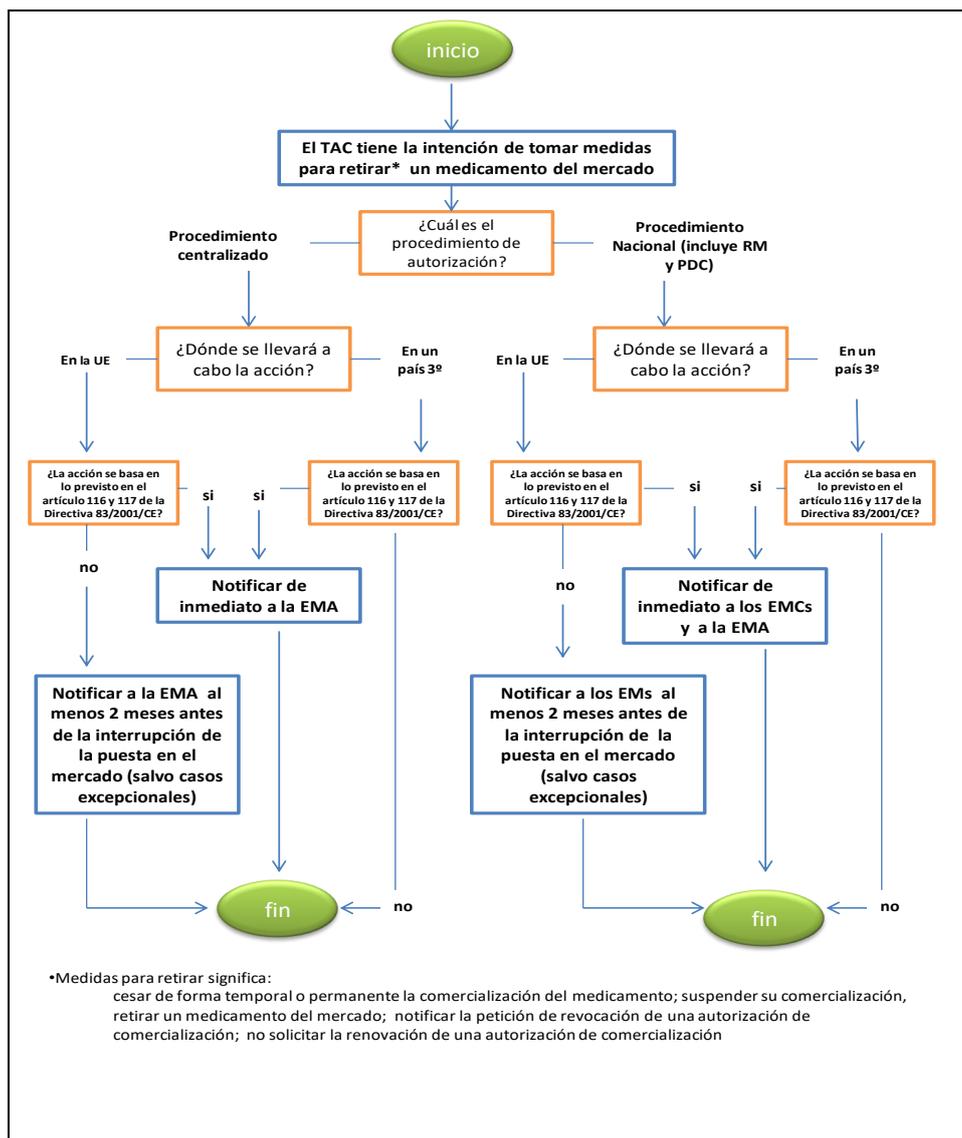


Figura 52 Procedimiento de notificación del TAC para la retirada de un medicamento comercializado. Fuente: Elaborado a partir de EMA (72).

Además de los supuestos anteriormente indicados, que pueden llevar al cese temporal o permanente de la comercialización de un medicamento, a la retirada del mercado, a la suspensión de su autorización de comercialización, a la solicitud de revocación de la autorización o a la no renovación de dicha autorización, el titular puede también realizar una solicitud voluntaria de revocación de la autorización de comercialización. En este caso debe enviar un escrito a la Comisión Europea solicitando la revocación de la autorización de comercialización. En caso de que el medicamento hubiera sido autorizado por un procedimiento nacional (incluyendo los casos autorizados por

reconocimiento mutuo o procedimiento descentralizado) el titular debe informar a las autoridades competentes del Estado miembro concernido.

La figura de la laguna terapéutica que impediría la retirada voluntaria de un medicamento comercializado, aunque está prevista en la legislación española (126), no parece tener encaje en la normativa comunitaria puesto que el procedimiento previsto para cesar en la comercialización de un medicamento, en el ámbito europeo (y por tanto en todos los procedimientos de autorización) adopta la forma de notificación.

Al tratarse de una mera notificación, no cabe esperar una subsiguiente evaluación ni una decisión resultante de dicha evaluación -favorable o desfavorable - a la pretensión del titular (que es lo que sucedería en el caso de que se debiera “solicitar” en lugar de “notificar”). El titular no tienen pretensión de que se acepte o rechace su decisión, voluntaria, de retirar un medicamento del mercado, simplemente lo notifica conforme a lo previsto en la normativa.

Hasta el momento, el Tribunal Europeo de Justicia no ha tenido que manifestarse acerca de si es conforme a derecho europeo la exigencia española de obligar al titular de la autorización de comercialización a mantener un medicamento en el mercado cuando se hubiera considerado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que puede generar una laguna terapéutica en el mercado general o en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

4.6. LAS REGULACIONES DE ÁMBITO ECONÓMICO QUE INFLUYEN EN LA COMERCIALIZACIÓN EFECTIVA DE DETERMINADOS MEDICAMENTOS. EL SISTEMA DE PRECIOS DE REFERENCIA

4.6.1. CONCEPTOS GENERALES

El legislador, consciente de que en algunos casos no resulta fácil asegurar el abastecimiento de medicamentos, señala que el Gobierno podrá adoptar medidas, que califica de especiales, en relación a la fabricación, importación, distribución y dispensación de medicamentos. Estas medidas especiales beneficiarían la continuidad o la comercialización efectiva de dos categorías de medicamentos: los medicamentos huérfanos, tal como están definidos en el Reglamento (CE) nº 141/2000 (52); y los medicamentos sin interés comercial (MESIC).

En el caso de los MESIC el Real Decreto Legislativo 1/2015 (7) apunta únicamente algunas características que permiten entender la tipología de estos medicamentos, si bien se requiere un desarrollo normativo para delimitar apropiadamente esta figura. La ley los define como aquéllos de los que existen ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías.

Están exentas las prestaciones de servicios o realización de actividades relativas a la fabricación de los medicamentos sin interés comercial, según prevé el artículo 121 de la citada ley, con una evidente intención por parte del legislador de garantizar la presencia efectiva de este tipo de medicamentos en España. Además, la ley faculta al gobierno a la adopción de medidas relativas al régimen económico y fiscal de dichos medicamentos sin interés comercial.

Tanto los medicamentos huérfanos como los medicamentos sin interés comercial parecen destinados a beneficiarse de medidas que favorezcan su presencia en el mercado, pero sólo en el caso de los medicamentos huérfanos dichas medidas se han materializado mediante la tutela del procedimiento de autorización y registro (que es obligatorio realizarlo a través del procedimiento centralizado de la EMA), con tasas reducidas, ayudas en la tramitación y la posibilidad de obtener una exclusividad comercial para una indicación dada, siempre que no exista un medicamento similar autorizado más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos.

Los medicamentos sin interés comercial, por el contrario, como no están calificados como tales por carecer de desarrollo normativo, no pueden beneficiarse de protección ante la normativa que, como el Sistema de precios de referencia, erosiona constantemente el precio de un medicamento en general y de determinadas presentaciones en particular.

El Sistema de precios de referencia es el mecanismo que en España se viene utilizando para reducir los precios de los medicamentos conduciendo progresivamente en algunos casos a la inviabilidad en la comercialización de ciertas presentaciones. Como se comenta en este apartado, la aplicación del Sistema de Precios de Referencia de medicamentos, implantado en la práctica en España desde 2000, afecta a un número creciente de presentaciones de medicamentos agrupadas en conjuntos que se han conformado con unos criterios que han ido variando sustancialmente en el tiempo, pasando de ser homogéneos inicialmente (con únicamente presentaciones de medicamentos intercambiables entre sí) a ser actualmente heterogéneos, integrando presentaciones de medicamentos autorizadas con finalidades terapéuticas claramente distintas.

La modificación continua de estos criterios ha llevado a que una parte de la regulación haya sido recurrida y algunos recursos estimados (127), mientras que otras cuestiones siguen pendientes de decisión de los Tribunales

La regulación del Sistema de Precios de Referencia se ha efectuado hasta la actualidad mediante 25 disposiciones (3 Leyes, 3 Reales Decretos-Ley, 3 Reales Decretos, 14 Órdenes y 2 Resoluciones).

Desde el año 2000 el Sistema de Precios de Referencia es plenamente operativo, y del análisis de las distintas disposiciones se propone una clasificación en 6 diferentes etapas que responda a los distintos criterios utilizados para la conformación de conjuntos (ver Cuadro 2).

Los criterios para conformar conjuntos se han establecido a veces mediante Ley, por Real Decreto, por Orden ministerial o se han incorporado simplemente como criterios explicativos en el texto de la memoria económica de algunas disposiciones.

CLASIFICACION DE CONJUNTOS	Orden 2000, 2001, 2002	Orden 2003, 2004	Orden 2006, 2007, 2008, 2009	Orden 2010	Resolución 2011, 2011(hosp)	Orden 2014, 2015, 2016, 2017,
DENOMINACIÓN	CONJUNTO HOMOGENEO	CONJUNTO	CONJUNTO	CONJUNTO	CONJUNTO	CONJUNTO
Mismo principio activo	SI	SI	SI	SI	SI	SI (¿?)
Genérico	que exista, obligatorio	que exista, obligatorio	que exista, obligatorio	que exista, obligatorio	Incluido en la financiación Genérico o biosimilar, obligatorio	Comercializado (y financiado) Genérico o biosimilar. NO obligatorio
Vía de administración	La misma	La misma	Idéntica	Idéntica	Idéntica	Idéntica
Presentación y dosis	Las mismas y bioequivalente	En principio, todas las de la misma vía (intercambiables)	En principio, todas las de la misma vía (intercambiables)	En principio, todas las de la misma vía a partir de los 10 (11) años de la autorización inicial en la UE. (intercambiables)	En principio, todas las de la misma vía a partir de los 10 (11) años de la autorización inicial en la UE. (NO intercambiables)	En principio todas las comercializadas cuyo p.a. esté autorizado en la UE por más de 10 años, y sean distintas del original y sus licencias. (NO intercambiables)
Conjuntos independientes	No procede	Dosificaciones i) muy distintas ii) pediátricas	Dosificaciones pediátricas.	Dosificaciones pediátricas.	Dosificaciones pediátricas Presentaciones Hospitalarias	Dosificaciones pediátricas Presentaciones Hospitalarias Envases clínicos
Exclusiones	No procede	Formas farmacéuticas innovadoras	Innovaciones galénicas por 5 años.	Innovaciones galénicas por 5 años.	Innovaciones galénicas por 5 años.	Innovaciones galénicas por 5 años (residual)
Presentaciones NO incluidas	Todas las No bioequivalentes	a) Hospitalarias y envase clínico b) Estrecho rango terapéut. c) Innovadoras d) Tópicas	a) Hospitalarias y envase clínico b) Estrecho rango terapéutico/ no sustituibles (desde 2007). c) Tópicas d) Mandato judicial	a) Hospitalarias y envase clínico b) No sustituibles c) Tópicas d) Mandato judicial	a) envases clínicos d) Mandato judicial (residual)	No procede

Cuadro 2. Comparación de las disposiciones que regulan los precios de referencia (período 2000-2017). Fuente Elaboración propia.

La regulación sobre el Sistema de Precios de referencia debería permitir, con una cierta antelación, prever i) qué presentaciones serán incluidas en los conjuntos y, de ser así, ii) cuáles serán las consecuencias prácticas de la referida inclusión (cuantía y momento de la reducción, obligación de llevarla a cabo, posibilidad de atenuación de la reducción, preferencia en la dispensación y eventual sustitución por el farmacéutico, coexistencia y devoluciones de medicamentos, etc.). Todo ello para prevenir que algunas presentaciones, necesarias para el sistema, sufran una reducción de precio que impida o dificulte su comercialización de manera que dejen de comercializarse. En particular el Sistema de precios de referencia dejaba al

margen determinadas presentaciones únicas (cuando no tenían medicamento bioequivalente, o intercambiable o genérico o biosimilar) pero la ampliación progresiva del Sistema incrementó el número de presentaciones de medicamentos afectadas, lo que puede llegar a comprometer la viabilidad de algunas de ellas.

Por ello y como el Sistema de precios de referencia está bien establecido y anualmente surte efectos sobre un número creciente de medicamentos, parece necesario prever la exclusión temporal de algunas presentaciones del sistema, las que tengan los criterios de un MESIC, para evitar su desaparición, mediante una disposición, como se propone en la presente Memoria.

El Sistema de precios de referencia no se ha mostrado como una medida estática. Su dinamismo es contante, como se expone a continuación.

En el Sistema de Precios de Referencia se pueden distinguir dos aproximaciones secuenciales en la conformación de conjuntos: 1. La normativa que establecía conjuntos basados en la intercambiabilidad de las presentaciones de medicamentos en ellos integradas y 2. La normativa que no requería de tal intercambiabilidad.

4.6.2. LOS CONJUNTOS CONFORMADOS CON EL CRITERIO DE INTERCAMBIABILIDAD

a) **Los conjuntos homogéneos. Órdenes de 2000 (128); 2001 (129) y 2002 (130)**

La primera normativa sobre precios de referencia exigía que en un conjunto únicamente se integrasen presentaciones intercambiables y con el “mismo principio”. Así lo estableció el Real Decreto 1035/1999, de 18 de junio, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad (131), que en su artículo 1 párrafo segundo señala:

A efectos de determinar los conjuntos homogéneos deberá tenerse en cuenta que las presentaciones de las especialidades farmacéuticas en ellos agrupadas deberán estar calificadas como bioequivalentes así como que en los mismos exista, al menos, una especialidad farmacéutica genérica.

El Sistema de Precios de Referencia estaba basado en que las presentaciones no sólo fueran idénticas sino, además, plenamente intercambiables puesto que las presentaciones de medicamentos originales podían mantener su precio y el paciente abonar la diferencia para evitar una sustitución hacia el genérico.

b) **Los conjuntos con todas las dosis y formas farmacéuticas para una vía de administración. Órdenes de 2003 (132 y 133) y 2004 (134)**

En 2003 se modifica la configuración del sistema de precios de referencia mediante la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (135), que da una nueva redacción al artículo 94.6 la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (136), señalando en su párrafo

tercero, por primera vez a través de la propia Ley, cómo debían conformarse los conjuntos:

Se entiende por conjunto la totalidad de las presentaciones de especialidades farmacéuticas financiadas que tengan el mismo principio activo, entre las que existirá, al menos, una especialidad farmacéutica genérica.

En este mismo párrafo se establecían algunas excepciones, para mantener una cierta homogeneidad en los conjuntos, por ejemplo, se separaban las presentaciones tecnológicamente más complejas, como las formas farmacéuticas innovadoras:

Quedarán excluidas de los conjuntos las formas farmacéuticas innovadoras, sin perjuicio de su financiación con fondos públicos, hasta que se autorice la especialidad farmacéutica genérica correspondiente.

El hecho de que para la conformación del conjunto ahora bastara con que únicamente el principio activo fuera el mismo, suponía una notable ampliación respecto al criterio anterior. Con esta modificación, podían ampliarse los conjuntos hacia formas farmacéuticas y dosis diferentes, naturalmente manteniendo el anterior criterio de circunscribir los conjuntos a una determinada vía de administración recogiendo esta obligación en el artículo 94.6, en su párrafo quinto:

El precio de referencia será, para cada conjunto, la media aritmética de los tres costes/tratamiento/día menores de las presentaciones de especialidades farmacéuticas en él agrupadas por cada vía de administración, calculados según la dosis diaria definida.

Con estos nuevos criterios, se publicaron dos órdenes de precios de referencia en 2003 y 2004 que integraban una serie de conjuntos (ya no conjuntos homogéneos) en una aproximación con un importante componente

sanitario puesto que no integraba todas las presentaciones teóricamente posibles, que no resultaban intercambiables en la práctica.

Así, mediante la Orden de 2003 (133) algunas presentaciones simplemente no se incluyeron en los conjuntos, aún conteniendo el mismo principio activo y vía de administración. Pueden argumentarse varias razones para ello: i) las presentaciones calificadas de uso hospitalario no formaban parte del concepto de los precios de referencia y el precio de comercialización en estos medicamentos habitualmente está muy condicionado por los diferentes sistemas de adquisición, ii) los medicamentos de rango terapéutico estrecho no podían ser incluidos en un Sistema de Precios de Referencia que contemplaba la sustitución por el farmacéutico y tal sustitución era obligada y automática cuando el titular de la autorización de comercialización no optara por alinear el precio de la presentación afectada al precio de referencia y el paciente no estuviera dispuesto a abonar la diferencia, iii) Similares dificultades presentaba la sustitución de presentaciones de medicamentos administrados por vía tópica donde los niveles plasmáticos de principio activo en general no permiten demostrar bioequivalencia y, por tanto, su intercambiabilidad es cuestionable (137).

En definitiva, los conjuntos del 2003 incluyeron las presentaciones de liberación inmediata (que ya no debían estar identificadas con las siglas EQ), que se consideraban, *de facto*, intercambiables. Las formas retard y dispersables conformaron conjuntos independientes. En algunas de estas presentaciones, denominadas en su momento “copias”, se desconocía específicamente si eran intercambiables, pero la administración no conformó conjuntos en los casos en los que consideró que podía haber consecuencias sanitarias (excluyendo *de facto* principios activos conflictivos como la carbamazepina, gabapentina o ticlopidina), ni incluyó todas las presentaciones teóricamente posibles (amplio rango de dosificación del diltiazem). Lo mismo cabe señalar de la Orden de 2004 (134), continuista, que se limitaba a incorporar en el Sistema de Precios de Referencia las presentaciones que en 2002 no pudieron ser integradas en la orden de 2003 por no haber transcurrido el año preceptivo.

c) Los conjuntos según la Ley 29/2006 (138). Las IGIT. Órdenes 2006 (139), 2007 (140), 2008, (141) y 2009 (142)

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (138) dedica íntegramente el artículo 93 a la regulación de los precios de referencia, determinando que el conjunto se conformará con las presentaciones que compartan el mismo principio activo e idéntica vía de administración. Por otra parte, la Ley actualiza la terminología, sustituyendo *especialidad farmacéutica* por medicamento, en consonancia con la modificación que se había realizado en la normativa comunitaria. Se señala el cambio con subrayado y tachado:

Se entiende por conjunto la totalidad de las presentaciones de ~~especialidades farmacéuticas financiadas~~ medicamentos financiados que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración, entre las que existirá, al menos, una ~~especialidad farmacéutica~~ genérica presentación de medicamento genérico.

Además, la nueva redacción eleva a la categoría de Ley algunas de las excepciones que venían siendo aplicadas por las anteriores órdenes ministeriales:

Las presentaciones indicadas para tratamientos en pediatría constituirán conjuntos independientes.

El reglamento se publicó en noviembre de 2006 (139), unos meses después de la promulgación de la Ley, estableciendo los criterios para que una determinada presentación pudiera ser declarada de interés terapéutico por la AEMPS, siempre que no existiera previamente en el mercado una formulación genérica igual:

a) Que el medicamento se presente por primera vez bajo una vía de administración diferente a la autorizada y que esta nueva vía suponga una mejora significativa en la utilidad terapéutica del producto, basada en su eficacia, seguridad o utilidad en poblaciones especiales.

b) Que, aun presentándose bajo una vía de administración ya autorizada, se demuestre que la novedad incorporada en el medicamento añade una mejora significativa en la utilidad terapéutica del producto, basada en su eficacia, seguridad o utilidad en poblaciones especiales.

El legislador venía a reconocer que, efectivamente, determinadas presentaciones deben ser consideradas de interés y, al menos temporalmente, no pueden ser financiadas a un precio idéntico al establecido como referencia para formulaciones más simples.

Respecto a la intercambiabilidad, nada se señala expresamente en la Orden del 2006 (139) manteniéndose fuera de su ámbito los medicamentos de rango terapéutico estrecho y las presentaciones tópicas. En esta ocasión el legislador, nuevamente *de facto*, las sigue considerando como no intercambiables con independencia de que existan presentaciones con el mismo principio activo y vía de administración, entre las que existe un genérico.

Los conjuntos de la Orden de 2007 (140) se conformaron con los mismos criterios que en 2006. Como establecía la Ley 29/2006 (138), las presentaciones que conforman los conjuntos serán sustituidas por el farmacéutico si superan el precio de referencia. Por tanto, la sustitución por el farmacéutico seguía siendo intrínseca al Sistema de Precios de Referencia, siempre que tal sustitución fuera legalmente posible. Además, la excepción que, *de facto*, se había hecho en la Orden de 2006 (139) se incluye ahora formalmente en la Orden de 2007 (140), señalando que los medicamentos a los que se refiere el artículo único de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución (143), ni serán incluidos en precios de referencia, ni procederá la sustitución por el farmacéutico.

En la Orden de 2007 se hace referencia a la no conformación de un conjunto cuando exista un auto judicial que señale que un determinado principio activo no puede ser tomado en consideración a efectos del artículo 93 de la Ley

29/2006 (138). En este caso, si bien las condiciones para conformar conjunto se cumplen: existen una o varias presentaciones genéricas, los conjuntos no cobrarían efecto cautelarmente hasta tanto se hubiera resuelto la cuestión judicial, derivada de la normativa de propiedad industrial.

Las Órdenes de 2008 y 2009 no cambiaron los criterios de conformación de conjuntos y se limitaron a realizar una actualización de los mismos (Cuadro 2). La Orden de 2008 (141), suprimió dos conjuntos que integraban medicamentos que habían sido aprobados por la Orden del 2006 (139) por considerar que las presentaciones que los conformaban estaban incluidas en las previsiones de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución (143). La Orden de 2009 (142) revisó tres Dosis Diarias Definidas (DDD) que había establecido la anterior Orden de 2006 (139).

d) Los conjuntos según la Ley 29/2006 modificada por la Ley 34/2010 (144). Conformación de conjuntos a los 10 u 11 años.

A raíz de la promulgación del Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud (145), la Orden de 2010 (146) cambió cuantitativamente la conformación de los conjuntos en el cálculo de precio de referencia (ahora se fijaría por el coste/tratamiento/día menor de las presentaciones en cada conjunto) y mantuvo el umbral mínimo aplicable en 3,12 euros PVPii (por encima del suelo de 1,56 euros PVPii previsto en el artículo 93 de la Ley). Asimismo esta Orden reguló los supuestos, requisitos, procedimiento y efectos de la declaración de Innovación Galénica de Interés Terapéutico antes previstos en el Real Decreto 1338/2006, que fue anulado por una sentencia del Tribunal Supremo (147) y convalidó asimismo todas las presentaciones declaradas como Innovación Galénica de Interés Terapéutico por el referido Real Decreto.

En lo que se refiere a la conformación de los conjuntos, la Orden 2010 (146) incluyó una importante cautela como consecuencia de una nueva redacción del artículo 93 de la Ley dada por la disposición final segunda de la Ley 34/2010:

Se entiende por conjunto la totalidad de las presentaciones de medicamentos financiados que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración, entre las que existirá, al menos, una presentación de medicamento genérico. Las presentaciones indicadas para tratamientos en pediatría constituirán conjuntos independientes. Podrán crearse conjuntos desde el momento en que hayan transcurrido diez años desde la fecha de la autorización inicial de comercialización del medicamento de referencia en España u once en el caso de haber sido autorizada una nueva indicación.

Esta disposición se incorporó a la normativa habida cuenta de la posibilidad de que existiera un genérico en España mucho antes de que hubieran transcurrido 10 años de la comercialización del medicamento original, debido a que la normativa española ofrecía una débil protección de patente, sumada a una también débil protección de datos en materia de autorización y registro. Efectivamente, en España era posible presentar la solicitud de un medicamento genérico a partir de los 6 años de la autorización inicial del medicamento de referencia otorgada en cualquier estado de la UE por los procedimientos en los que los Estados miembros tienen competencia (se excluían, por tanto, las autorizaciones obtenidas por el procedimiento centralizado).

Por otra parte, en la Orden de 2010 (146) seguían sin incorporarse las presentaciones de ámbito hospitalario y envases clínicos así como las presentaciones tópicas (Cuadro 2).

4.6.3. LOS CONJUNTOS CONFORMADOS SIN TENER EN CUENTA EL CRITERIO DE INTERCAMBIABILIDAD

- a) Los conjuntos según la Ley 29/2006, modificada por el Real Decreto-Ley 9/2011 (148). Las agrupaciones homogéneas y el fin de la intercambiabilidad. Resoluciones de 2011 (149 y 150).

Una nueva modificación de la Ley 29/2006 (138) irrumpe de lleno en el Sistema de Precios de Referencia hasta el punto que el Real Decreto-Ley que la establece da una redacción completa al artículo 93.

En relación a los criterios para la conformación de un conjunto, se exige la existencia de, al menos, una presentación de medicamento genérico o de medicamento biosimilar incluida en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

2. Se entiende por conjunto la totalidad de las presentaciones de medicamentos financiadas que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración entre las que existirá incluida en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, al menos, una presentación de medicamento genérico o de medicamento biosimilar.

El cambio de la Ley incluye dos relevantes modificaciones.

La primera, venía a establecer que la mera existencia de una presentación financiada, virtual, comercializada o no, determinaría la conformación de un conjunto y la aplicación de los precios de referencia. De hecho, la supresión de la intercambiabilidad en el Sistema de Precios de Referencia por una parte, junto a la obligación de que todo medicamento integrado en un conjunto debía alinear su precio “no podrá superar el precio de referencia”, convierte al Sistema de Precios de Referencia en un instrumento muy poderoso de reducción de precios, en el que la Administración conforma un conjunto en el momento en que se incluya en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud una presentación genérica o biosimilar, independientemente de su situación de comercialización.

La segunda, como se ha apuntado, admite la creación de conjuntos con la existencia de una presentación de un biosimilar incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Aunque no había presentaciones de medicamentos biosimilares todavía comercializadas en el ámbito ambulatorio, en el marco hospitalario sí, y la Ley establecía expresamente, por primera vez, la conformación de conjuntos independientes para estas presentaciones, nunca antes incluidas en el Sistema de Precios de Referencia.

El artículo 93 de la Ley 29/2006 (138) con la modificación operada por el RDL 9/2011 (148) preveía que la determinación de los nuevos conjuntos y sus precios de referencia y la revisión de éstos corriera a cargo de la entonces denominada Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Por ello, los nuevos conjuntos no se establecieron mediante Orden ministerial, sino mediante dos Resoluciones (Cuadro 2).

El nuevo diseño del Sistema de Precios de Referencia incorpora la casuística que en anteriores disposiciones se había regulado *de facto*. Además, las presentaciones de ámbito hospitalario, como se ha comentado, entraron a formar parte del Sistema de Precios de Referencia (salvo los envases clínicos), lo mismo se puede indicar de las presentaciones no sustituibles y las de administración por vía tópica.

Esta aproximación a los precios de referencia, fue extraordinariamente relevante puesto que, como se señala en el preámbulo de ambas Resoluciones, la intercambiabilidad dejó de ser un requisito a considerar en la conformación de los conjuntos del Sistema de Precios de Referencia:

Con ello, y a efectos de controlar el gasto farmacéutico producido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, la Ley permite la creación de nuevos conjuntos de medicamentos, sean o no sustituibles entre sí, encontrándose las garantías de la dispensación de medicamentos en el artículo 85, en relación con la disposición adicional decimocuarta.

El cambio especialmente trascendente para el Sistema Nacional de Salud que introdujo el Real Decreto-Ley 9/2011 (148) fue la creación de las Agrupaciones

homogéneas mediante una nueva Disposición adicional decimocuarta que se añadía a la Ley 29/2006. Las Agrupaciones homogéneas no sólo permitían solucionar algunas de las debilidades del Sistema de Precios de Referencia que, por estar ligado a la sustitución, nunca hubiera podido incorporar presentaciones de medicamentos no sustituibles en la dispensación (como los de rango terapéutico estrecho o los biológicos) sino que iba a tener efectos económicos muy importantes adelantando los ahorros del Sistema de Precios de Referencia desde el mes siguiente a la primera autorización del primer genérico.

b) Los conjuntos según la Ley 29/2006 (138), modificada por el Real Decreto-Ley 16/2012 (96). Conformación de conjuntos sin necesidad de genérico ni biosimilar. Órdenes de 2014 (152), 2015 (153) 2016 (154) y 2017 (155)

Aunque la reforma operada por el Real Decreto-Ley 16/2012 (96) se visualizó políticamente como una *Reforma Sanitaria que hace efectiva la universalidad y la gratuidad de la sanidad para todos los españoles* (151) la norma modificaba la Ley 29/2006 (138) con una notable trascendencia en el Sistema de precios de referencia.

La inexistencia de una presentación de medicamento genérico o biosimilar evitaba conformar conjuntos y el legislador modificó, mediante el Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones (96) nuevamente la Ley 29/2006 (138) admitiendo ahora la conformación de conjuntos sin la presencia de genéricos ni biosimilares, dando una nueva redacción al artículo 93:

2. Los conjuntos incluirán todas las presentaciones de medicamentos financiadas que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración entre las que existirá incluida en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, al menos, una presentación de medicamento genérico o biosimilar, salvo que el medicamento o su ingrediente activo principal hayan sido autorizados

con una antelación mínima de diez años en un Estado miembro de la Unión Europea, en cuyo caso no será indispensable la existencia de un medicamento genérico para establecer un conjunto. Las presentaciones indicadas para tratamientos en pediatría, así como las correspondientes a medicamentos de ámbito hospitalario, incluidos los envases clínicos, constituirán conjuntos independientes.

Las novedades sobre el sistema anterior, a la vista de esta disposición, resultaban complejas de analizar y de ahí la importancia de la publicación de la norma que desarrollaba el artículo 93 sobre precios de referencia, el Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios (123).

Respecto a los criterios para la conformación de conjuntos, el Real Decreto 177/2014 (123) establece en su artículo 3.1:

1. El conjunto de referencia de medicamentos es la unidad básica del Sistema de Precios de Referencia y estará formado por dos o más presentaciones de medicamentos. En cada conjunto de referencia de medicamentos se integrarán todas las presentaciones de medicamentos incluidas en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración.

Señala, como es natural, que un conjunto debe estar formado por dos o más presentaciones. Si hubiera solo una, el cálculo del precio de referencia coincidiría con el mismo precio de la presentación. Por lo demás, mantiene el literal de la Ley acerca del mismo principio activo e idéntica vía de administración.

La integración de presentaciones no comercializadas en un conjunto también se ha resuelto en esta disposición puesto que las presentaciones de medicamentos para formar parte de un determinado conjunto deben estar necesariamente comercializadas, y para ello debe haber sido efectuada,

formalmente, la notificación de comercialización efectiva a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como paso previo para su inclusión en el Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Si las presentaciones están autorizadas e incluso si recae sobre ellas una resolución de precio y financiación pero no se ha producido la referida inclusión (“activación”) en el Nomenclátor no serán consideradas para conformar un nuevo conjunto hasta la siguiente orden anual (el Nomenclátor del 1 de abril de cada año es el que se toma como base para configurar la orden correspondiente).

El siguiente criterio en la conformación de los conjuntos se establece en el artículo 3.2 del Real Decreto 177/2004 (123), después de una nueva modificación del art. 93 de la Ley 29/2006 (138) por medio de la Ley 10/2013 (112).

- 1. En cada conjunto de referencia deberá existir, al menos, una presentación de medicamento genérico o biosimilar. No obstante, en caso de no existir una presentación de medicamento genérico o biosimilar, también se formará conjunto siempre que el medicamento o su ingrediente activo principal hubiese sido autorizado con una antelación mínima de diez años en España o en cualquier otro Estado miembro de la Unión Europea, y además exista un medicamento distinto del original y sus licencias.*

Merece una especial consideración la Orden de 2014 (152) pues supone un notable aumento del número de conjuntos que pasan de 230 a 426 en los conjuntos de dispensación ambulatoria y de 63 a 98 en los de ámbito hospitalario. Afecta a un total de 14.526 presentaciones de medicamentos de las que 11.563 son dispensables en farmacia y 2.963 en hospital, lo que representaba un 87,71% de las presentaciones autorizadas en España, respecto a las aproximadamente 16.000 existentes entonces (156).

Es esperable que en el futuro los incrementos sigan produciéndose, pero mayoritariamente por la incorporación de nuevos genéricos (conjuntos G) o biosimilares (conjuntos B), mientras que los conjuntos de la “nueva categoría”,

(conjuntos identificados como S) quedarán posiblemente relegados a casos muy puntuales, pues lo habitual es que las presentaciones distintas del original y sus licencias, suelen ser, mayoritariamente, presentaciones de medicamentos genéricos o biosimilares.

Por otra parte, la nueva categoría (S) tiene algunas dificultades técnicas para la conformación de sus conjuntos, que aunque no son exclusivas, están acrecentadas por la ausencia en estos conjuntos de genérico o biosimilar.

En primer lugar, no es evidente en la nueva categoría (S) discernir si dos presentaciones de medicamentos con distinta denominación son realmente medicamentos distintos del original o sus licencias, puesto que la Administración no dispone de un registro de presentaciones en el que conste la condición de licencia.

Se optó por incluir en el Real Decreto 177/2014 (123) una Disposición adicional primera regulando la obligatoriedad de comunicación al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de la comercialización de un medicamento licencia de un innovador y elaborar un borrador de orden de precios de referencia considerando que si el nombre de la presentación difería se trataba, a priori, de un medicamento distinto y correspondía al titular de medicamento original y a su licenciatario, en caso contrario, documentarlo en la fase del trámite de audiencia.

En segundo lugar, excluidas las licencias, a las presentaciones integradas en la categoría (S) no se les puede aplicar la deducción del 15% desde el momento que formen parte del Sistema de Precios de Referencia, puesto que así lo establece en el Real Decreto- Ley 9/2011 (148) que modifica el Real Decreto- ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público (157). El ahorro generado por la inclusión en el Sistema de Precios de Referencia queda pues disminuido por la automática pérdida de dicha deducción.

En tercer lugar, en esta nueva categoría se deberían incluir algunas presentaciones de medicamentos como los destinados a fluidoterapia o los radiofármacos que no podían someterse al Sistema de Precios de Referencia

por cuanto el rango de dosis y la presentaciones comercializadas determinaban que, tras los cálculos aritméticos de la Orden, los precios de referencia resultantes eran tan irrisorios (como se vio en los anexos en la frustrada Orden de 2013) (158) que aconsejaron señalar en la Disposición transitoria segunda que, de forma transitoria y hasta que se disponga de información agregada del gasto farmacéutico hospitalario del Sistema Nacional de Salud, no se formarán conjuntos de estos medicamentos.

En cuarto lugar, esta nueva categoría incluía presentaciones de medicamentos biológicos, sin biosimilar. El problema que ofrecen los medicamentos biológicos no deriva de que no sean sustituibles puesto que la posibilidad de incluir medicamentos no sustituibles ya se había solventado desde 2011. El problema que entraña incluir en un mismo conjunto presentaciones de medicamentos biológicos estriba en las diferencias (a veces muy grandes) que tienen estos productos entre sí.

Por ejemplo, un medicamento biológico puede proceder de extracción natural y otro ser de síntesis obtenida por tecnología del DNA recombinante, determinando diferencias de utilización a veces muy relevantes. En otros casos, la potencia del medicamento puede diferir entre fabricantes de manera tal que no resulte posible equiparar dosis como en el caso de los productos químicos (donde “un milígramo” de principio activo siempre es “un milígramo”) siendo las Unidades de dosis de este tipo de medicamentos biológicos no equipotentes, hasta el punto de que, para evitar confusión, en algunos países se ha cambiado el nombre del principio activo. En otros casos, la complejidad de los medicamentos biológicos, especialmente los que se obtienen por extracción y purificación, impide afirmar con rotundidad que dos presentaciones de medicamentos con procesos de producción diferentes tienen “el mismo” principio activo. Muchas veces, aún con el mismo principio activo, las indicaciones autorizadas para estos medicamentos no sólo no son coincidentes, sino que difieren sustancialmente entre sí y en la práctica médica tienen usos diferentes.

En quinto lugar, esta nueva categoría de conjuntos (S) incluía también presentaciones de medicamentos químicos, sin genérico (y sin impedimento

alguno en materia de propiedad industrial para que lo hubiera), lo cual parece demostrar, habida cuenta del tiempo transcurrido desde la autorización de muchos de los medicamentos originales, que estos medicamentos, por su complejidad o mercado potencial, no son foco de interés para los fabricantes de genéricos. La aplicación del Sistema de Precios de Referencia a estos productos puede ser, en casos puntuales, un problema importante para los pacientes que consumen dosis o presentaciones de uso minoritario o especial basadas en formulaciones distintas para finalidades terapéuticas distintas, que sin embargo se someten al cálculo del sistema de precios de referencia en un mercado en el que no compiten sino que, simplemente, se complementan. Esto ocurre con relativa frecuencia en los medicamentos inyectables, para los que se comercializa el mismo medicamento en dispositivos como las plumas auto-inyectables, (complejos desde un punto de vista tecnológico y caros de fabricar, aunque fáciles de manejar) que posibilitan la autoadministración por el propio paciente, y en inyectables convencionales (ampollas, viales, jeringas precargadas) que se administran con la intervención de profesionales sanitarios. No parece muy lógico obviar el valor de ambos dispositivos, aunque administren igual cantidad de medicamento y por igual vía de administración. De hecho, deberían pertenecer a diferentes categorías de precios, a modo de subconjuntos.

En definitiva, el legislador trató de minimizar la heterogeneidad que supone incluir en un mismo conjunto presentaciones muy dispares en cuanto a sus dosificación, finalidad, dispositivo de administración, o forma farmacéutica, aunque todas ellas contengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración, atenuando las rebajas de precio mediante una ponderación en el que la contribución al precio de una determinada presentación se vincula a las ventas al Sistema Nacional de Salud de dicha presentación respecto de las restantes del conjunto, conforme se establece en el artículo 4.4 del referido Real Decreto 177/2014 (123).

Aunque no hay un criterio que permita conocer de antemano si a las presentaciones de un determinado conjunto se le aplicará el sistema “normal” del cálculo del precio de referencia o el sistema “ponderado”, la norma indica

que la ponderación se puede aplicar a presentaciones de medicamentos con dosificaciones especiales de principio activo, de utilidad en enfermedades graves o cuyos precios hayan sido revisados por falta de rentabilidad por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos en los dos años inmediatamente anteriores al día 1 del mes de abril en que se inicie la tramitación de la correspondiente orden por la que se proceda a la actualización anual del sistema de precios de referencia.

La ponderación en el cálculo de los precios de referencia no solventa los problemas derivados de la heterogeneidad de los conjuntos. En muchos casos, es verdad que la ponderación de precios ha mitigado la judicialización porque ha situado el precio industrial de determinadas presentaciones en los límites de la viabilidad económica, pero en otros casos, especialmente cuando la presentación es exclusiva, la aplicación del precio de referencia ha llevado a su desfinanciación o a su anulación.

Junto con la Orden de 2014 (152), las Órdenes de precios de referencia correspondientes a 2015 (153), 2016 (154) y 2017 (155) han sido continuistas. Su naturaleza meramente administrativa ha permitido una tramitación sin necesidad de dictamen por parte del Consejo de Estado.

En 2017, la Orden se retrasó como consecuencia de las sentencias del Tribunal supremo que se comentan a continuación, pero terminó siendo publicada y de aplicación dentro del año 2017.

c) La Orden de precios de 2018 (159): la novedad de los medicamentos esenciales

La Orden de precios de referencia de 2018 (159) señala en su preámbulo, por primera vez en un texto normativo, que determinadas presentaciones de medicamentos han experimentado una continuada bajada de precio como consecuencia de la aplicación del Sistema de precios de referencia, lo que *“ha provocado que la comercialización de los mismos sea insostenible, ya que según alegan los laboratorios titulares, el precio de producción del medicamento es actualmente superior a su precio de venta en el Sistema*

Nacional de Salud, por lo que se ha anunciado la retirada inmediata del medicamento del mercado español”.

Para solventar tanto el riesgo de problemas de suministro derivados de estas retiradas como los inconvenientes sanitarios, sociales y económicos que representa la adquisición de estos medicamentos por el Servicio de medicamentos extranjeros, la norma opta por evitar la bajada de precios que correspondería, por aplicación de la Orden, no revisando el precio de referencia de determinadas presentaciones incluidas en los conjuntos. En definitiva, la norma protege de una indeseable situación de desabastecimiento a determinados medicamentos esenciales que considera no sustituibles por ningún otro de los actualmente financiados por el Sistema.

Las presentaciones exceptuadas serían las que formularan medicamentos esenciales considerados como tales por la OMS. Según señala el propio preámbulo de la norma estos medicamentos: *“deben estar disponibles en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas farmacéuticas apropiadas, con una calidad garantizada, y a un precio asequible para las personas y para la comunidad.”*

Desde el punto de vista jurídico, la no revisión se fundamenta en el Real Decreto 177/2014 (123) que contempla la posibilidad de incluir medidas excepcionales de corrección para evitar la exclusión de medicamentos clásicos y altamente eficientes. La medida de no revisión también vendría soportada, como se señala en el preámbulo de la Orden, por la Directiva 89/105/CEE (100), que contiene las pautas normativas que garantizan el principio de transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano.

Se trata del primer intento de proteger la comercialización de medicamentos en el Sistema de precios de referencia, confirmando la pertinencia de algunas de las razones que se exponen en esta memoria.

4.6.4. JUDICIALIZACIÓN DE ALGUNOS ASPECTOS DEL SISTEMA DE PRECIOS DE REFERENCIA ESTABLECIDOS DESDE 2014

Además de las modificaciones que se han ido sucediendo en el Sistema de precios de referencia promovidas por la Administración, algunos de los aspectos se han cambiado como consecuencia de sentencias judiciales.

a) Disposición adicional 2ª del RD 177/2014

Esta disposición adicional establecía el régimen aplicable a las presentaciones de medicamentos cuyo precio de referencia se hubiera determinado por las reglas establecidas en los apartados 3 y 4 del artículo 4 y se comercialicen en otro Estado miembro de la UE a un precio inferior al de España.

La norma obligaba al titular o a su representante local a notificar si una determinada presentación se comercializaba a un precio inferior en algún otro Estado miembro de la UE. Dicho precio inferior pasaría entonces a ser el nuevo precio industrial máximo de dicha presentación en España.

De este modo, la disposición adicional 2ª determinaba el precio de una presentación en España conforme a las reglas del Estado de donde procediera la información. Quedando fijado el precio en España de modo ajeno a lo previsto en nuestra Ley 29/2006, que regula la intervención de precios de medicamentos en España.

Farmaindustria interpuso un recurso contencioso administrativo contra esta disposición adicional segunda y el Tribunal Supremo falló declarando la nulidad (160):

Nulidad de la expresada disposición al establecer un sistema automático de precios de referencia de las presentaciones de medicamentos a tenor, exclusivamente, del precio industrial inferior al que se comercializan en otro Estado de la Unión Europea. El criterio indicado vulnera lo dispuesto en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de

garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, pues establece un sistema de revisión de precios fuera de los supuestos legalmente previstos. Incluso admitiendo que se trata de una fórmula específica de fijación del precio (no de revisión), tampoco se respetan los criterios (motivación, objetividad) previstos en la Ley.

La aplicación de esta sentencia ha evitado la distorsión que podía producirse cuando en un determinado país, algunas presentaciones estén por encima, mientras que otras estén por debajo del precio autorizado en España. Incluso en el supuesto que sólo una de ellas fuera inferior y las restantes tuvieran idéntico precio al precio español, la aplicación de los nuevos precios de referencia “arrastraría” a la baja todas las restantes presentaciones comercializadas en España.

b) Mismo principio activo

El Real Decreto-Legislativo 1/2015 (7) señala que para la conformación de un conjunto: el principio activo de las presentaciones que lo conformen debe ser el mismo.

Un principio activo se identifica por su denominación común. En España la denominación común recibe el nombre de DOE (Denominación Oficial Española) que procede de la adaptación idiomática de la Denominación Común Internacional (DCI). Por consiguiente, cabría esperar que en un mismo conjunto del Sistema de precios de referencia no se integraran medicamentos que tuvieran una DOE distinta.

Sin embargo, la interpretación que se ha hecho desde la Administración es que, a efectos del Sistema de precios de referencia, la identificación pertinente para identificar un principio activo es el nivel 5º de la ATC. Por tanto, dos medicamentos comercializados con principios activos clasificados en la misma ATC5 y administrados por idéntica vía de administración conformarán conjunto, aunque la DOE de ambos sea distinta.

Esto ha generado una gran controversia, especialmente en algunos grupos terapéuticos (como el correspondiente al Factor VIII, o al Factor IX) en los que existen medicamentos formulados con factores de la coagulación obtenidos del fraccionamiento plasmático y otros formulados con factores obtenidos por tecnología recombinante que, no solo tienen distinta DCI, sino que además han sido aceptados para su tramitación por procedimiento centralizado en la EMA por tratarse de “nuevas sustancias activas”.

Algunas compañías farmacéuticas afectadas por la conformación de conjuntos con medicamentos con otra DOE interpusieron diversos recursos a las órdenes de 2014 y 2015 y el Tribunal Supremo en julio de 2017 falló en la mayoría de los casos señalando, en esencia, que las compañías sí habían acreditado en los casos recurridos que los principios activos no eran los mismos, mientras que la Administración no había realizado tal acreditación (161).

“Por tanto, cabe concluir que la determinación de la identidad del principio activo que exige el art. 93 de la Ley 29/2006, a efectos de la formación de un conjunto de referencia de medicamentos, no se puede basar tan sólo en el dato de que determinados medicamentos compartan el mismo código ATC a nivel de principio de activo. En consecuencia, la Administración no está exenta de acreditar de manera motivada, en cada conjunto de referencia y en cada medicamento incluido en el mismo, que el principio activo por el que se agrupan es el mismo, sin que la identidad del código ATC sea en todo caso un elemento por sí mismo suficiente.”

La posición de la Administración, que mantiene su criterio por el momento, es que ha existido una falta de acreditación en la conformación de estos conjuntos controvertidos. Por ello, ha acatado las sentencias del Tribunal únicamente en los casos fallados por el alto Tribunal.

En el preámbulo de la Orden de 2017 (155) se ha incorporado la justificación:

En relación con determinados conjuntos de referencia –señaladamente los que han sido objeto de recientes sentencias de los Tribunales de lo Contencioso-Administrativo–, cumple significar que, en aplicación de

las indicaciones recogidas en las correspondientes sentencias, se ha justificado adecuadamente la postura de la Administración respecto a la no variación en esta nueva orden de algunos de los conjuntos afectados.

La justificación de la Administración consiste en un informe pericial que obra en el expediente de tramitación y que no ha sido publicado pero al que pueden tener acceso los interesados. Por ejemplo, en el caso de los referidos medicamentos con Factor VIII, el informe concluye, en esencia, que los medicamentos agrupados comparten el mismo principio activo, siendo en este caso la clasificación ATC la que otorga un grado adecuado de rigor sobre el mecanismo de acción, limitando lo accesorio (mecanismo de obtención) y definiendo la agrupación fundamental (misma acción farmacológica), por lo que la inclusión de estos productos dentro del mismo conjunto es perfectamente coherente.

c) Idéntica vía de administración

Conforme a lo previsto en el artículo 93.2 de la Ley 29/2006 (138), actualmente 98.2 del Real Decreto-legislativo 1/2015 (7) y el artículo 3.1 del Real Decreto 177/2014 (123), la vía de administración de las presentaciones de medicamentos que integran un mismo conjunto debe ser idéntica. Sin embargo, en algunos conjuntos se han incluido presentaciones con distinta vía de administración.

Algunas de las alegaciones presentadas por los laboratorios hacen referencia especialmente al caso de la vía denominada en la Orden, como “vía parenteral”. Como en el caso del principio activo, también ha sido recurrido por algunas compañías ante el Tribunal Supremo.

En este caso, el alto Tribunal se ha decantado por dar la razón a la Administración (163).

"De modo que no podemos considerar dicha vía de administración parenteral sea una creación de la orden recurrida, ni una referencia ajena al uso médico asistencial. La administración de un medicamento por vía parenteral puede ser directa o indirecta, según

se aplique, o bien en el torrente de sangre, en una vena o en una arteria, o bien, por lo que hace al caso, que sea subcutánea, intramuscular y otras. Desde el punto de vista farmacológico, a que se refiere la prueba pericial, señalamos en la citada Sentencia de 9 de marzo de 2017, es lógico y esencial que para la autorización de un medicamento se fije, específicamente y con todo detalle la vía de administración concreta y específica, pues está en juego la salud de los pacientes. De modo que debe aparecer esa concreta vía de administración, la posología y otras determinaciones básicas para el adecuado y buen uso del medicamento. Ahora bien, tal precisión, esencial en la autorización, puede no ser la misma que cuando se forman los conjuntos de referencia, que constituyen simplemente un sistema de control del gasto farmacéutico, como hemos explicado en fundamentos anteriores. De manera que la referencia del artículo 98 de la Ley 29/2006, a idéntica vía de administración se cumple, para la exclusiva fijación de los conjuntos de referencia, mediante la vía parenteral, sin que las especificidades de los modos subcutáneo o intramuscular tengan sustantividad propia, a tenor de lo sustanciado en este recurso, para ser consideradas vías de administración diferentes.

En este caso, el Alto Tribunal no parece dar relevancia técnica ni a la diferencia de denominación de las vías de administración, ni a la relevancia farmacológica, apoyando la decisión en este punto en la Sentencia de 9 de marzo de 2017 referida en el texto citado del Tribunal Supremo (162). Es improbable que persistan los recursos en este supuesto, si bien es de esperar nuevos fallos en el anterior punto, relativo al principio activo.

4.7. REGULACIONES DE ÁMBITO SANITARIO CON REPERCUSIÓN ECONÓMICA. LAS OBLIGACIONES DE SERIALIZACIÓN.

La Directiva 2001/83/CE (4), establece medidas para prevenir la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal. Para ello en su artículo 54bis, regula la incorporación de lo que denomina *dispositivos de seguridad*, que consisten en un identificador único (IU) y un dispositivo contra manipulaciones que deberán estar en el embalaje exterior de determinados medicamentos de uso humano para permitir su correcta identificación y verificar que se trata de medicamentos genuinos de acuerdo con lo establecido en el Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión (42) (Figura 53).



Figura 53. Representación de los dos dispositivos de seguridad (DCM e IU) previstos en el artículo 54 bis de la Directiva 2001/83/CE (4). Fuente: Elaboración propia.

Con objeto de minimizar las falsificaciones, la UE ha optado por un sistema de identificación y autenticación conocido como verificación *extremo a extremo*, de manera que los medicamentos genuinos, cada uno de ellos con un número único, son dados de alta en un repositorio antes de su puesta en el mercado y, en el otro extremo de la cadena, es decir, antes del momento de la dispensación, se debe verificar su autenticidad comprobando que el

dispositivo contra manipulaciones sigue intacto y confirmando que el identificador único (IU) es auténtico ya que se corresponde con el que se dio de alta en el repositorio.

En los puntos intermedios de la cadena ha de ser posible la verificación de los dispositivos de seguridad de los envases, pero la norma no obliga a trazar el recorrido íntegro del medicamento a lo largo de la cadena, salvo en casos puntuales.

En la Figura 54 se muestra un esquema de los principales flujos en los que interviene el Sistema Español de verificación de medicamentos. El diseño del sistema se basa en dos premisas fundamentales: i) que todos los medicamentos que entren en el sistema sean genuinos y ii) que antes de la dispensación de dichos medicamentos, se verifique su autenticidad. De esta manera, aplicando un férreo control a las “puertas” de entrada y salida, el paciente queda protegido, puesto que ninguno de los agentes de la cadena, anteriores a la dispensación, tiene capacidad legal de suministrar medicamentos directamente a los pacientes.

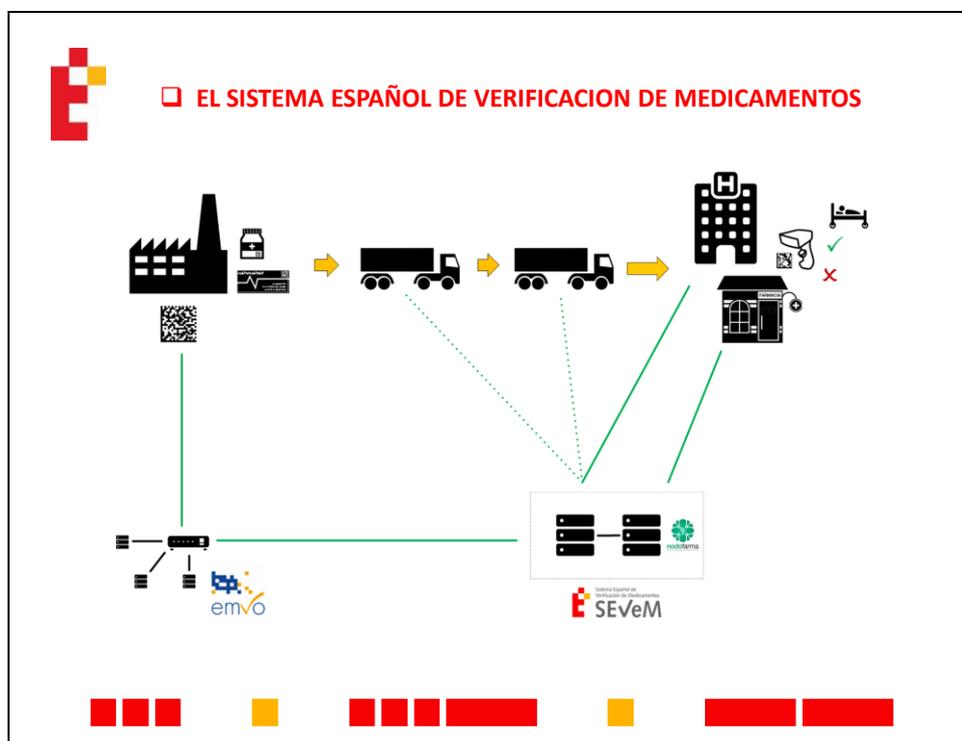


Figura 54. Esquema del proceso de verificación de medicamentos en España. 2018. Fuente: Sistema Español de verificación de Medicamentos (SEVeM).

Aunque el planteamiento extremo a extremo es relativamente sencillo, la individualización de los envases, la activación de esta información en los repositorios, la verificación en las fases intermedias y, la verificación y desactivación antes de su dispensación, van a suponer cambios tan importantes en el sector que posiblemente trasciendan al objetivo inicial de la prevención de la falsificación.

La aplicación de la Directiva 2001/83/CE (4) requerirá la consecución de una serie de hitos para las administraciones y para los agentes de la cadena del medicamento, como: disponer de una base legal suficiente, establecer y consolidar un sistema de repositorios que almacene la información y permita verificarla, y, finalmente, realizar adaptaciones en las actividades habituales de todos los agentes de la cadena para la activación, comprobación, verificación y desactivación del IU.

Las reglas generales se establecen en el artículo 54 bis de la Directiva, que prevé que los medicamentos sujetos a receta médica llevarán los dispositivos de seguridad mientras que los medicamentos no sujetos a receta médica no deberán llevarlos, con excepciones en ambos grupos.

Estas excepciones se recogen en los anexos del Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión (42). En el caso de medicamentos sujetos a receta, el anexo I del citado Reglamento, contiene la *Lista de medicamentos sujetos a receta médica o categorías de los mismos que no deben llevar dispositivos de seguridad*. En realidad, el anexo citado (Figura 55) sólo contiene categorías de medicamentos. Las excepciones pueden alcanzar también a medicamentos concretos que cumplirían los criterios establecidos en la normativa comunitaria, cuando su precio, volumen de ventas, número y frecuencia de casos anteriores de falsificación, características específicas de estos medicamentos, gravedad de las enfermedades a los que se destinan y demás riesgos para la salud pública, permitieran considerar favorablemente estos motivos para conceder una excepción y, si así fuera, estos medicamentos podrían figurar en futuras actualizaciones del anexo I del Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión (42) (Figura 55).

ANEXO I

Lista de medicamentos sujetos a receta médica o categorías de los mismos que no deben llevar dispositivos de seguridad (artículo 45, apartado 1)

Denominación del principio activo o categoría de medicamentos	Forma farmacéutica	Dosis	Comentarios
Medicamentos homeopáticos	Cualquiera	Cualquiera	
Generador de radionúclidos	Cualquiera	Cualquiera	
Equipos	Cualquiera	Cualquiera	
Precursores de radionúclidos	Cualquiera	Cualquiera	
Medicamentos de terapia avanzada que consisten en células o tejidos, o los contienen	Cualquiera	Cualquiera	
Gases medicinales	Gas medicinal	Cualquiera	
Soluciones de nutrición parenteral cuyo código ATC (clasificación anatómico-químico-terapéutica) comienza por B05BA	Solución para infusión	Cualquiera	
Soluciones que afectan al equilibrio electrolítico y cuyo código ATC comienza por B05BB	Solución para infusión	Cualquiera	
Soluciones para diuresis osmótica y cuyo código ATC comienza por B05BC	Solución para infusión	Cualquiera	
Aditivos para solución intravenosa y cuyo código ATC comienza por B05X	Cualquiera	Cualquiera	
Disolventes y diluyentes, incluidas las soluciones para irrigación, cuyo código ATC comienza por V07AB	Cualquiera	Cualquiera	
Medios de contraste cuyo código ATC comienza por V08	Cualquiera	Cualquiera	
Pruebas para diagnosticar alergias y cuyo código ATC comienza por V04CL	Cualquiera	Cualquiera	
Extractos de alérgenos cuyo código ATC comienza por V01AA	Cualquiera	Cualquiera	

Figura 55. Lista de medicamentos sujetos a receta médica exentos de incluir dispositivos de seguridad. Fuente: Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión (42).

Aunque sea la Comisión Europea quien deba evaluar y resolver las notificaciones de los Estados miembros para la ampliación del anexo, en medicamentos cuya autorización legalmente resulte válida para un concreto Estado miembro (autorizaciones nacionales), debería ser razonable que cada Estado pudiera fijar sus excepciones, especialmente porque muchos medicamentos de escaso volumen de comercialización pueden verse amenazados por los costes que supone la serialización.

En el caso de medicamentos no sujetos a receta médica, según el anexo II del Reglamento, deberán llevar los mencionados dispositivos de seguridad los que contengan omeprazol como principio activo formulado en cápsulas duras gastroresistentes de 20 y 40 miligramos.

En la Figura 56 se muestra un esquema de los medicamentos afectados



Figura 56. Esquema de la aplicación de la obligación de incluir los dispositivos de seguridad de medicamentos según su tipología. Fuente: elaboración propia (165).

Hasta el 9 de febrero de 2019, fecha de aplicación del Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión (42), los Estados miembros tienen tiempo de regular algunos aspectos que la norma europea prevé que son de su competencia.

Es difícil hacer una aproximación fidedigna de los medicamentos que finalmente quedarán afectados por el Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión (42) porque los Estados miembros tienen la potestad de añadir medicamentos a la lista de medicamentos afectados por el Reglamento por razones de farmacovigilancia, farmacoepidemiología o reembolso. A partir de la información disponible actualmente, en España aproximadamente un 85% de los medicamentos comercializados quedaría afectado por este Reglamento Delegado (Figura 57).

Número total de presentaciones activas (efectivamente comercializadas)	Afectadas: Todas las de receta salvo anexo I RDC	No afectadas: Sin receta y financiado	No afectadas: Otras:
17666	15250	60	2356

Figura 57. Aproximación al número de medicamentos afectados por la inclusión de dispositivos de seguridad en España. Fuente: Bot Plus consultado 04.09.18.

Por ello en España se ha iniciado una consulta pública previa (164) para modificar el Real Decreto 1345/2007 (11) con objeto incorporar a la normativa nacional entre otros:

la ampliación del ámbito de aplicación de los dispositivos de seguridad a otros medicamentos no obligados a llevarlos en atención a fines de farmacovigilancia o seguridad, las verificaciones adicionales de los dispositivos de seguridad por las entidades de distribución, las verificaciones de los dispositivos de seguridad en caso de venta directa a profesionales sanitarios, el procedimiento nacional para la notificación en caso de manipulación o presunta falsificación, el establecimiento del repositorio en territorio nacional y las obligaciones de la entidad jurídica sin ánimo de lucro que cree y gestione el repositorio nacional, la forma de contribución a la gestión del repositorio nacional, el acceso a la información del repositorio por las autoridades nacionales competentes, así como la supervisión del mismo.

Además del citado Real Decreto, está previsto por el Gobierno modificar también el Real Decreto-legislativo 1/2015 (7) que hace un planteamiento de trazabilidad total por cuanto prevé en su artículo 90.2 “la identificación de cada unidad a lo largo de su recorrido” y en su artículo 15.4 que “En cada embalaje figurarán codificados los datos del Código Nacional del Medicamento, el lote y unidad que permitan su identificación de forma individualizada por medios mecánicos, electrónicos e informáticos, en la forma que se determine

reglamentariamente“. La norma europea, por el contrario, establece un sistema “extremo a extremo” y con excepciones, pues afecta sólo a determinados medicamentos (posiblemente por la dificultad de aplicar el sistema de verificación a medicamentos no sujetos a receta médica cuyos puntos de venta en la UE para este tipo de medicamentos son establecimientos no sanitarios como supermercados o gasolineras). Puesto que la normativa nacional española exige trazabilidad completa y serialización en cada unidad, no estaría en consonancia con la comunitaria y, por ello, deberá ser modificada. Asimismo, las infracciones y sanciones para evitar incumplimientos del Reglamento sólo pueden establecerse mediante una norma con rango de ley.

En el Plan Anual Normativo 2018 (166) se señala respecto al Real Decreto-legislativo 1/2015 (7) lo siguiente en relación a este tema:

Modificar la redacción de varios artículos a fin de adecuarlos a la normativa europea sobre dispositivos de seguridad de los medicamentos de uso humano (Reglamento Delegado UE 2016/161, de 2 de octubre, de 2015) y, en particular, los artículos referentes a las infracciones administrativas.

A pesar de la consulta pública previa y de lo anunciado en el Plan Anual Normativo de 2018, es relevante el papel de las CCAA en este ámbito, especialmente porque la gestión de la receta electrónica puede afectar a los trabajos diseñados hasta ahora por los agentes de la cadena. Asimismo, quedan por determinar todavía si los medicamentos financiados con cupón precinto y excluidos de la obligación del citado Reglamento Delegado (medicamentos sin receta financiados o medicamentos excluidos en el anexo I) quedarán o no afectados.

Por otra parte, SEVeM se constituyó el 21 de julio de 2016, como sociedad limitada sin ánimo de lucro, con objeto de desarrollar, ejecutar y gestionar el Sistema Español de Verificación de Medicamentos según lo establecido por la Directiva 2001/83/CE (4). Su Consejo de Administración está integrado por FARMAINDUSTRIA, AESEG, CGCOF y FEDIFAR. En las reuniones del Consejo

de Administración participará asimismo la AEMPS, que además tiene funciones de supervisión del sistema (167).

El Consejo de Administración del SEVeM cuenta con dos órganos delegados: la Comisión de Operaciones y la Comisión de Auditoría. Los aspectos de ámbito técnico se plantean en la Comisión de Operaciones, que cuenta con la participación de representantes de la Administración Sanitaria Central y Autonómica, y trata, entre otras materias, de la coordinación entre SEVeM y EMVO, como organización europea encargada de mantener y desarrollar la plataforma de verificación de medicamentos; o de la interacción con las entidades nacionales de distribución y de dispensación, lo que requiere la identificación y legitimación de estos agentes, trabajo especialmente complejo si se tiene en cuenta la distribución autonómica de competencias.

El SEVeM mantiene reuniones regulares de coordinación con el EMVO, que dispone del portal europeo de conexión OBP (*Onboarding Partner Portal -OBP Portal-*) como herramienta *on line* para facilitar el proceso de conexión de las compañías farmacéuticas a la plataforma europea, que es la puerta de entrada elegida por la industria para cargar la información que determina el Reglamento.

Todos los agentes de la cadena deberán cumplir la normativa de serialización.

Los distribuidores, podrán verificar en cualquier momento el IU y deberán hacerlo en los medicamentos devueltos y en los que reciban de un distribuidor no vinculado al titular. Podrían tener la obligación de verificar todos los identificadores únicos de los medicamentos con mayor riesgo de ser falsificados si así expresamente se determinara por las autoridades. Los distribuidores deben desactivar el IU de medicamentos con destino fuera de la Unión, los que destruyan, las muestras que les soliciten las autoridades, o los devueltos que no puedan volver a las existencias vendibles. También desactivarán los medicamentos destinados a determinadas entidades o profesionales sin la obligación de verificar los dispositivos de seguridad (medicamentos de uso profesional, y los que se determinen adicionalmente).

Salvo los ejemplos citados, el planteamiento extremo a extremo no determina mayores modificaciones en la distribución.

En oficina de farmacia, las obligaciones de la serialización pueden suponer una notable transformación del acto de la dispensación. El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos está ultimando la creación del denominado NodoFarma Verificación (168) que se integra en SEVeM como un módulo y que permitirá dar servicio a los más de 22.000 farmacias colegiadas para facilitar las tareas de verificación.(Figura 58). Para la oficina de farmacia la inclusión del IU que contiene el lote y la caducidad puede facilitar notablemente la gestión de las existencias, especialmente en materia de caducidad.

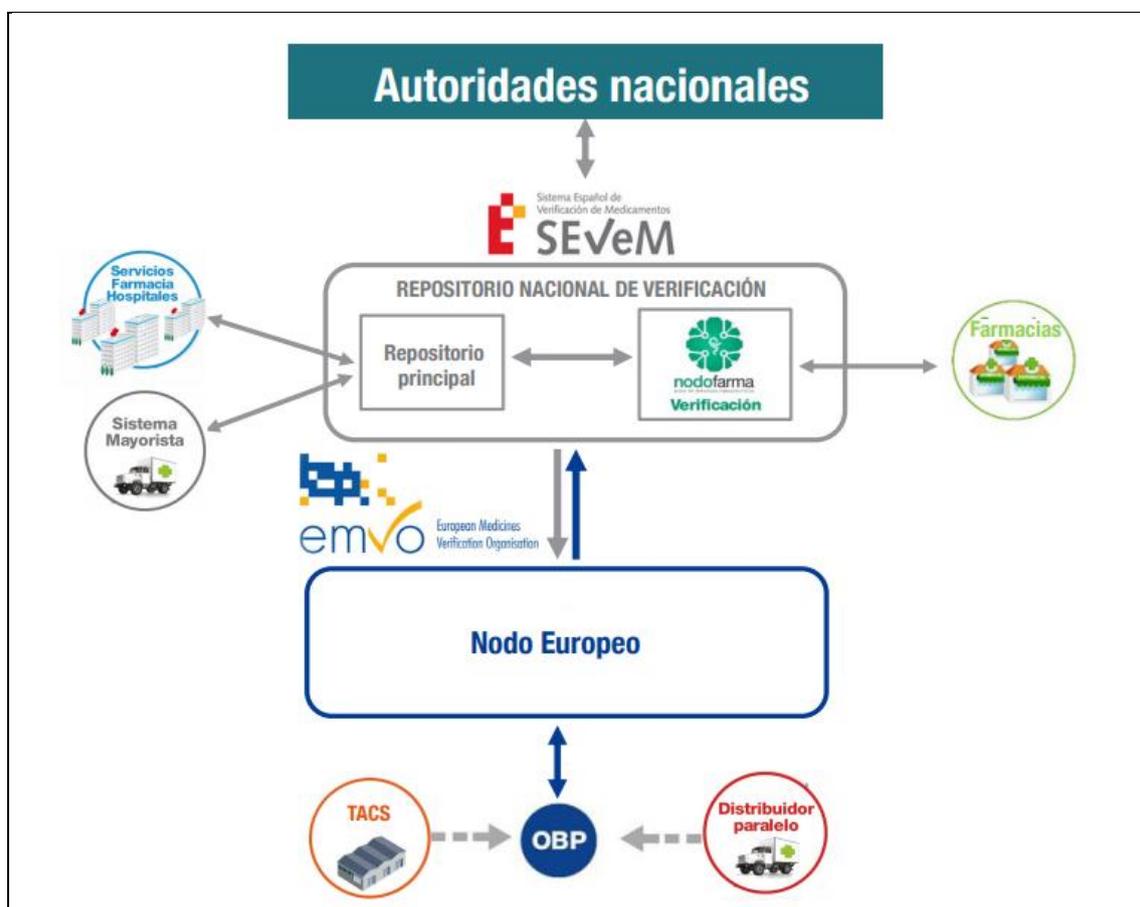


Figura 58. Esquema del flujo de información para verificación de medicamentos en España. Fuente: CGCOF (168).

Respecto al ámbito de la farmacia hospitalaria, es necesaria una adaptación a las nuevas obligaciones y está actualmente en fase de definición. Desde la

industria farmacéutica se está actualmente buscando un sistema eficiente y armonizado en todo el territorio para que, las compañías que voluntariamente lo deseen, puedan suministrar la información agregada de los IU a los hospitales para facilitar la desactivación por parte de éstos. Esta posibilidad está prevista en el documento de preguntas y respuesta que ha elaborado la Comisión Europea (169).

En lo que se refiere a la industria farmacéutica, la serialización no constituye novedad en sí misma, pues ya viene siendo demandada por distintos países, con diferentes requisitos, incluida la agregación por niveles de empaquetado en algunos casos. La UE no ha planteado la agregación y, por tanto, cabe pensar que la industria deberá garantizar que cada IU activo en el repositorio responde a un medicamento genuino.

En sentido estricto, puesto que el Reglamento está en vigor pero no se aplicará hasta el 9/02/2019, la Administración española dispondría hasta esa fecha para finalizar el desarrollo normativo antes citado.

No obstante, puesto que los laboratorios necesitan tener unas instrucciones para poder iniciar la serialización, la Comisión Europea publicó el citado documento de preguntas y respuestas (169), traducido por la AEMPS (170), que ha ultimado además unas instrucciones de aplicación nacional para adaptarse e iniciar voluntariamente la serialización (171):

Identificador único, código de producto: NTIN/GTIN y código nacional

El IU es un dispositivo de seguridad que permite verificar la autenticidad y la identificación de un medicamento. Contiene una secuencia de caracteres numéricos o alfanuméricos exclusiva para cada envase. Consta de cuatro elementos precedidos cada uno de ellos por un indicador numérico: **01** código de producto, **21** número de serie, **10** número de lote y **17** fecha de caducidad.

El código de producto tiene una extensión de 14 dígitos formado por un **0** y un código de 13 dígitos (172).

- En España, dicho código de 13 dígitos, en el caso de los medicamentos, ha sido el EAN-13SF que es un número estándar, de

ámbito nacional, NTIN (*National Trade Item Number*), que se caracteriza porque los seis primeros dígitos son siempre 847000 (que corresponderían a un producto de España: 84, y de una compañía virtual, la nº 7000, que “comercializaría” todos los medicamentos del sector farmacéutico), los seis siguientes dígitos son el código nacional del medicamento, y el último dígito, es el de control.

- En otros países, el código de 13 dígitos es un número estándar GTIN (*Global Trade Item Number*). A diferencia del NTIN, el GTIN sí identifica cada fabricante con un número variable y no contiene el código nacional para identificar el producto, sino un número que le asigna dicho fabricante.

Según el Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión (42), si la autoridad competente lo requiere, como ha ocurrido en España, el IU debe incorporar un número nacional de reembolso (NN). En España, el NN es el código nacional (CN) (Figura 59)

Por tanto, en España el CN debe quedar siempre incorporado en el IU, bien sea como parte integral del NTIN, como se ha comentado, o incluido en una quinta posición precedida por el indicador numérico **712** en caso de que el código de producto sea un GTIN.

Es razonable pensar que si el código de producto (sea NTIN o GTIN) se incluye en la base de datos de registro de la AEMPS asociado 1:1 al CN, se pueda en el futuro evitar esta redundancia y obtener dicho CN a partir del código de producto. Sin embargo, en estos momentos, las autoridades competentes en materia de prestación farmacéutica han requerido la presencia directa del CN en el IU.

INFORMACIÓN CONTENIDA EN EL IDENTIFICADOR UNICO

Data Element Description	Application Identifier	Example Data	LINEAS
Product Code	01	05060141900015	1ª
Expiry Date	17	190200	2ª
Batch Number/Lot Code	10	ABC123992	3ª
Serial Number	21	28574abczz3456	4ª
NHRN	710	45678912	5ª

CODIFICADO The data encoded into the Data Matrix code for this example would be:

01050601419000151719020010ABC123992<GS>2128574abczz3456<GS>71045678912

EN ESPAÑA



Opción NTIN y 4 líneas

0184700084802891719020010ABC123992<GS>2128574abczz3456

NTIN (incluye CN) CAD LOTE NUMERO SERIE

o bien:

Opción GTIN y 5 líneas

0184567890123451719020010ABC123992<GS>2128574abczz3456<GS>7128480289

GTIN CAD LOTE NUMERO SERIE CODIGO NACIONAL (CN)

Figura 59. Información del Identificador único contenido en el Datamatrix. Caso español. Fuente: Elaboración propia a partir de EMVO.

Incorporación del DCM e IU

Respecto a la incorporación del DCM e IU en el embalaje exterior (estuche) a efectos de actualizar la documentación de registro, se han publicado unas directrices para procedimiento centralizado (173) y otras para el procedimiento descentralizado y procedimiento de reconocimiento mutuo (174). Para la tramitación en España, la AEMPS acepta que se realice por notificación, sin pago de tasas, cuando, aún reubicando el contenido, no se modifiquen aspectos relevantes del diseño, como el tamaño de letra, espacios de separación o interlineado (175).

La aplicación del art 94.7 del Real Decreto-legislativo 1/2015 (7).

Adicionalmente a lo comentado, la incorporación de un IU en los envases de los medicamentos que son objeto de dispensación con receta abre numerosas posibilidades futuras, algunas de las cuales están todavía por desarrollar y

otras tienen ya su base legal, como la aplicación del artículo 94.7 del Real Decreto-legislativo 1/2015 (7) que señala:

7. Como regla general, el precio de financiación por el Sistema Nacional de Salud será inferior o igual al precio industrial del medicamento aplicado cuando sea dispensado fuera del Sistema Nacional de Salud. Los laboratorios farmacéuticos, las entidades de distribución y las oficinas de farmacia a través de la Organización Farmacéutica Colegial, deben aportar la información necesaria para hacer efectivo el reembolso debido por las oficinas de farmacia a laboratorios farmacéuticos y entidades de distribución en aquellos medicamentos que hayan sido dispensados fuera del Sistema Nacional de Salud. Dicha información se obtendrá a través del Sistema que se determine para dar cumplimiento en España a lo dispuesto por la Comisión Europea en virtud del artículo 54 bis de la Directiva 2001/83/CE.

La puesta en marcha del Sistema Español de Verificación de Medicamentos permite dar cumplimiento a las obligaciones de información necesarias previstas en el artículo 94.7 del Real Decreto legislativo 1/2015 (7) mediante un procedimiento para la aplicación de los precios industriales fuera del SNS en régimen de precios notificados en oficina de farmacia y el cálculo del reembolso debido por las oficinas de farmacia a laboratorios farmacéuticos y entidades de distribución en medicamentos dispensados fuera del Sistema Nacional de Salud.

Hasta ahora, únicamente los medicamentos de ámbito hospitalario tienen un precio de financiación para el SNS inferior o igual al dispensado fuera del SNS. El SEVeM permitirá hacer realidad esta dispensación a la que podrán acogerse voluntariamente los titulares de la autorización de comercialización con los medicamentos financiados y dispensados en oficina de farmacia que deseen.

**4.8. ESTUDIO DE LOS MEDICAMENTOS SIN INTERÉS
COMERCIAL COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA.**

Las condiciones de comercialización de los medicamentos se establecen en su autorización. En ella se incluye, entre otros elementos, el Resumen de las características del producto o ficha técnica, que reúne todos los parámetros sanitarios de uso, como las indicaciones autorizadas o las contraindicaciones. La autorización de comercialización es otorgada por la Comisión Europea en el caso de los medicamentos que se autorizan por procedimiento centralizado y por los Estados Miembros de la UE, en los restantes casos.

Una vez el medicamento está autorizado, las autoridades competentes toman una decisión sobre su financiación pública e intervención del precio. En España el procedimiento incluye la participación de la Comisión Interministerial de los Precios de los Medicamentos (CIPM). Finalizado este proceso, los TAC comunican a la Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCBSF) la intención de comercializar de manera efectiva el medicamento, solicitando su inclusión en el Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. A partir de la publicación de la presentación del medicamento en el Nomenclátor, los dispensables en oficina de farmacia pueden comercializarse en todo el Estado, pero en el caso de los medicamentos de ámbito hospitalario, los TAC deben, frecuentemente, gestionar determinados trámites adicionales para el acceso regional en las diferentes comunidades autónomas.

Las condiciones iniciales de autorización cambian a lo largo del ciclo de vida del medicamento y pueden dividirse en dos etapas: (i) cuando el medicamento original se encuentra en situación de exclusividad; (ii) cuando ya ha expirado la protección que ofrece tanto la patente como la protección de los datos de registro del expediente original. En la Figura 60 se resumen las principales causas que modifican las condiciones de la autorización inicial de los medicamentos originales.

a) Situación de exclusividad	b) Situación con competidores
<ul style="list-style-type: none"> • Modificación de las condiciones de autorización (p.e. nuevas indicaciones) • Restricción por Farmacovigilancia • Competidores en la misma área terapéutica • Serialización • Problemas de suministro • Revisión de Precio • Obsolescencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Competencia de genéricos • Alineamiento a precio menor de la Agrupación Homogénea • Rebaja del precio por aplicación del Sistema de Precios de Referencia • Ampliación al 15% de la deducción al SNS

Figura 60. Causas que modifican las condiciones de autorización: a) causas que afectan a todos los medicamentos comercializados (con patente o sin ella), b) causas que afectan únicamente a aquellos medicamentos sin protección de patente ni protección de datos. Fuente: Elaboración propia.

Comercialización de medicamentos originales en situación de exclusividad

Durante los primeros años de la comercialización de un medicamento original es esperable que se amplíen sus indicaciones terapéuticas o se eliminen algunas obligaciones de condicionalidad en la autorización de comercialización, consolidando el medicamento en la terapéutica (176). No obstante, también es una época en la que la farmacovigilancia realiza un seguimiento especial que puede restringir las condiciones iniciales de uso (177).

Por otra parte, la gran competencia entre laboratorios farmacéuticos que realizan investigación, pone a disposición de profesionales y pacientes medicamentos innovadores que compiten en una determinada área terapéutica. Con diferentes cuotas de mercado, todos estos medicamentos originales mantienen su comercialización, pero en algunos casos, como ha ocurrido en los medicamentos utilizados para el tratamiento de la hepatitis C, la aparición de tratamientos posteriores ha determinado que medicamentos con principios activos todavía con patente en vigor, como boceprevir o telaprevir, hayan dejado de comercializarse en España (178).

Las condiciones de comercialización pueden verse también afectadas por razones que hagan inviable económicamente la continuidad en el mercado de un determinado medicamento.

En materia económica, aunque la CIPM fija el precio de los medicamentos financiados, éste no tiene un carácter permanente sino que está sometido a revisión cuando las circunstancias así lo aconsejen conforme al artículo 96 del Real Decreto-legislativo 1/2015 (7).

En materia industrial, los medicamentos pueden estar sometidos a tensiones de producción muy importantes que pueden desencadenar desabastecimiento o problemas de suministro. Especialmente cuando la producción es compleja o el transporte requiere condiciones especiales, las exigencias de los países de destino son distintas, o se produce un cambio regulatorio, que impone requisitos adicionales (179-181). En este sentido, puede ser especialmente relevante la regulación europea sobre serialización, que exige la incorporación en el envase de dos dispositivos de seguridad en un número muy importante de medicamentos y que, para algunos TAC, puede hacer inviable la comercialización de determinadas presentaciones de medicamentos (182).

Comercialización de medicamentos originales con competidores

En España, cuando para un determinado medicamento original expiran sus periodos de protección (protección de patente y protección de datos) se llega a una de estas dos situaciones:

- a) El medicamento original sigue comercializándose en exclusiva. En este caso, se amplía la deducción de los medicamentos financiados por el SNS hasta el 15% conforme a lo previsto en el artículo 4 del Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011 (148).
- b) El medicamento original sigue comercializándose junto a competidores, entendiéndose como tales los que formulan el mismo principio activo, dosis, contenido del envase, forma farmacéutica y vía de administración de

manera que puedan ser objeto de intercambio en su dispensación. En este caso, se generan las denominadas Agrupaciones Homogéneas con las presentaciones intercambiables en su dispensación, que establecen mensualmente el precio menor al que se financia cada presentación de medicamento según prevé el Real Decreto 177/2014 (123).

Anualmente, se conforman los denominados conjuntos del Sistema de Precios de Referencia; formados por las presentaciones de medicamentos cuyos derechos de protección han expirado y de los que existe comercializado otro medicamento con el mismo principio y vía de administración. El precio de los medicamentos en estos conjuntos se establece a partir del coste del tratamiento menor de cada uno de ellos (183).

Tanto la aplicación de las Agrupaciones Homogéneas como la conformación de los conjuntos en el Sistema de precios de referencia, genera una rebaja del precio de las presentaciones de los medicamentos originales que, en algunos casos, puede afectar a su viabilidad.

Si las causas que modifican las condiciones de autorización de un medicamento pueden ser determinantes para su continuidad, las consecuencias sanitarias de su retirada o escasez de suministro dependen de las alternativas comercializadas disponibles.

Así, en caso de que existan otros medicamentos autorizados y comercializados que cubran el ámbito de tratamiento de manera satisfactoria, la falta de suministro o la completa desaparición del mercado de un determinado medicamento resultarán intrascendentes para el conjunto del Sistema Sanitario. Por el contrario, la falta de suministro o la completa desaparición del mercado de un medicamento sin alternativas satisfactorias, requiere la adopción de medidas correctoras para evitarlo, puesto que puede tener graves consecuencias para pacientes, profesionales, sistema sanitario e Industria farmacéutica (179, 181, 184).

Para identificar dentro de las presentaciones de medicamentos comercializadas en España, aquellas cuya falta podría tener un impacto

asistencial, se solicitó a la AEMPS una relación de presentaciones de medicamentos. El listado suministrado por la AEMPS consideraba aquellos medicamentos de riesgo cuya carencia podría tener un impacto asistencial en un momento dado (enero 2017).

Esta relación contenía **462** medicamentos, ordenados por número de registro en caso de medicamentos registrados en España y con otra numeración de registro en los restantes casos. La relación se había elaborado por la AEMPS con los siguientes criterios (Figura 61):

Principios activos esenciales del listado de la **OMS** confrontándolos con los medicamentos autorizados en España, según la base de datos de la AEMPS (CIMA) y seleccionando los casos para los que, para un principio activo dado, únicamente estuvieran autorizados uno o dos medicamentos en España. Los casos en los que hubiera dos o más medicamentos autorizados con el mismo principio activo, no se incluyeron en la lista puesto que no se consideró por que existiera riesgo de falta de suministro.

La lista contenía 357 medicamentos con principios activos considerados esenciales por la OMS y distribuidos del modo siguiente:

- 293 medicamentos comercializados en España.
- 9 medicamentos que, pese a tener sus principios activos incluidos en diferentes medicamentos, son únicos en cuanto a su forma farmacéutica.
- 55 medicamentos autorizados pero no comercializados en España (se obtienen a través del Servicio de medicamentos extranjeros)

La lista contenía asimismo 105 medicamentos (84 principios activos) considerados por la AEMPS esenciales para el mercado español según los datos del histórico de medicamentos que han tenido problemas de desabastecimiento y que por ello han sido importados por el Servicio de medicamentos extranjeros durante los años 2008-2015. Se trata de medicamentos que, a pesar de no ser esenciales para la OMS, **sí** podrían

considerarse esenciales en el mercado español por otros motivos. Se distribuyen:

- 37 medicamentos comercializados en España.
- 68 medicamentos autorizados pero no comercializados en España (se obtienen a través del Servicio de medicamentos extranjeros)

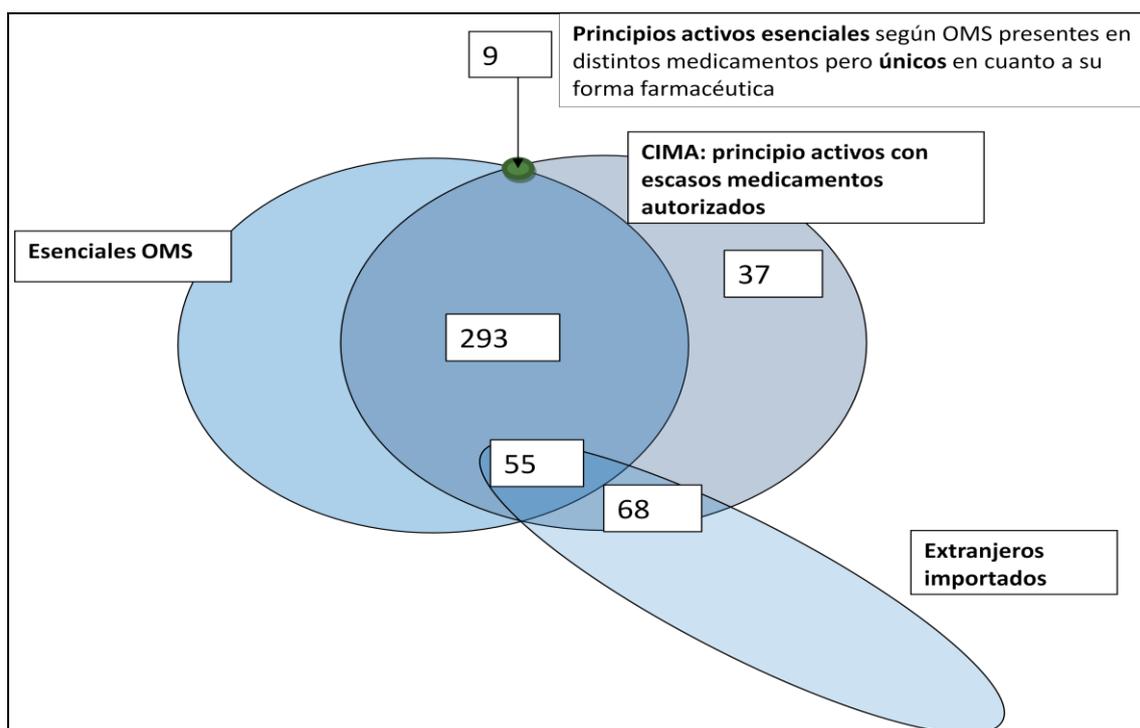


Figura 61: Distribución de los medicamentos esenciales para el mercado español. Fuente: AEMPS.

Esta relación inicial se sometió al proceso esquematizado en la Figura 62.

Se partió de la relación de 462 medicamentos facilitados por la AEMPS considerados medicamentos de riesgo cuya carencia podría tener un impacto asistencial y que se dividieron en dos grupos a efectos de poder consultar a los laboratorios.

- I. Lista de medicamentos pertenecientes a laboratorios asociados a Farmaindustria (258 registros).

II. Lista de medicamentos pertenecientes a otros laboratorios (204 registros)

La lista de medicamentos se distribuyó entre expertos de los correspondientes laboratorios afectados (asociados a Farmaindustria) con un cuestionario de valoración. Es importante señalar que el cuestionario reflejaba la opinión del experto y que no comportaba una respuesta oficial ni vinculante del titular de la autorización de comercialización sobre las presentaciones de medicamentos consultadas.

La consulta formulada pretendía obtener las siguientes respuestas:

1. Confirmar si los medicamentos de la relación de estudio del laboratorio se encuadraban, efectivamente, entre los medicamentos a proteger para garantizar su continuidad en el mercado.
2. Suprimir aquellos medicamentos que en la relación de estudio inicial, a pesar de ser considerados por la AEMPS como en riesgo de comercialización, a criterio del experto no presentaban amenaza ni en la viabilidad ni en el suministro.
3. Añadir nuevos medicamentos que, a pesar de no haber sido considerados por la AEMPS como en riesgo de comercialización, a criterio del experto, sí existía una amenaza en la viabilidad y en el suministro.

Esta consulta se circunscribió a expertos de la industria farmacéutica por considerar que son los que mejor pueden evaluar las dos razones abordadas en la consulta y que son características del conocimiento interno de las empresas: i) derivadas de la producción (suministro de materia prima, problemas de fabricación, obligación de serializar, retrasos en el procesamiento de las variaciones) o ii) derivados de la regulación económica que afectan al TAC (precios de referencia, revisiones de precios).

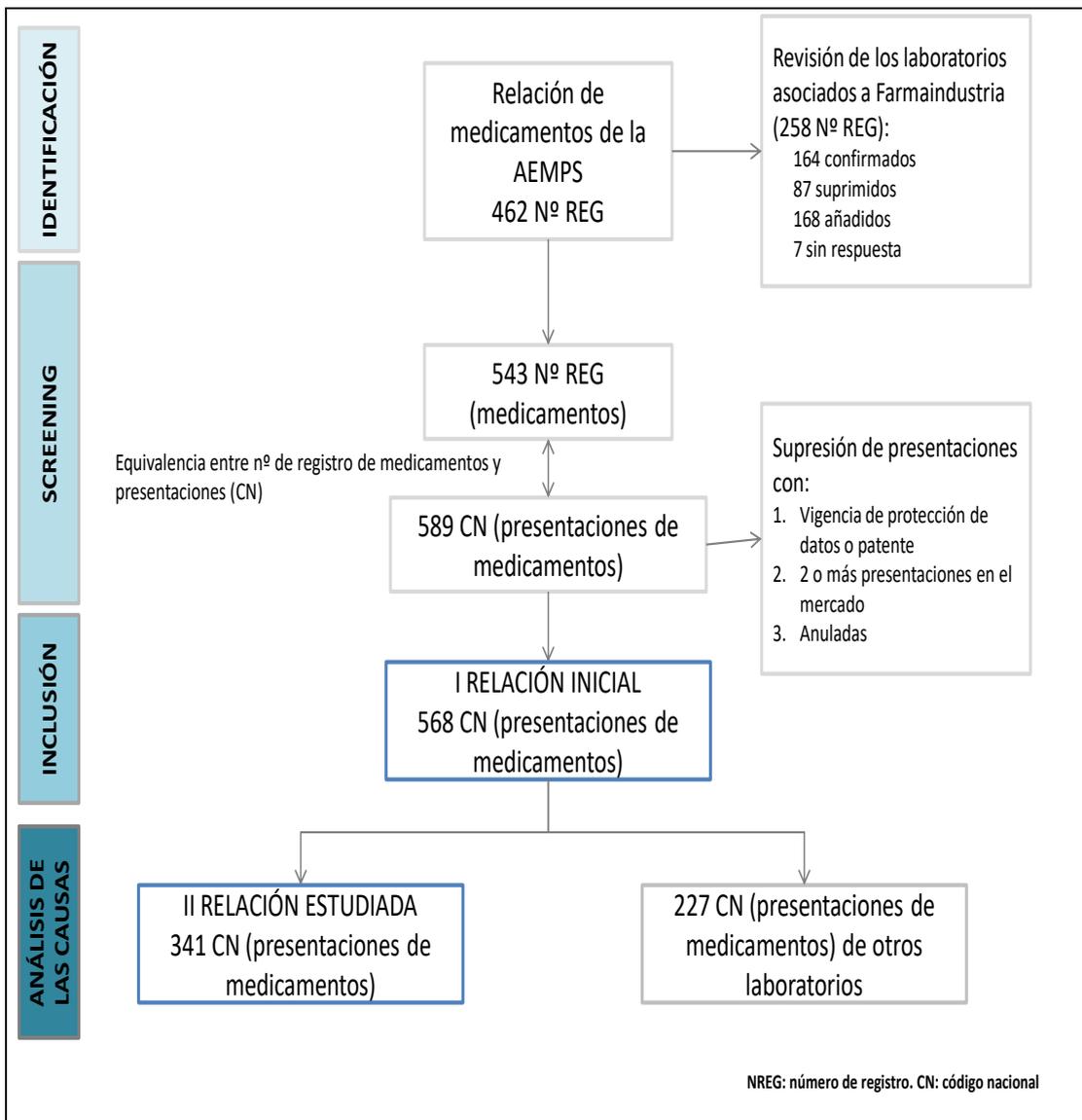


Figura 62: Esquema de la revisión realizada en las distintas relaciones de presentaciones de medicamentos cuya viabilidad de comercialización ha sido revisada en el presente estudio. Fuente: Elaboración propia.

De esta manera, se obtuvo una lista de medicamentos valorada por los expertos de laboratorios asociados a Farmaindustria que, con las confirmaciones (164 registros), adiciones (168 registros), sin respuesta (7 registros) y eliminaciones (87 registros) pasó de 258 a 339 registros.

La lista de medicamentos revisada por los expertos de laboratorios asociados a Farmaindustria junto con la lista sin valorar (339 + 204 = 543 registros) requería para su mejor estudio la conversión de *medicamentos* (número REG)

a *presentaciones de medicamentos* (distintos tamaños de envase para una determinada dosis y forma farmacéutica), puesto que las bases de datos comúnmente empleadas (IQVIA, BOt Plus, Nomenclátor de Farmaindustria) utilizan la presentación, identificada por su código nacional (CN).

La relación de 543 medicamentos pasó a 589 presentaciones de medicamentos dado que, como era esperable, algunos registros de medicamentos se comercializan en varias presentaciones o tamaños de envase. (Figura 62).

Sobre la relación de 589 presentaciones se practicó una revisión suprimiendo de la lista tres categorías:

1. Las presentaciones de medicamentos que contaran todavía con exclusividad de mercado (por protección de patente o de datos), por considerar que estos medicamentos, aunque tuvieran un papel crítico en terapéutica en caso de desabastecimiento, no formaban parte de los medicamentos a proteger por falta de interés en su comercialización por parte de las compañías farmacéuticas.
2. Las presentaciones de medicamentos que contaran con dos o más genéricos o competidores comercializados, por considerar que los efectos negativos de la no comercialización del medicamento original podían verse subsanados por la comercialización de los genéricos o competidores, y viceversa.
3. Las presentaciones de medicamentos suspendidas o anuladas de medicamentos que mantienen autorizadas otras presentaciones y que se suministran como medicación extranjera.

La relación resultante, denominada “relación inicial”, contenía 568 presentaciones de medicamentos. Las 568 presentaciones figuraban como autorizadas y comercializadas en la base de datos (CIMA) de la AEMPS.

Sobre esta relación inicial se ha estudiado su distribución por antigüedad, grupo terapéutico (ATC) y vía de administración respecto al mercado general. También se han listado los principios activos de este grupo de presentaciones de medicamentos.

De las presentaciones de la relación inicial, 341 corresponden a laboratorios asociados a Farmaindustria, que se han denominado “relación estudiada”.

Sobre la relación estudiada se dispone de información adicional obtenida por las respuestas a un cuestionario de valoración de los motivos de una eventual falta de viabilidad debida a causas de producción, económicas o ambas.

Aunque lo ideal hubiera sido consultar a expertos de la totalidad de los TAC de los medicamentos incluidos en la relación inicial, las dificultades para remitir el cuestionario, así como para obtener y analizar las correspondientes respuestas, han aconsejado circunscribir este estudio a la valoración de los expertos del ámbito de reglamentación farmacéutica de un grupo de trabajo de Farmaindustria de ámbito técnico (Grupo RTM).

En relación a las causas de una posible no permanencia en el mercado de una determinada presentación derivadas de la producción, el cuestionario (Figura 63) ofrecía como posibles:

1. La falta o escasez de suministro de materia prima, debido principalmente a que los TAC de este tipo de medicamentos de consumo limitado y precios obsoletos pueden tener problemas en encontrar un suministro garantizado del principio activo.
2. Los problemas en la fabricación derivados del reposicionamiento industrial en las prioridades de fabricación de estos medicamentos y fabricación por contrato en algunos casos.
3. La obligación de incluir los denominados dispositivos de seguridad en los envases de estos medicamentos como consecuencia de la aplicación del Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión, de 2 de octubre de 2015 que puede ser una causa sobrevenida y convertir en inviable una determinada presentación.
4. El retraso derivado de la tramitación de modificaciones del registro relativas al procedimiento, lugar de fabricación o especificaciones del medicamento.
5. Otras causas distintas de las anteriores.

I. Causas de una posible no permanencia de la presentación:

DERIVADAS DE LA PRODUCCION:

1. Falta/escasez de suministro de materia prima y otros elementos:

1.1. Aumento de costes

1.2. Ausencia o disminución de productores/suministradores. Incumplimiento de plazos comprometidos.

2. Problemas en la fabricación de la presentación del medicamento:

2.1. Reestructuración de plantas de producción

2.2. Problemas de suministro del fabricante por terceros. Incumplimiento de plazos comprometidos.

3. Normativa de obligado cumplimiento, como la serialización que generará inversiones que harán inviable su comercialización.

4. Tramitación de modificaciones pendientes de aprobación

5. Otros: **Indicar cual/cuáles**

Figura 63: Cuestionario sobre una posible no permanencia de una presentación en el mercado español por causas derivadas de la producción. Fuente: Elaboración propia.

En relación a las causas de una posible no permanencia en el mercado de una determinada presentación derivadas de la regulación económica, el cuestionario (Figura 64) ofrecía como posibles:

1. La aplicación del Sistema de Precios de Referencia (SPR), puesto que puede afectar a determinadas presentaciones (por ejemplo dosificaciones bajas, soluciones orales, entre otras) que no tienen un competidor comercializado pero que se ven afectadas por el coste del tratamiento menor del conjunto. Se preguntaba en concreto si las opciones para alejar la amenaza de falta de viabilidad en la comercialización sería la exclusión de la presentación del SPR o bien la aplicación de los denominados precios ponderados, o si existía alguna otra opción sugerida.
2. El precio de la presentación. El precio de los medicamentos financiados por el SNS está intervenido y puede quedarse obsoleto, especialmente en el caso de presentaciones antiguas. Las preguntas del cuestionario planteaban si la amenaza para la permanencia en el mercado se debía a una falta de viabilidad del precio o a una falta de viabilidad del precio incluso tras haber sido revisado al alza. Igualmente se preguntaba si la continuidad en la comercialización estaba influida tanto por el precio como por la falta

de interés del titular de la autorización de comercialización en continuar la comercialización.

3. Otras causas distintas a las anteriores.

DERIVADAS DE LA REGULACION ECONOMICA.

6. Aplicación del Sistema de precios de referencia

6.1. Se debería **excluir** la presentación del SPR puesto que:

6.1.1. La forma farmacéutica es única

6.1.2. La dosis es única

6.1.3. Otros:

6.2. Se debería aplicar **precios ponderados** a esta presentación (no se aplican en la actualidad)

6.3. Otros:

7. Revisión de precio

7.1. El precio de la presentación no se estima viable.

7.2. El precio de la presentación no se estima viable, incluso tras haberse revisado al alza por la Administración.

7.3. El precio de la presentación no se estima viable y no existe interés por parte del TAC de continuar la comercialización.

8. Otros: **Indicar cual/cuáles**

Figura 64: Cuestionario sobre una posible no permanencia de una presentación en el mercado español por causas derivadas de la regulación económica. Fuente: Elaboración propia.

A. RELACION INICIAL

La relación inicial de 568 presentaciones fue estudiada en diversos ámbitos.

1. Por principio activo. Los principios activos de la relación inicial de MESIC propuestos se muestran en el Cuadro 3. A los efectos de esta clasificación, si dos o más presentaciones contienen el mismo principio activo, en el cuadro aparece dicho principio activo una sola vez. Asimismo, las distintas sales y derivados de un principio activo se consideran como un mismo principio activo. Los principios activos que se formulan como monofármacos aparecen con su nombre. Si forman parte de una asociación de dos o más principios activos, en la figura se indica el número de principios activos de la asociación a dosis fija.

2. Fecha de la autorización de comercialización. Los medicamentos cuya falta de comercialización podría tener un impacto asistencial son antiguos. Más del 75% de los medicamentos de la relación fueron autorizados el pasado siglo y casi el 50% de los medicamentos considerados como esenciales tienen una autorización superior a 50 años.

La comparación de la antigüedad de los MESIC propuestos frente al resto de medicamentos del mercado reembolsable (las consultas se efectuaron en la base de datos IMS/IQVIA en Julio de 2017) se muestra en la Figura 65. Como era de esperar, más de las tres cuartas partes de los medicamentos totales propuestos como MESIC (76.27%) están autorizados antes del año 2000. En el caso de las presentaciones restantes dentro del mercado reembolsable, la mayoría de las presentaciones comercializadas (82.07%) tienen una autorización de comercialización después del año 2000. Como era previsible, la mayoría de medicamentos antiguos comercializados en España anteriores al año 2000 pertenecen a esta categoría de medicamentos a proteger.

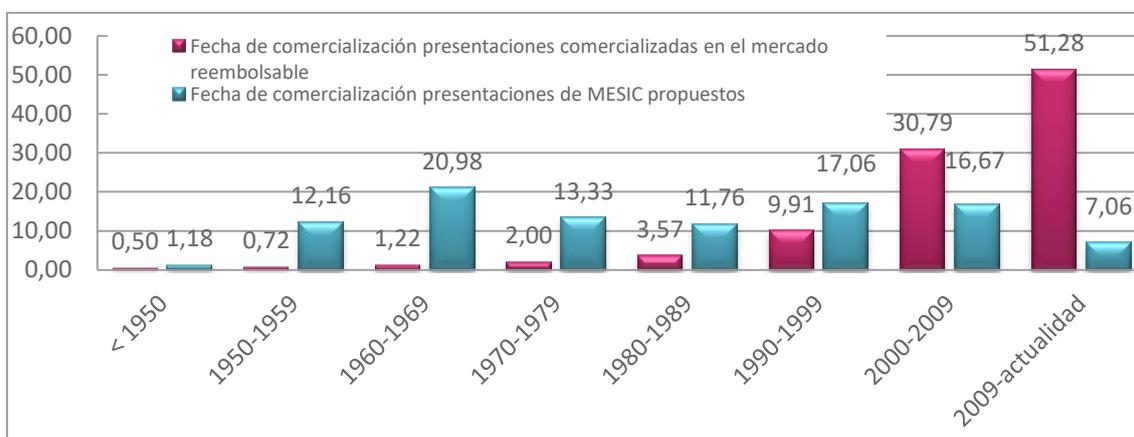


Figura 65. Distribución de presentaciones de medicamentos estudiados por antigüedad de la autorización de comercialización en España en comparación con el resto de presentaciones reembolsables en España.

Fuente: Elaboración propia.

3. Grupo terapéutico. La distribución por grupos terapéuticos, según la clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) ha sido otro de los aspectos considerados en la relación inicial de los MESIC propuestos. La comparativa entre las presentaciones de medicamentos del mercado reembolsable (datos IQVIA The Human Data Science Company) en relación a la relación inicial de MESIC propuestos muestra diferencias en la distribución de medicamentos por grupos terapéuticos. Por ejemplo, en el resto de presentaciones dentro del mercado reembolsable, los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores alcanzan el 3% (2.92%) mientras que en el grupo MESIC esta proporción llega al 13% (12.94), lo que podría indicar que en ciertas áreas (antiparasitarios, anti-infecciosos), oftálmicos, productos derivados de la sangre o ciertas hormonas) esos productos continúan desempeñando un papel terapéutico (Figura 66).

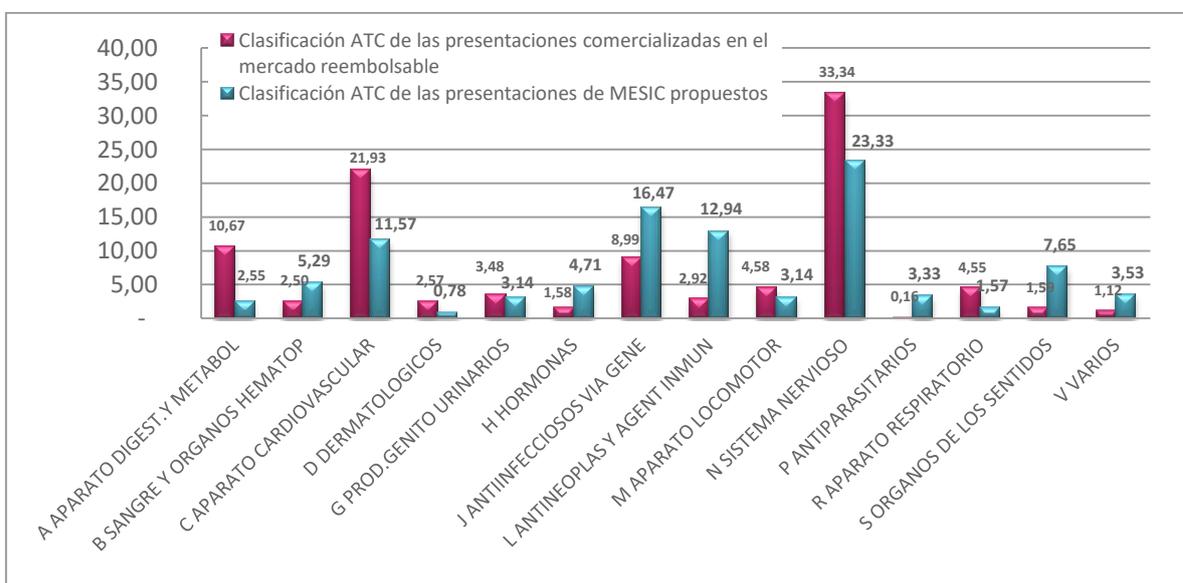


Figura 66. Distribución de presentaciones de medicamentos estudiados por grupo terapéutico. Fuente: Elaboración propia.

4. Vía de administración. En el caso de los MESIC propuestos los resultados muestran una más que notable concentración de estos medicamentos de interés en determinadas vías de administración, con una distribución muy distinta respecto al mercado reembolsable (datos IQVIA). Así es llamativa, aunque esperable, la elevada proporción de formas inyectables en el caso de los MESIC propuestos con un 44,12% sobre el total de presentaciones de la categoría, frente a sólo el 6,63% de presentaciones del mercado reembolsable (datos IQVIA). De manera similar ocurre en las formas oftálmicas en las que los MESIC propuestos suponen un 7% del total de la muestra frente al 1,42% de las presentaciones del mercado reembolsable (datos IMS). Figura 67.

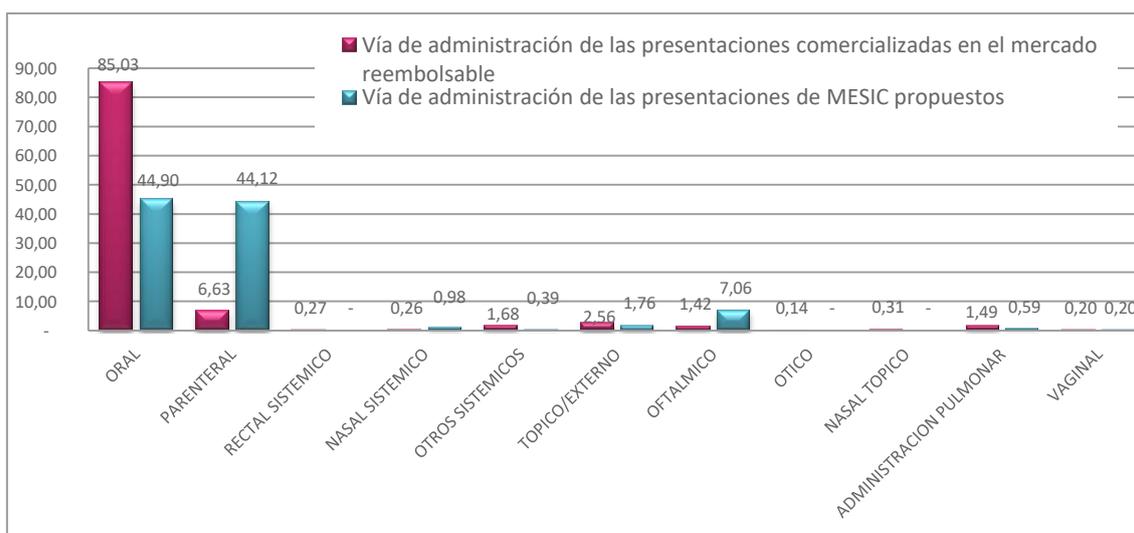


Figura 67. Distribución de presentaciones de medicamentos estudiados por vía de administración. Fuente: Elaboración propia.

B. RELACION ESTUDIADA

El cuestionario fue enviado a expertos de 44 grupos empresariales de laboratorios pertenecientes a FARMAINDUSTRIA. Se recibieron 37 respuestas de los expertos de estas compañías, lo que supone un 84% de los consultados. La recogida de datos se realizó de febrero a julio 2017.

Los expertos de los laboratorios señalaron que no se muestran preocupados por razones exclusivamente derivadas de la producción. Solamente para un 4% de los casos analizados la continuidad de las presentaciones estratégicas podría estar en peligro de permanencia en el mercado por razones exclusivamente de producción. Los aspectos económicos aislados, tienen una mayor relevancia, ya que suponen un 20% de los supuestos considerados. Este porcentaje se eleva hasta el 76% si se consideran ambas causas, es decir, las derivadas de la regulación y de la producción (Figura 68).

Para algunos expertos, la confluencia de las crecientes dificultades para obtener un suministro regular de principio activo o de productos intermedios en condiciones adecuadas de precio y servicio, las exigencias de la regulación para la tramitación de las variaciones de registro relativas a los lugares de fabricación y las modificaciones que supondrá la serialización de medicamentos, pueden poner en peligro la viabilidad en la comercialización de determinadas presentaciones.

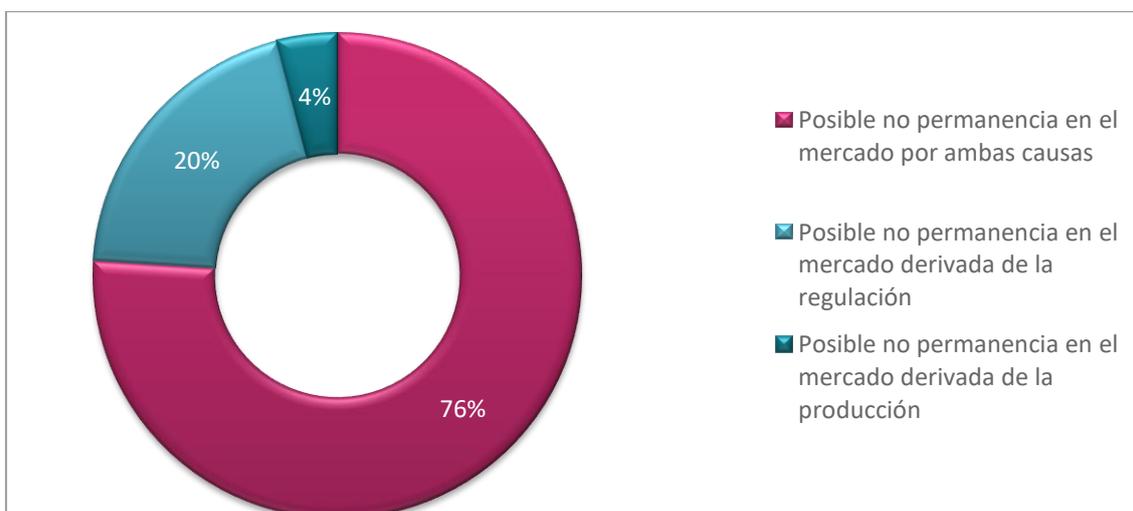


Figura 68. Principales causas que pueden llevar a una posible no permanencia de las presentaciones MESIC en el mercado español.
Fuente: Elaboración propia.

Causas derivadas de la producción

En opinión de los expertos, la falta o escasez del suministro de materias primas constituye un problema para la viabilidad del suministro de los MESIC (42% de respuestas). La otra preocupación principal es acerca de los

procedimientos (42% de respuestas) que pueden retrasar, o incluso detener, el suministro de un producto en particular y debido a las reglas de serialización que implican modificar las líneas de acondicionamiento de muchas empresas para incorporar dispositivos antimanipulación y el Identificador Único de cada uno de los envases afectados por el Reglamento Delegado (UE) 2016/161. Otra causa se refiere a los problemas de fabricación (10% de respuestas), especialmente en el caso de la modificación de la estrategia de producción de algunos productos en una determinada planta de fabricación. En el segmento "otros" (5% de las respuestas), las principales amenazas para la permanencia de estas presentaciones en el mercado son: una dificultad para actualizar el expediente de registro (que podría ser crítico en el escenario BREXIT), la ausencia de una materia prima en un producto a escala global, el costo del dispositivo de administración con respecto al precio del medicamento, la complejidad de la fabricación o la falta de un fabricante, especialmente en el caso de productos que se comercializan en solo unos pocos países (a veces solo en un solo país). (Figura 69).

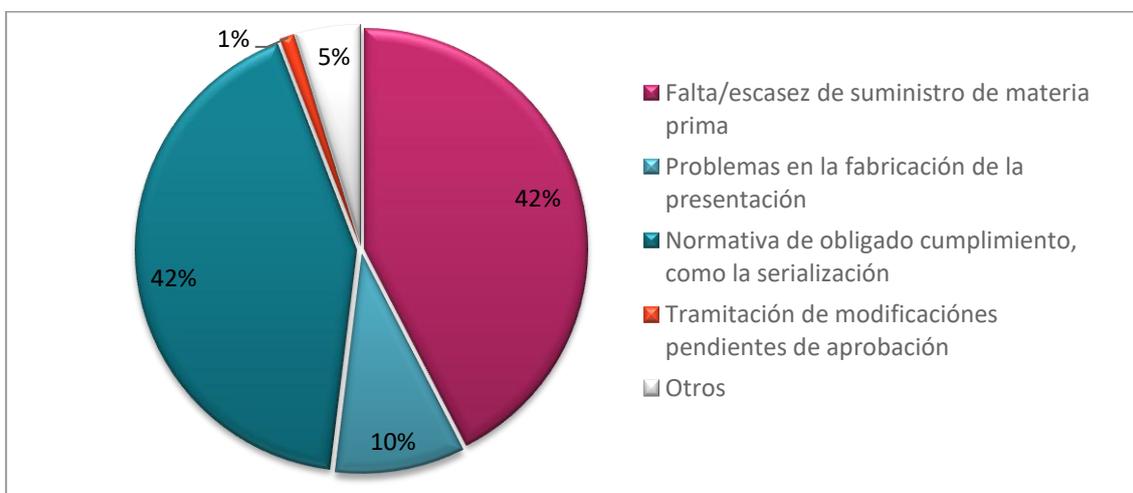


Figura 69. Principales causas relacionadas con la producción que pueden llevar a una posible no permanencia de las presentaciones MESIC en el mercado español. Fuente: Elaboración propia.

Causas derivadas de la regulación económica

En la opinión de los expertos consultados, los bajos precios de los medicamentos estudiados serían la primera causa de amenaza para la continuidad en la comercialización (55,99% de las respuestas). En este caso,

los medicamentos no están afectados por el Sistema de Precios de Referencia puesto que se trata de medicamentos que no tienen competidor comercializado y, por tanto, no se ha conformado el conjunto de referencia.

En el caso de los medicamentos con competidor, es decir, en los que existe para el mismo principio e idéntica vía de administración una presentación comercializada distinta del original y sus licencias, la existencia de un conjunto en el Sistema de Precios de Referencia determina la afectación de todas las presentaciones incluidas en dicho conjunto, que se someten anualmente a una revisión de precios. Las presentaciones de consumo minoritario de los conjuntos conformados con los principios activos que formulan los MESIC propuestos tienen amenazada su viabilidad, a tenor de las respuestas obtenidas (38,48% de las respuestas).

Otras de las causas que han respondido los expertos (4,38% de las respuestas) se refieren a la ausencia de desarrollo normativo para la cesión de titularidad, tal como prevé el Real Decreto 1345/2007 (11) que regula el registro de medicamentos, o el riesgo de un desabastecimiento nacional evitable si las presentaciones estuvieran sometidas a la notificación previa excepcional, regulada para el envío a otro Estado Miembro (185). (Figura 70).

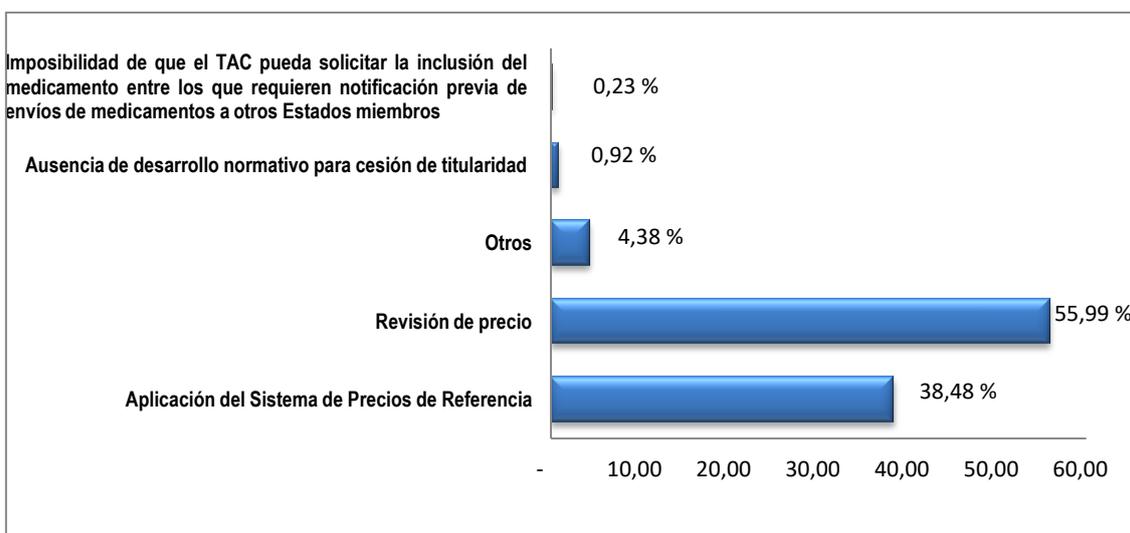


Figura 70. Principales causas relacionadas con la regulación económica que pueden llevar a una posible no permanencia de las presentaciones MESIC en el mercado español. Fuente: Elaboración propia.

En relación a las presentaciones incluidas en el Sistema de precios de referencia, la solución que se considera más adecuada para garantizar la permanencia en el mercado de estas presentaciones sería su exclusión del Sistema (84%). La opción de atenuar las caídas de precio mediante la aplicación de los precios ponderados es minoritaria (7%).

Como se ha señalado, muchas de las presentaciones MESIC propuestas son únicas (77%) si se consideran su forma farmacéutica y su dosis. (Figura 71)

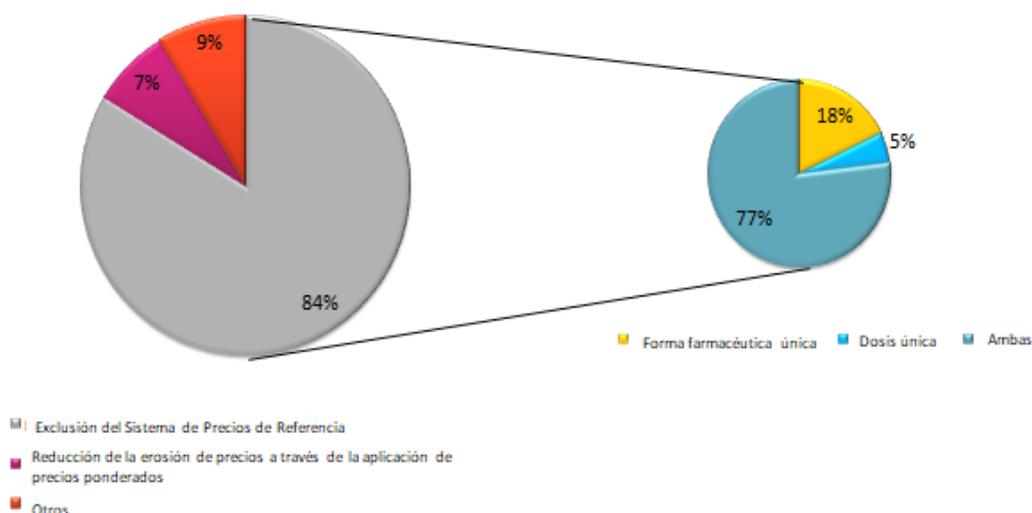


Figura 71. Principales causas relacionadas con la regulación económica que pueden llevar a una posible no permanencia de las presentaciones MESIC propuestas en el mercado español relacionadas con el Sistema de Precios de Referencia. Fuente: Elaboración propia.

En relación al precio de los medicamentos, las respuestas señalan que el precio no se estima viable para continuar la continuidad en la comercialización en un elevado porcentaje, alcanzando un 85% del total de respuestas.

Respecto a las revisiones al alza de los precios, la posición de los expertos señala que en algunos casos las subidas experimentadas por ciertas presentaciones afectadas no han eliminado la amenaza en la continuidad de estos medicamentos (7%) y en otros casos (8%) la franja de precios de las presentaciones estaría fuera del interés de las compañías (Figura 72).

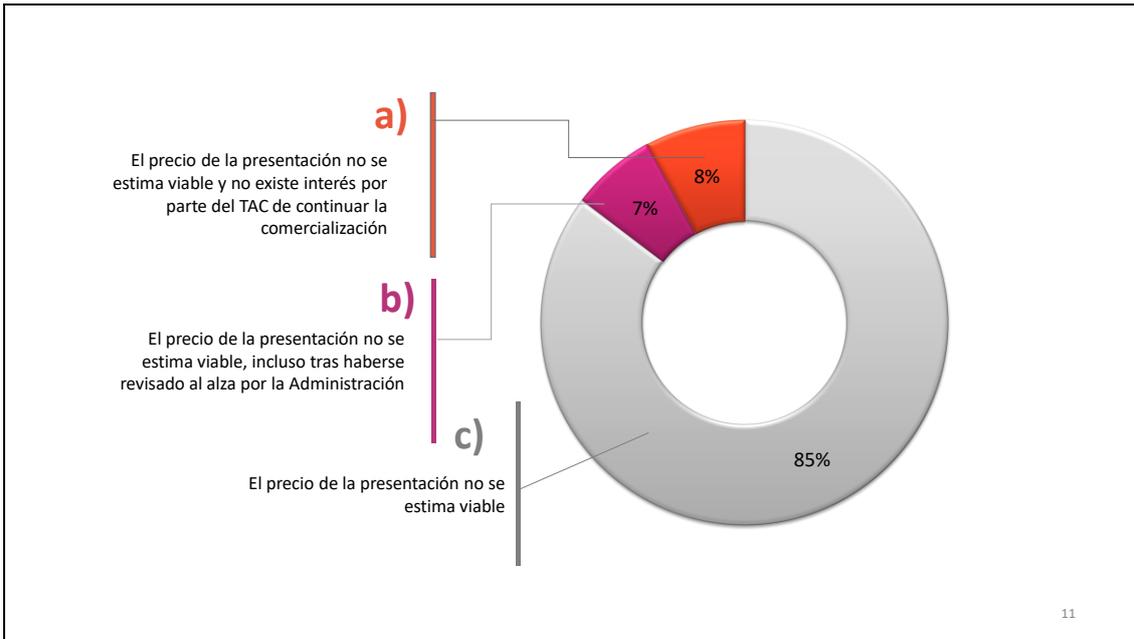


Figura 72. Principales causas relacionadas con la regulación económica que pueden llevar a una posible no permanencia de las presentaciones MESIC en el mercado español relacionadas con la revisión de precio. Fuente: Elaboración propia.

Por último, la contribución de los expertos, consultados acerca de posibles soluciones, han expresado algunas propuesta de interés para reducir el riesgo de falta de suministro de estas presentaciones.

Se propone considerar la revisión al alza del precio de los medicamentos cuya antigüedad supere un determinado umbral, por ejemplo 20 años (39% de las respuestas). Asimismo, se señala la conveniencia de modificar la normativa sobre precios de referencia y permitir que determinadas presentaciones únicas se mantengan fuera del Sistema (8% de las respuestas) o que exista una diferente consideración en medicamentos cuyo formulación y dosificación tenga una orientación terapéutica diferente (23% de las respuestas).

Otro de los aspectos a subsanar hace referencia a que actualmente algunos medicamentos se comercializan a pérdidas, dada la obligación legal de mantener en España su comercialización y la imposibilidad de retirar las presentaciones del mercado, precisamente debido a la negativa de la Administración a revocar la autorización de comercialización (15% de las

respuestas). Finalmente, algunas respuestas hacen mención a la necesidad formal de regular la laguna terapéutica para tener certidumbre en los criterios que determinan la obligación de mantener comercializado el medicamento (15% de las respuestas) (Figura 73).

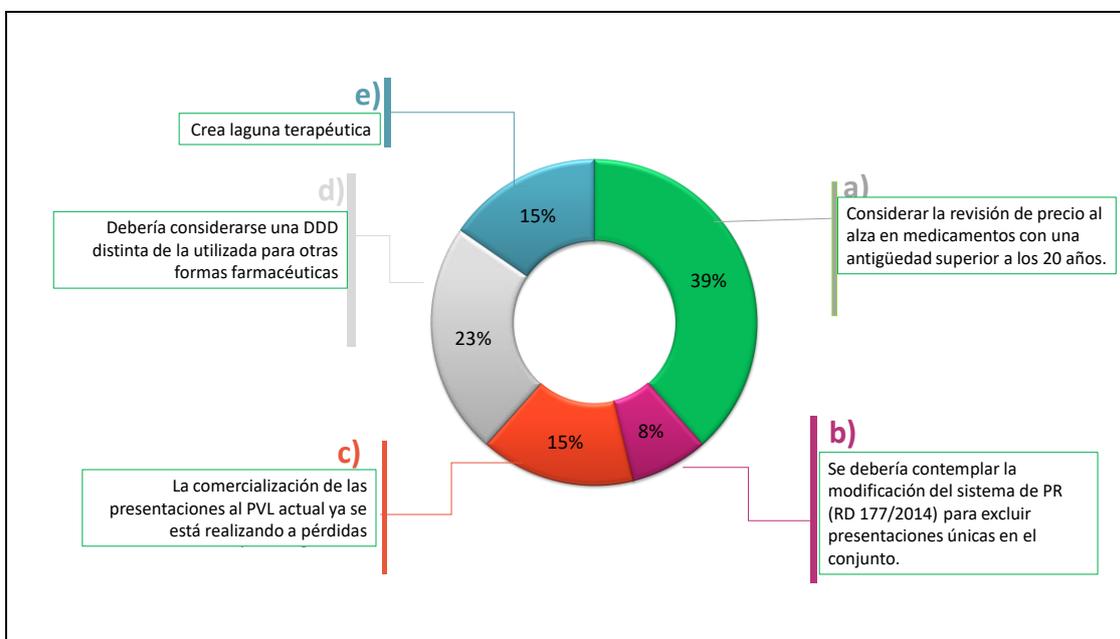


Figura 73. Principales propuestas de solución relacionadas con la regulación económica para contribuir a la mayor permanencia de las presentaciones MESIC. Fuente: Elaboración propia.

5. DISCUSSION GENERAL

En España existe una serie de medicamentos que respondería a la necesidad de adopción de medidas especiales en relación a su fabricación, importación, distribución, dispensación, régimen económico y fiscal para garantizar su abastecimiento al considerarse que son necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías, en términos análogos a los recogidos en el artículo 3.3 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7).

Aunque esta relación es cambiante porque los tratamientos evolucionan con el paso del tiempo y la comercialización de nuevos medicamentos convierte en obsoletas terapias instauradas y bien establecidas, existen algunos medicamentos que mantienen su lugar en terapéutica a pesar del paso del tiempo. Así lo ha reconocido la AEMPS elaborando una relación de medicamentos cuya desaparición tendría impacto sanitario y para los pacientes.

Asimismo, la legislación vigente en España regula una figura, que faculta a la autoridad competente a no conceder la suspensión temporal o la revocación de la autorización de comercialización de un medicamento *“cuando concurren razones de salud o de interés sanitario, como en el supuesto de originarse laguna terapéutica, ya sea en el mercado en general o en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento”* (11).

La figura de la *laguna terapéutica* prevista en la normativa española (7) en la que se considera una infracción muy grave el *“cesar el suministro de un medicamento por parte del titular de autorización de comercialización, en el caso en el que concurren razones de salud o de interés sanitario, como en el supuesto de originarse laguna terapéutica, ya sea en el mercado en general o en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud”* no ha impedido la cesación de la comercialización de determinados medicamentos cuando el titular ha considerado que han dejado de ser viables para el mercado español. La figura de la laguna terapéutica no tiene encaje expreso en la normativa comunitaria, que para el cese de la comercialización (temporal o permanente) exige al TAC una notificación con dos meses de antelación, como se ha

señalado en el capítulo 2 de esta memoria (72). Aunque es habitual evitar el cese de la comercialización en España, en algunos casos, la AEMPS ha tenido que justificar la adquisición de determinados medicamentos a través de medicación extranjera (186).

En definitiva, tanto la lista positiva de la AEMPS como la posibilidad de señalar que la suspensión o la revocación de la autorización de comercialización de un determinado medicamento generarían laguna terapéutica, apuntan la necesidad de consolidar un grupo de medicamentos de especiales características, que deberían tener la condición de MESIC.

La pertenencia en la condición de MESIC ha quedado asimismo refrendada por un grupo de expertos de los laboratorios asociados a Farmaindustria que se han encontrado con la obligación de mantener la comercialización efectiva de estos medicamentos dada la inexistencia de otros con la misma composición y considerando el papel en terapéutica del medicamento que tienen.

Sin embargo, la erosión de los precios que se produce sobre los MESIC propuestos y la ausencia de medidas que los protejan de las reglamentaciones técnicas y económicas, pueden llevar a una paulatina falta de suministro de alguno de estos medicamentos. Y no sólo esta falta de regulación disminuye las opciones autorizadas de tratamiento, sino que desincentiva la presentaciones de innovaciones galénicas nuevas destinadas a necesidades médicas no cubiertas que son de interés para pacientes, profesionales sanitarios, administraciones e industria.

Como se ha comentado en el capítulo 4, el Sistema de precios de referencia afecta a todos los medicamentos comercializados que se administren por idéntica vía y que contengan el mismo principio activo. Es el precio del coste tratamiento día menor el que determina el del conjunto. Por tanto, el precio de las formas de tecnología poco costosa (por ejemplo los comprimidos o las cápsulas) prevalece en relación a las restantes. Las formas líquidas, especialmente en dosis bajas y más convenientes para personas con dificultad de deglución pero de menor consumo, serán valoradas en el Sistema de

precios de referencia (a diferencia del momento de la autorización, donde se pueden seguir otros criterios) en los mismo términos que las formas orales sólidas. Aún aplicando una ponderación de los precios conforme a lo previsto en el artículo 4 del Real Decreto 177/2014 (123), el atractivo de desarrollar una forma tecnológicamente con algo más de complejidad que las ya existentes en el Sistema de precios de referencia no es rentable.

Lo mismo cabe decir en el caso de los inyectables donde compiten autoinyectores con jeringas precargadas, ampollas y viales, formas de liberación modificada frente a las de liberación inmediata, colirios monodosis frente a multidosis y en general cualquier reposicionamiento de medicamentos “atrapados” en el sistema de precios de referencia.

En este trabajo se ha estudiado un grupo de medicamentos y, a la vista de los cuestionarios y de la información de los expertos, puede concluirse que se podrían establecer cuatro tipos de medicamentos sin interés comercial (Figura 74).

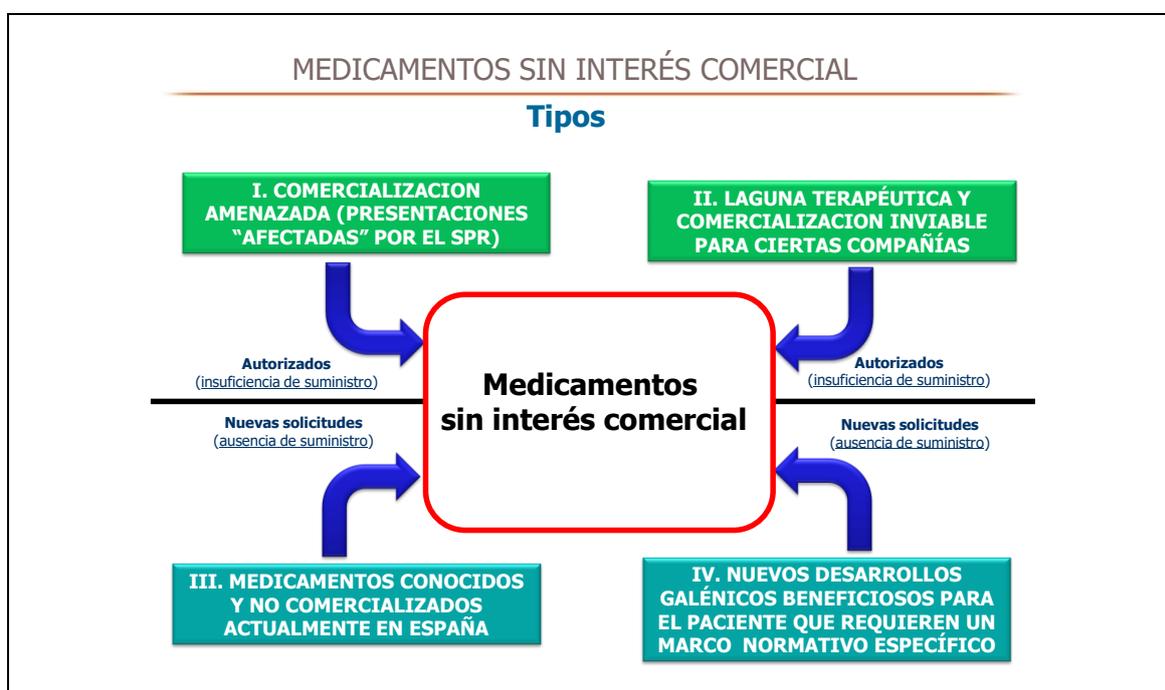


Figura 74. Propuesta de tipología de medicamentos sin interés comercial. Fuente: Elaboración propia.

Grupo I. Medicamentos autorizados y comercializados que, por aplicación del Sistema de precios de referencia, ven rebajados sus precios, en particular los precios de algunas presentaciones únicas (en general, las de escaso volumen de venta y por este motivo sin genérico comercializado para dicha presentación).

Grupo II. Medicamentos autorizados y comercializados cuya continuidad en el mercado no resulta viable para determinadas compañías, debido a obligaciones sobrevenidas como la serialización, o debido a modificación de estrategias empresariales, pero que no pueden ser retirados del mercado porque la Administración considera que pueden generar laguna terapéutica para el mercado general o para el Sistema Nacional de Salud.

Grupo III. Medicamentos ausentes en el mercado porque no están ya comercializados en España dado que han sido retirados definitivamente del mercado y deben ser adquiridos por medicación extranjera u obtenidos mediante formulación magistral.

Grupo IV. Potenciales medicamentos que tendrían cabida en la prestación farmacéutica pública porque son demandados por profesionales del Sistema Nacional de Salud para cubrir necesidades específicas de determinados colectivos minoritarios para favorecer la adherencia a los tratamientos, simplificar la práctica médica o reposicionarse en otras áreas terapéuticas, pero que están ausentes en el mercado por carecer de interés para los solicitantes puesto que, inmediatamente después de su autorización, les resultaría de aplicación el Sistema de precios de referencia.

Parece claro que la normativa que regula algunas materias como los precios de referencia o la futura serialización, puede contribuir a la falta de viabilidad para continuar la comercialización de determinadas presentaciones sin competencia (a pesar de haber expirado sus derechos de protección). También que la falta de protección de estas presentaciones estratégicas dificulta que iniciativas para comercializar innovaciones sobre estos medicamentos conocidos no se lleven a cabo, puesto que resultarían también negativamente afectadas por dicha regulación (187).

La propia Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia señala que está trabajando en la modificación de la legislación (104) para evitar que *“los mecanismos puramente matemáticos del Sistema de Precios de Referencia puedan ejercer efectos perversos y provoquen la salida de la prestación farmacéutica de medicamentos de probada eficacia terapéutica”*. En este sentido, se ha publicado la Orden de precios de referencia de 2018 (159) que constituye la primera disposición que justifica medidas para proteger presentaciones esenciales de medicamentos evitando su revisión. Parece un intento de evitar la anunciada retirada de presentaciones de medicamentos esenciales por parte de algunos titulares de la autorización de comercialización y puede ser el primer paso para abordar esta cuestión de una forma más integral, como se propone en la presente memoria.

Por su parte, la AEMPS ha considerado dentro del Plan de Garantías de Abastecimiento de Medicamentos que una de las medidas destinada a prevenir los problemas de suministro es la identificación de medicamentos de riesgo cuya falta podría tener un impacto asistencial, con el fin de adoptar actuaciones de prevención específicas (5).

Además, para algunas empresas de pequeño y mediano tamaño de ámbito mayoritariamente nacional, la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos es un reto inalcanzable por los costes y tiempo que supone. Su futuro puede estar en el desarrollo de medicamentos necesarios para el sistema sanitario, solicitados por los profesionales y convenientes para los pacientes. Para ello es imprescindible proteger este tipo de presentaciones.

Como es natural, la protección en precio (evitando la erosión del Sistema de precios de referencia) debe obedecer a unas determinadas reglas y ser efectiva mientras se mantengan las razones por las que se adjudicó. Puesto que el Sistema de precios de referencia es periódico, y afecta, como se ha comentado, a la gran mayoría del mercado, la condición de MESIC debería, asimismo, ser temporal.

Finalmente la administración sanitaria, la AEMPS y la DGCBSF, conocen esta problemática y buscan una solución que, a la vista de los comentarios de los expertos, parece ser el desarrollo normativo de la Ley para los MESIC.

6. PROPUESTA NORMATIVA PARA LOS MEDICAMENTOS SIN INTERES COMERCIAL

6.1 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

La necesidad de asegurar que determinadas presentaciones de medicamentos mantengan la comercialización en términos de normalidad, viene contemplada en el artículo 3.3 del Real Decreto legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que establece una categoría especial de medicamentos denominados “medicamentos sin interés comercial” facultando además al Gobierno a “adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, importación, distribución y dispensación”.

Estas “medidas especiales”, aunque no están detalladas en la Ley ni se han desarrollado hasta el presente, es claro que sólo resultarían aplicables a medicamentos para los que “existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías”.

Actualmente existen en España determinadas presentaciones de medicamentos para las que se da la circunstancia de que “existe ausencia o insuficiencia de suministro” debido tanto a causas meramente técnicas relacionadas con la fabricación o las materias primas, como económicas, fundamentalmente, por la aplicación del sistema de precios de referencia.

Muchas de estas presentaciones contienen principios activos que son bien conocidos y están fuera de patente, resultando los medicamentos que los contienen de notable interés para el Sistema Nacional de Salud. Aunque estos medicamentos tienen demanda para que pudieran ser desarrollados y comercializados principalmente por pequeñas y medianas compañías farmacéuticas, no concitan su interés debido a la reducción de precio a la que se ven abocados en el momento en que se les aplica el sistema de precios de referencia.

El sistema de precios de referencia, aun buscando una atenuación de los precios de algunas de estas presentaciones mediante la aplicación del precio ponderado o del umbral mínimo, no ha resuelto definitivamente la cuestión, especialmente en determinadas presentaciones para las que solamente se comercializa una presentación en una dosis y forma farmacéutica determinadas.

En definitiva, tanto por la necesidad de preservar la comercialización de presentaciones que el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social considere imprescindibles para el tratamiento de determinadas patologías, como para fomentar la autorización y registro de otras que en su día estuvieron comercializadas y ahora no lo están, o bien de otras que aún no han sido comercializadas pero que el Ministerio considere de interés para el SNS y que la aplicación directa del sistema de precios de referencia haría inviables económicamente (por ejemplo, innovaciones relevantes que mejoren la adherencia o que resuelvan problemas terapéuticos de determinados grupos de pacientes), se propone desarrollar el artículo 3.3 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7) mediante un procedimiento que permita otorgar la condición de medicamento sin interés comercial a aquellas presentaciones que tras una evaluación de la situación, así se determine.

La introducción de este procedimiento podría asimismo dar una solución a las autorizaciones meramente nacionales que no pueden ser anuladas por crear laguna terapéutica. Algunas presentaciones cuya retirada generaría laguna terapéutica, podrían seguir en el mercado si tuvieran la consideración de medicamentos sin interés comercial y, manteniendo su precio, quedarán temporalmente excluidas del Sistema de precios de referencia. Esta posibilidad, debería entenderse como una de las “medidas especiales” previstas en el artículo 3.3 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (7) para asegurar el adecuado suministro de medicamentos en patologías sin alternativa.

Además, la medida sería respetuosa con la vigente regulación del Sistema de precios de referencia prevista en la Ley, pues todas las presentaciones estarían inicialmente incluidas en la Orden de precios de referencia correspondiente, de manera que sería en la fase de tramitación, y a la vista de la afectación de precios para determinadas presentaciones, cuando los titulares de las autorizaciones de comercialización solicitaran la calificación de medicamento sin interés comercial y la consecuente exclusión temporal de la presentación en dicha Orden. En ausencia de circunstancias sobrevenidas, la calificación de medicamento sin interés comercial se podría mantener en el

tiempo, pero la aparición de alternativas terapéuticas, presentaciones genéricas, o cambios en la incidencia o prevalencia de la enfermedad podría modificar dicha condición.

6.2 PROPUESTA NORMATIVA

Nota: La propuesta que se formula se refiere exclusivamente al contenido del articulado que podría ser insertada como capítulo independiente en una disposición de rango normativo adecuado, como un Real Decreto. Por ello, no se incluye preámbulo ni disposiciones adicionales o finales que normalmente habilitan al responsable del Departamento a la publicación de cuantas disposiciones fueran necesarias para el cumplimiento de lo previsto en la propuesta.

CAPITULO NN

Medicamentos sin interés comercial

Artículo nn. Calificación de medicamento sin interés comercial.

1. De conformidad con lo establecido en el artículo 3.3 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, se entenderá como medicamento sin interés comercial todo medicamento necesario para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías en el que exista una ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional motivado por:

- a) Dificultad de obtención de las materias primas.*
- b) Existencia de dificultades para la fabricación.*
- c) Baja rentabilidad de la comercialización.*
- d) Ausencia de interés del titular en mantener la autorización de comercialización en vigor.*
- e) Inexistencia de presentaciones comercializadas adaptadas a determinados colectivos y de interés para el Sistema Nacional de Salud, que mejorarían la adherencia al tratamiento.*

2. Asimismo, a efectos de la presente disposición, se considerará que un medicamento es necesario para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías en los siguientes supuestos:

- a. Cuando tenga la consideración de medicamento huérfano.*

- b. Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hubiera denegado la revocación de la autorización, comunicando al titular de la*

autorización de comercialización, que la cesación en la puesta en el mercado del medicamento en cuestión origina laguna terapéutica.

c. Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios califique al medicamento sin interés comercial de conformidad con lo previsto en la presente disposición.

Artículo nn. Procedimiento para la calificación de medicamento sin interés comercial.

1. El procedimiento para la calificación de un medicamento sin interés comercial podrá iniciarse a petición del titular de la autorización de comercialización o de oficio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o a propuesta del órgano ministerial competente en materia de prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

2. Cuando el titular de la autorización de comercialización esté interesado en obtener la calificación de medicamento sin interés comercial, remitirá la correspondiente petición al Director de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acompañada de la siguiente documentación:

- a) Identificación de las presentaciones de medicamentos a las que afecta la solicitud.
- b) Informe sobre las causas que determinan la ausencia o insuficiencia de suministro del medicamento y estimación de la fecha en la que se producirá la carencia o el cese del suministro y si éstos tienen carácter provisional o definitivo.
- c) Evolución del consumo en España del medicamento en cuestión durante los últimos 3 años, señalando el número de pacientes potencialmente afectados.
- d) Lugar que ocupa el medicamento en terapéutica y las alternativas actualmente existentes.
- e) Información económica que justifique, en su caso, la baja rentabilidad o la falta de interés en su comercialización.

3. *La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios evaluará la documentación presentada según el párrafo 2 emitiendo la correspondiente propuesta de resolución calificando el medicamento como medicamento sin interés comercial o señalando los motivos por los que no considera apropiada dicha calificación. Con anterioridad a la propuesta, el director de la Agencia podrá someter el asunto al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano que emitirá dictamen no vinculante.*

4. *A la vista de la propuesta de resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el titular de la autorización de comercialización podrá presentar las alegaciones que estime pertinentes, que serán consideradas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de la resolución por la que se conceda o deniegue la calificación de medicamento sin interés comercial. En caso de denegación, se indicarán los posibles recursos a la misma.*

5. *La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios destinará a este procedimiento los medios materiales y personales suficientes para garantizar que la resolución definitiva autorizando o denegando la solicitud de calificación de medicamento sin interés comercial se emita en un plazo no superior a los dos meses desde la fecha de solicitud. En caso de que hubiera transcurrido el plazo antes citado sin que dicha Agencia hubiera emitido la resolución definitiva, la solicitud se entenderá estimada.*

Artículo nn. Efectos de la calificación de medicamento sin interés comercial.

1. *Los titulares de medicamentos sobre los que recaiga la calificación de medicamento sin interés comercial no devengarán tasas para las actividades y servicios referidas a dichos medicamentos conforme a lo establecido en el artículo 121.1 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*

2. *La calificación de medicamento sin interés comercial será tenida en cuenta a efectos de la revisión del precio del medicamento de conformidad con lo previsto en el artículo 96.2 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, de manera que quede cubierta la viabilidad económica del mismo. El órgano ministerial competente en materia de prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud evaluará la información económica que justifique, en su caso, la baja rentabilidad o la falta de interés en su comercialización en el proceso de revisión de precio.*

3. *La calificación de medicamento sin interés comercial comportará la no inclusión de las presentaciones calificadas en el Sistema de Precios de referencia mientras perdure esta condición. Con motivo de la tramitación de la correspondiente orden de precios de referencia, se recabará por parte del órgano ministerial competente en materia de prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informe al respecto en los casos en los que el laboratorio farmacéutico así lo solicite a la vista del precio propuesto en el proyecto de orden.*

4. *La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hará pública la relación de medicamentos que han obtenido la calificación de medicamento sin interés comercial.*

7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La regulación del medicamento en la Unión Europea se ha ido reforzando progresivamente a través de sucesivas modificaciones para lograr decisiones únicas en materia de investigación, documentación de registro, procedimientos de autorización y farmacovigilancia trasladando, a nivel comunitario, decisiones que anteriormente eran competencia exclusiva de los Estados miembros.
2. Los Estados miembros siguen manteniendo competencias exclusivas en materia de fijación de precio y decisión de inclusión en la financiación y los intentos que hasta el momento se han realizado a nivel comunitario para actualizar la regulación de la materia no han tenido el sustento necesario.
3. La armonización comunitaria en el ámbito del medicamento ha permitido, con todo, disponer de un número relevante y creciente de medicamentos en la mayoría de Estados miembros que han sido autorizados y controlados siguiendo procedimientos de la UE. En estas circunstancias, se dispone en Europa de un mercado de medicamentos considerable y uniforme donde la definición del posicionamiento de los nuevos medicamentos respecto a los existentes debería ser el siguiente paso en el ámbito regulatorio.
4. Los restantes medicamentos, autorizados mayoritariamente por los Estados miembros por procedimientos meramente nacionales, siguen estando comercializados y en algunos casos mantienen plena vigencia sanitaria. Sin embargo los efectos de las regulaciones farmacéuticas pueden afectar la viabilidad de la comercialización de una parte de dichos medicamentos, especialmente los denominados medicamentos sin interés comercial (MESIC) llevando a la ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías.
5. En la parte de esta memoria que ha dado lugar al trabajo titulado "*A cross-sectional study on medicinal products without commercial interest (MPWCI) in the Spanish market*" se ha efectuado el primer estudio para establecer un perímetro de medicamentos propuestos como MESIC en España. Se han identificado una lista de principios activos afectados a partir de la relación

inicial de la AEMPS, con las aportaciones de un número importante de expertos de compañías farmacéuticas asociadas a Farmaindustria.

6. Como muestran los resultados del trabajo de campo, los medicamentos propuestos como MESIC son antiguos y están formulados por principios activos de origen químico, con una distribución de formas de administración parenteral muy por encima de la distribución del resto del mercado general. A diferencia de las formas orales, las formas inyectables requieren unas instalaciones de fabricación adecuadas para garantizar la calidad y esterilidad de producto lo cual, naturalmente, incrementa el coste del medicamento y si el precio es bajo o ha quedado obsoleto, la forma farmacéutica también puede llegar a disminuir la viabilidad para mantener la comercialización de estas presentaciones.
7. Puesto que muchos medicamentos propuestos como MESIC son antiguos, los precios pueden haber quedado obsoletos. Parece por tanto necesaria una revisión al alza de los precios para contribuir a la permanencia en el mercado de estas presentaciones. Por otra parte, los expertos de las compañías no han valorado las revisiones actuales de precio como un mecanismo suficientemente satisfactorio para cambiar la consideración de estos medicamentos respecto al interés por parte de algunos TAC en mantener la comercialización futura de estas presentaciones.
8. El Sistema de precios de referencia conforme está actualmente regulado no beneficia la permanencia en el mercado de medicamentos propuestos como MESIC puesto que algunas presentaciones sin competencia en el mercado sufren una erosión regular con las sucesivas actualizaciones anuales del sistema, generando una situación de inviabilidad para la comercialización, que comporta una insuficiencia en el suministro o la efectiva desaparición del mercado. En noviembre de 2018 se ha considerado en la Orden de precios de referencia esta situación, exceptuando de la correspondiente reducción de precios a determinadas presentaciones de medicamentos considerados esenciales, lo que puede ser el primer paso para abordar esta cuestión de una forma más integral, como se propone en la presente memoria.

9. A la vista de la información de los expertos, se podrían establecer cuatro tipos de medicamentos sin interés comercial:

Grupo I. Medicamentos autorizados y comercializados que, por aplicación del Sistema de precios de referencia, se rebajan sus precios.

Grupo II. Medicamentos autorizados y comercializados cuya continuidad en el mercado no resulta viable para determinadas compañías, debido a obligaciones sobrevenidas como la serialización, o debido a modificación de estrategias empresariales, que no pueden ser retirados del mercado por que la Administración considera que pueden generar laguna terapéutica para el mercado general o para el Sistema Nacional de Salud.

Grupo III. Medicamentos ausentes en el mercado porque no están ya comercializados en España dado que han sido retirados definitivamente del mercado y que deben ser adquiridos por medicación extranjera u obtenidos mediante formulación magistral.

Grupo IV. Futuros medicamentos demandados por profesionales del Sistema Nacional de Salud para cubrir necesidades específicas de determinados colectivos que carecen de interés para los solicitantes puesto que tras su autorización les resulta de aplicación el Sistema de precios de referencia.

10. Es necesario que exista una normativa que proteja a los medicamentos propuestos como MESIC mientras se mantengan las condiciones de ausencia de alternativas y relevancia terapéutica para los pacientes. Esta regulación debería establecer que la consideración formal de MESIC permita la revisión del precio del medicamento hasta garantizar su viabilidad en la comercialización y la exclusión del Sistema de Precios de Referencia en caso de que la ausencia de competidor pueda poner en peligro el continuado suministro del medicamento. En consecuencia, se propone una normativa concreta para la elaboración de un Real Decreto que regule los medicamentos sin interés comercial.

8. BIBLIOGRAFIA

NOTA: Con el fin de verificar que las modificaciones o actualizaciones de la normativa y demás textos citados durante el periodo de redacción de la presente memoria mantienen su correspondencia con las referencias incluidas en ella, se ha efectuado durante los meses de septiembre, octubre y noviembre de 2018 una revisión final de la totalidad de las webs que aparecen en este apartado. La fecha de consulta que se indica en la bibliografía se corresponde, en consecuencia, con la fecha en la que se ha realizado esta última consulta.

1. España. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE núm. 174, de 20 de julio de 2009. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002>
2. España. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm. 307, de 24 de diciembre de 2015. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>
3. Unión Europea. 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. DO L 136 de 30.4.2004. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_es.pdf
4. Unión Europea. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DO L 311 de 28.11.2001. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_es.pdf
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Memoria de actividades AEMPS 2017*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2018 [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2017.pdf>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Jornada sobre retos y oportunidades para la investigación clínica en España*. Madrid, 23 de mayo de 2018. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/2018/J-Retos-oportunidades-investigacion-clinica-Espanya.htm>
7. España. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>

- 8.** España. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274, de 15 de noviembre de 2002 [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-22188>
- 9.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Memoria de actividades AEMPS 2014*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015 [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2014.pdf>
- 10.** Garattini S. *The European Medicines Agency is still too close to industry*, BMJ 2016;353:i2412.
- 11.** España. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE núm. 267, de 7 de noviembre de 2007. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-19249>
- 12.** Comisión Europea. *Notice to applicants volume 2A Procedures for marketing authorisation. Chapter 1 marketing authorisation*. Revisión de junio de 2018. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_en.pdf
- 13.** Conferencia Internacional de Armonización. ICH. *History*. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.ich.org/about/history.html>
- 14.** Conferencia Internacional de Armonización. ICH. *Organisation of the Common Technical Document for the Registration of pharmaceuticals for human use. M4 Current Step 4* (Versión 15.06.2016) [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R4_Organisation/M4_R4_Granularity_Document.pdf
- 15.** Conferencia Internacional de Armonización. ICH. *The CTD triangle*. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/CTD_triangle.pdf
- 16.** España. Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE núm. 157, de 2 de julio de 1993. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1993-17140>

- 17.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure*. EMA/CHMP/287710/2014– Rev. 6, de 22 mayo de 2014. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/06/WC500167844.pdf
- 18.** Comisión Europea. *Notice to applicants. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)*. Rev. 2, de septiembre de 2009. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf
- 19.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure*. 04.05.2018. EMA/821278/2015. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004069.pdf
- 20.** European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EFPIA. *Joint AESGP – EFPIA – EGA Position Paper on Pharmaceuticals in the Environment (PIE)*. Octubre 2015. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.efpia.eu/media/25274/eps-position-paper-october-2015.pdf>.
- 21.** Comisión Europea. *Impact Assessment. Commission Staff working document accompanying document to the Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of medicinal products which are falsified in relation to their identity, history or source*. Bruselas, 10.12.2008. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/counterfeit-ia_en.pdf
- 22.** Editorial. *Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors*. N Engl J Med 2004; 351:1250-1251.
- 23.** Unión Europea. Reglamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. DO L 158 de 27.05.2014. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=OJ:L:2014:158:TOC>

- 24.** Unión Europea. 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. DO L 121 de 1.05.2001. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=OJ:L:2001:121:TOC>
- 25.** Conferencia Internacional de Armonización. ICH. *International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use ICH harmonised tripartite guideline stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). Current Step 4*. 06.02.2003. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf
- 26.** European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EFPIA. *Position paper EU Clinical Trial Regulation Annex VI: Labelling of investigational medicinal products and auxiliary medicinal products - Impact on patient safety and validity of study data*. 04.08.2014. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en :
https://pharmdev.info/fileadmin/medien/Download-Bereich/Regelwerke/efpia-position-paper_ctr-annex-vi---final-04august2014.pdf
- 27.** Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. INSHT. *Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración*. Barcelona: INSHT; 2016. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>
- 28.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Circular N° 1/2011 (Corrección de errores materiales apreciados en la misma 08/04/2011) Información que deberán incluir los prospectos de los medicamentos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2011/docs/circular_01-2011_informacion-prospectos.pdf

- 29.** Unión Europea. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DO L 348 de 31.12.2010. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_es.pdf
- 30.** Comisión Europea. *Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.* COM(2008) 665 final; 2008/0260 (COD), Bruselas, 10.12.2008 [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52008PC0665&from=EN>
- 31.** España. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2013-8191>
- 32.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *Summary of product characteristics (SmPC) - What is it and what does it contain?* [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000357.jsp&mid=WC0b01ac05806361e1
- 33.** Medical Dictionary for Regulatory Activities. MedDRA. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en :
<https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/spanish>
- 34.** Consejo de Europa. Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) *Standard Terms. Introduction and Guidance for Use Version 2.1.2* (5.06.2018) [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://www.edqm.eu/sites/default/files/standard_terms_introduction_and_guidance_for_use.pdf
- 35.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Preguntas y Respuestas sobre la información a incluir en Ficha Técnica, Etiquetado y Prospecto.* Actualización de 13 de julio de 2018. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/PreguntasRespuestas/home.htm#plantillas>

- 36.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *QRD product-information annotated template (English) version 10 template*. Febrero 2016. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/10/WC500004368.pdf
- 37.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Circular 2/2008 de 5 de marzo. Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano circular excipientes*. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf
- 38.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Medicamentos sujetos a seguimiento adicional*. De 17 de mayo de 2013 [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#significado
- 39.** Comisión Europea. *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*. ENTR/F/2/SF/jr (2009)D/869. Rev.1, Bruselas, 12.1.2009. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf
- 40.** Comisión Europea. *Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the union. Final – Rev.14.3*, de julio de 2015. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2015-07_14_3_packaging.pdf
- 41.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Información y simbología del embalaje exterior de un medicamento en España*. Versión 2. Actualización de 31 de marzo de 2017. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en :
<https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/docs/Infografia-envase-medicamento.pdf>
- 42.** Unión Europea. Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión, de 2 de octubre de 2015, que completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano. DO L 32 de 9.02.2016. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0161&from=ES>

- 43.** Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *CGCOF. Verificación y Autenticación de Medicamentos. Requerimientos de los Servicios de Farmacia de Centros Asistenciales*. Madrid Depósito Legal: M-12768-2017. p.14 [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://2opfle1yeg2f3zqyqbpfbx76-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2017/07/Verificacio%C3%ACn-autenticacio%C3%ACn-v-final.pdf>
- 44.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Nota Informativa. Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de su seguridad (▼). Información para profesionales sanitarios*. 2 de octubre de 2013. MUH (FV), 25/2013. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_25-2013-seguimiento-adicional.htm
- 45.** Van Dijk L, Monteiro SP, Vervloet M, de Bie J, Raynor T. *Study on the Package Leaflets and the Summaries of Product Characteristics of Medicinal Products for Human use PIL-S study*. © European Union; Julio 2014. p. 8-11. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/75meeting/pil_s.pdf
- 46.** Van Dijk L, Vervloet M, Monteiro SP, van der Burgt S, Raynor T. *Feasibility and value of a possible “key information section” in patient information leaflets and summaries of product characteristics of medicinal products for human use The PILS-BOX*. Leeds (UK): NIVEL and University of Leeds © European Union; Julio 2014. p. 5-7. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/75meeting/pilbx.pdf>
- 47.** European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EFPIA. AESGP, EFPIA, EGA. *Response to NIVEL Study Reports PIL-S and PIL-BOX* January 2016. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.efpia.eu/media/25784/aesgp-efpia-and-ega-response-to-nivel-study-reports-pil-s-and-pil-box-january-2016.pdf>
- 48.** Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, la Fundación ONCE y la Fundación Vodafone España, “*Medicamento Accesible Plus*” Aplicación desarrollada por Technosite. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Apps-Farmaceuticas/medicamento-accesible-plus/Paginas/introduccion-general.aspx>

- 49.** Unión Europea. Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano. DO L 262 de 14.10.2003. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=OJ:L:2003:262:TOC>
- 50.** España. Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. BOE núm. 165, de 8 de julio de 2010. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2010-10827>
- 51.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *Mutual Recognition Agreements*. [Última consulta: 22 de septiembre de 2018]. Disponible en :
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001843.jsp&mid=WC0b01ac058005f8ac.
- 52.** Unión Europea. Reglamento (CE) N° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos. DO L 18 de 22.01.2000 [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_es.pdf
- 53.** Grupo de trabajo de los Estados miembros para la Coordinación de los procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado en medicamentos de uso Humano. CMD(h). *CMD(h)-Working document. Information to be submitted by the Member state of the European reference medicinal product*. Enero de 2006. [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.hma.eu/uploads/media/ERP_information.pdf
- 54.** Comité de Medicamentos de Uso Humano. CHMP. *Guideline on the investigation of bioequivalence*. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/ Corr, Londres 20 de enero de 2010. [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
- 55.** Comisión Europea, Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals*. Londres: European Medicines Agency; (Última actualización 27 de abril de 2017). [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf

- 56.** Comité de Medicamentos de Uso Humano. CHMP. *Guideline on similar biological medicinal products*. CHMP/437/04 Rev.1, de 23 de octubre de 2014. [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
- 57.** Red de Jefes de Agencias de Medicamentos. HMA. *Mutual Recognition Information Product Index*. [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.hma.eu/mriproductindex.html>
- 58.** Borg JJ, Laslop A, Pani L, Maciulaitis R, Melchiorri D. *Reflections on Decisions Made on the Well-Established Use of Medicinal Products by EU Regulators and the ECJ* Sci Pharm. 2014 Jul-Sep; 82(3): 655–663. [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318218/>
- 59.** Comité de Medicamentos de Uso Humano. CHMP. *Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products 23 March 2017* EMA/CHMP/158268/2017 [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224836.pdf
- 60.** Esteve E. *La primera reforma en la normativa farmacéutica del milenio. Discurso de ingreso como Académico correspondiente*. Barcelona: Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 2004. p. 54-55. [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<http://rafc.cat/wp-content/uploads/2011/07/Discurs-a.c.-Sr.-Emili-Esteve-.pdf>
- 61.** Unión Europea. Reglamento 2309/93 del Consejo, de 22 de junio 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. DO L 214 de 24.08.1993, (disposición derogada). [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993R2309&from=ES>
- 62.** Unión Europea. Directiva del Consejo 87/22/CEE, de 22 de diciembre de 1986, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología. «DOCE» núm. 15, de 17 de enero de 1987. [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-1987-80022>

- 63.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *European Public assessment report Competact (pioglitazone / metformin. Competact). Initial marketing-authorisation documents: EPAR - Procedural steps taken before authorisation 2007.* [Última consulta: 29 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_before_authorisation/human/000655/WC500032624.pdf
- 64.** Griffiths M. *Industry reflections on non-prescription medicines in the centralised procedure.* SelfCare 2014;5(2):27-32. [Última consulta: 29 de septiembre de 2018] Disponible en :
<https://selfcarejournal.com/wp-content/uploads/2015/09/Griffiths-5.227-321.pdf>
- 65.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *Human regulatory. Marketing Authorisations.* [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001595.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a3d
- 66.** Unión Europea. Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) no 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004. DO L 378 de 27.12.2006. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_es.pdf
- 67.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *Human regulatory. Pre-authorisation guidance.* [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196#section11
- 68.** Unión Europea. Reglamento (UE) n ° 712/2012 de la Comisión, de 3 de agosto de 2012 , que modifica el Reglamento (CE) n ° 1234/2008 relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios. DO L 209/4 de 4.8.2012 [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=CELEX:02008R1234-20130804>
- 69.** Unión Europea. Reglamento Delegado (UE) n° 357/2014 de la Comisión, de 3 de febrero de 2014 por el que se completan la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a las situaciones en que puedan exigirse estudios de eficacia posautorización. DO L núm. L107 de 10.4.2014. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/doue/2014/107/L00001-00004.pdf>

- 70.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *Human regulatory. Post-authorisation measures: questions and answers* [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-procedural-qa/post-authorisation-measures-questions-answers>
- 71.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *Introductory cover note to the List of European Union reference dates and frequency of submission of Periodic Safety Update Reports*. EMA/606369/2012 Rev.15, de 24 de octubre de 2016 [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133157.pdf
- 72.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure* EMEA-H-19984/03 Rev. 78, de 24 de septiembre. 2018. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500003981.pdf
- 73.** Unión Europea. Reglamento (CE) n° 2141/96 de la Comisión de 7 de noviembre de 1996 relativo al examen de una petición de transferencia de la autorización de comercialización de un medicamento perteneciente al ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo DO L 286 de 8.11.1996. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_1996_2141/reg_1996_2141_es.pdf
- 74.** Unión Europea. Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2012 por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE en lo referente a la farmacovigilancia. DO L 299 de 27.10.2012. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:299:0001:0004:ES:PDF>
- 75.** Comisión Europea. *Comunicación de la Comisión sobre los procedimientos comunitarios de autorización de comercialización de medicamentos (98/C 229/03)* DO C 229 de 22.7.1998. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998Y0722\(01\)&from=ES](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998Y0722(01)&from=ES)

- 76.** Red de Jefes de Agencias de Medicamentos. HMA. *Template: Cover letter for new applications submitted through MRP/DCP*. Enero de 2018. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.hma.eu/219.html>
- 77.** Comisión Europea. *Questions and Answers related to the United Kingdom's withdrawal from the European Union with regard to the medicinal products for human and veterinary use within the framework of the Centralised Procedure*. Rev. 03, de 19 de junio de 2018. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/ga_on_brexit.pdf
- 78.** Comité de Medicamentos de Uso Humano. CHMP. *Guideline on Active Substance Master File Procedure* CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr., de 31 de mayo de 2013. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129994.pdf
- 79.** Red de Jefes de Agencias de Medicamentos. HMA. *Applicant's response document in mutual recognition and decentralised procedures for marketing authorisation applications*. CMDh/091/2003/ 5, de octubre de 2015. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Applicant_Response/CMDh_091_2003_Rev5_clean_2015_10.pdf
- 80.** Red de Jefes de Agencias de Medicamentos. HMA. *Best Practise Guide for Decentralised and Mutual Recognition Procedures*. CMDh/068/1996, Rev.11, de mayo de 2018. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_068_1996_Rev11_05_2018_clean.pdf
- 81.** Comisión Europea. *Notice to applicants volume 2A Procedures for marketing authorisation. Chapter 2 Mutual Recognition*. ENTR/F2/SM. Rev. 5, Bruselas, febrero de 2007. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf
- 82.** Red de Jefes de Agencias de Medicamentos. HMA. *CMDh Standard Operating Procedure – Disagreement in procedures – referral to CMDh*. CMDh/103/2005, Rev. 12, de febrero de 2018. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDhReferrals_Art29/CMDh_103_2005_Rev12_02_2018_clean.pdf

- 83.** Comisión Europea. *Directriz sobre la definición de riesgo potencial grave para la salud pública en el contexto del artículo 29, apartados 1 y 2, de la Directiva 2001/83/CE (2006/C 133/05)*. DO C 133 de 8.6.2006. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52006XC0608\(02\)&rid=1](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52006XC0608(02)&rid=1)
- 84.** Comisión Europea. *Anexo a la directriz sobre riesgo potencial grave para la salud pública. Comisión Europea*. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/ser_risk_annex_h_en.pdf
- 85.** España. Real Decreto 424/1988, de 29 de abril, de reforma del procedimiento de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos. "BOE" núm. 108, de 5 de mayo de 1988. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1988-11081>
- 86.** España. Real Decreto 898/1993, de 11 de junio, por el que se regula la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos. BOE núm. 169, de 16 de julio de 1993, (disposición derogada). [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1993/07/16/pdfs/A21702-21704.pdf>
- 87.** España. Real Decreto 2654/1998, de 4 de diciembre, por el que se concede la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad a la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos. BOE núm. 291, de 5 de diciembre de 1998. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1998-28205
- 88.** España. Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su Estatuto. BOE núm. 229, de 23 de septiembre de 2011. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/pdf/2011/BOE-A-2011-15044-consolidado.pdf>
- 89.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Nota Informativa. Presentación de la solicitud de código nacional y del material de acondicionamiento a través de RAEFAR para medicamentos autorizados por procedimiento centralizado*. Ref. MUH, 19/2011, de 8 de noviembre de 2001. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2011/docs/NI-MUH_19-2011.pdf

- 90.** España. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. BOE núm. 17, de 20 de enero de 2011. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-1013>
- 91.** España. Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario. BOE núm. 313, de 29 de diciembre de 2012. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/pdf/2012/BOE-A-2012-15711-consolidado.pdf>
- 92.** España. Resolución de 15 de febrero de 2018, de la Secretaría General de Sanidad y Consumo, por la que se publica el Convenio entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Comunitat Valenciana, por el que se fijan las condiciones para la cesión del módulo de vales electrónicos de estupefacientes del gestor de ordenación y control de medicamentos y productos sanitarios de la Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública. BOE núm. 54, de 2 de marzo de 2018. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-2991
- 93.** Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Málaga. *Vales electrónicos de estupefacientes*. Nota Informativa CIM-Facturación nº 2-2017, de 3 de abril de 2017. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<http://icofma.es/es/noticias/1132-circulares/circulares-cim-fact/9173-3-4-17-nota-informativa-cim-facturacion-n-2-2017>
- 94.** Tribunal Supremo. Sala de lo Contencioso de Madrid. Sección: 4. Sentencia. Roj: STS 2176/2016, de 18 de mayo de 2016. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.prontuario.org/search/documento/TS/7684573/Medicamentos/20160527>
- 95.** Asociación para el Autocuidado de la Salud. ANEFP. *Memoria Anual 2017*. Madrid: Asociación para el Autocuidado de la Salud; 2018 [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
https://www.anefp.org/sites/default/files/memorias_anuales/memoria_anefp_2017.pdf
- 96.** España. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE núm. 98, de 24 de abril de 2012. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/pdf/2012/BOE-A-2012-5403-consolidado.pdf>

- 97.** España. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. BOE núm. 264, de 4 de noviembre de 2003. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2003-20257>
- 98.** España. Instrucción de 13 de diciembre de 2002, de la Subsecretaría, por la que se coordinan los procedimientos administrativos relativos a autorización de comercialización y a financiación con fondos públicos de las especialidades farmacéuticas de uso humano. BOE núm. 304, de 20 de diciembre de 2002. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-24821>
- 99.** España. Real Decreto 271/1990, de 23 de febrero, sobre la reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano BOE núm. 53, de 2 de marzo de 1990. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1990-5368>
- 100.** Unión Europea. Directiva del Consejo de 21 de diciembre de 1988 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 (89/105/CEE). DO L 40 de 11.2.1989. [Última consulta: 30 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0105&from=ES>
- 101.** Unión Europea. Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la transparencia de las medidas que regulan los precios de los medicamentos de uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas públicos de seguro de enfermedad /* COM/2012/084 final - 2012/0035 (COD) */, Bruselas, 1.3.2012 [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012PC0084&from=es>
- 102.** Unión Europea. Retirada de propuestas de la Comisión. Propuesta de Directiva 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. (2015/C 80/08); COM(2012) 84. 2012/0035/COD. DO C 80 de 7.3.2015. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0307\(02\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0307(02)&from=EN)

- 103.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. *Proyecto de Real Decreto por el que se regula la financiación y fijación de precios de medicamentos y productos sanitarios y su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud*. Madrid, 18 de septiembre de 2015. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<http://www.mscbs.gob.es/normativa/docs/Rdfinanciacionmedicamentos.pdf>
- 104.** España. Resolución de 23 de noviembre de 2017, aprobada por la Comisión Mixta para las Relaciones con el Tribunal de Cuentas, en relación con el Informe de fiscalización de la actividad económica desarrollada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en relación con el área farmacéutica, ejercicios 2014 y 2015. BOE núm. 48, de 23 de febrero de 2018. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-2581
- 105.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. *GESFARMA. Administración electrónica para la tramitación de procedimientos de financiación y fijación de precios de medicamentos por el SNS. Manual de usuario*. Rev., marzo de 2018. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/gesfarma/pdf/Manual_de_usuario_Laboratorios_19032018.pdf
- 106.** España. Real Decreto 485/2017, de 12 de mayo, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. BOE núm. 114, de 13 de mayo de 2017. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2017-5271>
- 107.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. *Reglamento interno de la Comisión interministerial de precios de los Medicamentos*. Madrid, julio de 2017. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/REGLAMENTO_CIMP.pdf
- 108.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Información sobre los acuerdos periódicos de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/CIPMyPS.htm>
- 109.** LUIS-YAGÜE JR, “Políticas Autonómicas en prestación Farmacéutica”. 2017. *Conf. XIV Seminario Industria Farmacéutica y Medios de Comunicación*. Sigüenza, 24 de octubre de 2017. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<http://www.farmaindustria.es/web/documento/ponencia-del-director-relaciones-las-ccaa-farmaindustria-jose-ramon-luis-yague-xiv-seminario-industria-farmaceutica-medios-comunicacion/>

- 110.** García S, Polo M, Gómez P, Sarría A. *Organización y funcionamiento de los comités autonómicos de evaluación de medicamentos*. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2014. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=02/10/2014-4a73cebe24>
- 111.** Farmaindustria. *Comités de Evaluación de medicamentos en las CCAA*. Madrid, 2016. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/observatorioccaa/farma_131389.pdf
- 112.** España. Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2013. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2013-8083>
- 113.** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos*. Madrid, 21 de mayo de 2013. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>
- 114.** European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA. *Joint Action 3 (2016 - 2020)*. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.eunetha.eu/ja3-archive/>
- 115.** Comisión Europea. Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre evaluación de las tecnologías sanitarias y por el que se modifica la Directiva 2011/24/UE. COM (2018) 51 final. Bruselas, 31.1.2018 [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2014_2019/plmrep/AUTRES_INSTITUTIONS/COMM/COM/2018/06-18/COM_COM20180051_ES.pdf
- 116.** Parlamento Europeo. *Évaluation des technologies de la santé. Fiche de procédure 2018/0018(COD)*. Observatoire législatif. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: [http://www.europarl.europa.eu/oeil-mobile/fiche-procedure/2018/0018\(COD\)?l=fr](http://www.europarl.europa.eu/oeil-mobile/fiche-procedure/2018/0018(COD)?l=fr)

- 117.** Esteve E. Predictibilidad y estabilidad de la regulación farmacéutica (capítulo). En Accesibilidad y Equidad en la Innovación terapéutica en el Sistema Nacional de Salud. Fundación Bamberg. Madrid. ISBN-10: 8460678385. Editorial Visión Net. 2015 p. 87-107.
- 118.** Unión Europea. Reglamento (CE) n° 469/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, relativo al certificado complementario de protección para los medicamentos (Versión codificada). DO L 152 de 16.06.2009. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R0469&from=ES>
- 119.** Comisión Europea. Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo por el que se modifica el Reglamento (CEE) n.º 469/2009 relativo al certificado complementario de protección para los medicamentos. COM (2018) 317 final. Bruselas, 28.5.2018. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:52018PC0317>
- 120.** Unión Europea. 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 [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_es.pdf
- 121.** Unión Europea. Reglamento (CE) No 847/2000 de la Comisión de 27 de abril de 2000 por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica». DO L 103 de 28.4.2000. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_847/reg_2000_847_es.pdf
- 122.** Tribunal Supremo. Sala de lo Contencioso de Madrid. Sección: 4. Roj: STS 8361/2012, de 11 de diciembre de 2012. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<http://www.poderjudicial.es/search/contenidos.action?action=contentpdf&database=match=TS&reference=6589317&links=&optimize=20121228&publicinterface=true>
- 123.** España. Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 73, de 25 de marzo de 2014. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/pdf/2014/BOE-A-2014-3189-consolidado.pdf>

- 124.** Agencia Europea de Medicamentos. EMA. *Questions and answers on the application of the so-called “sunset clause” to centrally authorised Medicinal products*. Doc. Ref. EMEA/180079/2005. Londres, 23 de febrero de 2006. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/10/WC500004122.pdf
- 125.** Prescrire.org. *Article en Une. Affaire Mediator^o : en sortir par le haut*. La Révue Prescrire, 17 de enero de 2011. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/46740/0/NewsDetails.aspx#haut>
- 126.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Nota aclaratoria sobre la comercialización de formatos de medicamentos con autorización nacional (Procedimientos Nacional, Reconocimiento Mutuo y Descentralizado)*. Referencia: MUH, 11/2014 de 14 de abril de 2014. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/industria/2014/NI-MUH_11-2014-formatos-autorizacion-nacional.htm
- 127.** Faus J. *La Administración no puede apoyarse sólo en la Clasificación ATC para conformar los conjuntos del sistema de precios de referencia. Sentencias del Tribunal Supremo 1217/2017, 1208/2017, y 1284/2017 de 11 de julio, 10 de julio y 18 de julio de 2017*. Boletín de información jurídica “CAPSULAS”. N 184. Julio 2017. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.faus-moliner.com/wp-content/uploads/2017/07/Capsulas-184-01-E.pdf>
- 128.** España. Orden de 13 de julio de 2000, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los precios de referencia BOE, núm. 177 de 25 de julio de 2000. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2000/07/25/pdfs/A26538-26549.pdf>
- 129.** España. Orden de 27 de diciembre de 2001, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas, se aprueban los correspondientes precios de referencia y se revisan los precios de referencia aprobados por Orden de 13 de julio de 2000. BOE, núm. 312 de 29 de diciembre de 2001. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2001/12/29/pdfs/A50279-50291.pdf>

- 130.** España. Orden SCO/3215/2002, de 4 de diciembre, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia. BOE, núm. 302 de 18 de diciembre de 2002 (disposición derogada). [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2002/12/18/pdfs/A44383-44387.pdf>
- 131.** España. Real Decreto 1035/1999, de 18 de junio, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad. BOE, núm. 154 de 29 de junio de 1999 (disposición derogada). [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/1999/06/29/pdfs/A24521-24523.pdf>
- 132.** España. Orden SCO/2958/2003, de 23 de octubre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia. BOE núm. 256, de 25 de octubre de 2003. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2003-19716>
- 133.** España. Orden SCO/3524/2003, de 12 de diciembre, por la que se modifica la Orden SCO/2958/2003, de 23 de octubre, por la que se determinan nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia. BOE núm. 302, de 18 de diciembre de 2003. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2003/12/18/pdfs/A45077-45078.pdf>
- 134.** España. Orden SCO/1344/2004, de 5 de mayo, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia. BOE núm. 119, de 17 de mayo de 2004. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2004/05/17/pdfs/A18840-18848.pdf>
- 135.** España. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 128, de 29 de mayo de 2003. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/pdf/2003/BOE-A-2003-10715-consolidado.pdf>
- 136.** España. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE núm. 306, de 22 de diciembre de 1990 (disposición derogada). [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/1990/12/22/pdfs/A38228-38246.pdf>

- 137.** Esteve E. *Modificación del sistema de precios de referencia en España en la conformación de los conjuntos. Lecciones aprendidas y reformas pendientes.* Cuad Derecho Farm. 2014; 51:22-35. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<http://cefi.es/es/page.cfm?publication=125&title=numero-51-octubre-diciembre-2014#.W7oxA0IRfIU>
- 138.** España. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf>
- 139.** España. Orden SCO/3997/2006, de 28 de diciembre, por la que se determinan los conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia y por la que se regulan determinados aspectos para la aplicación de lo dispuesto por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 312, de 30 de diciembre de 2006. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2006/12/30/pdfs/A46744-46886.pdf>
- 140.** España. Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia. BOE núm. 312, de 29 de diciembre de 2007. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2007/12/29/pdfs/A53846-53890.pdf>
- 141.** España. Orden SCO/3803/2008, de 23 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos, sus precios de referencia, y se revisan los precios de referencia determinados por Orden SCO/3997/2006, de 28 de diciembre, y por Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre. BOE núm. 315, de 31 de diciembre de 2008. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2008/12/31/pdfs/A52747-52844.pdf>
- 142.** España. Orden SAS/3499/2009, de 23 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos, sus precios de referencia, y se revisan los precios de referencia determinados y revisados por Orden SCO/3803/2008, de 23 de diciembre. BOE núm. 313, de 29 de diciembre de 2009. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://boe.es/boe/dias/2009/12/29/pdfs/BOE-A-2009-21056.pdf>

- 143.** España. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 239, de 5 de octubre de 2007. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>
- 144.** España. Ley 34/2010, de 5 de agosto, de modificación de las Leyes 30/2007, de 30 de octubre, de Contratos del Sector Público, 31/2007, de 30 de octubre, sobre procedimientos de contratación en los sectores del agua, la energía, los transportes y los servicios postales, y 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa para adaptación a la normativa comunitaria de las dos primeras. BOE núm. 192, de 9 de agosto de 2010. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2010/08/09/pdfs/BOE-A-2010-12765.pdf>
- 145.** España. Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 75, de 27 de marzo de 2010. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/pdf/2010/BOE-A-2010-5030-consolidado.pdf>
- 146.** España. Orden SPI/3052/2010, de 26 de noviembre, por la que se determinan los conjuntos de medicamentos, y sus precios de referencia, y por la que se regulan determinados aspectos del sistema de precios de referencia. BOE núm. 288, de 29 de noviembre de 2010. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2010/11/29/pdfs/BOE-A-2010-18258.pdf>
- 147.** España. Sentencia de 9 de marzo de 2010, de la Sala Tercera del Tribunal Supremo, por la que se anula el Real Decreto 1338/2006, de 21 de noviembre, por el que se desarrollan determinados aspectos del artículo 93 de la Ley 29/2006, de fecha 26 de junio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios en el marco del sistema de precios de referencia. BOE núm. 107, de 3 de mayo de 2010. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2010/05/03/pdfs/BOE-A-2010-6961.pdf>
- 148.** España. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. BOE núm. 200, de 20 de agosto de 2011. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf>

- 149.** España. Resolución de 28 de diciembre de 2011, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos de ámbito hospitalario y sus precios de referencia. BOE núm. 314, de 30 de diciembre de 2011. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2011/12/30/pdfs/BOE-A-2011-20545.pdf>
- 150.** España. Resolución de 28 de diciembre de 2011, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos que se dispensen en oficinas de farmacia a través de receta médica oficial u orden de dispensación, sus precios de referencia, y se revisan los precios de referencia fijados por Orden SPI/3052/2010, de 26 de noviembre. BOE núm. 314, de 30 de diciembre de 2011. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2011/12/30/pdfs/BOE-A-2011-20544.pdf>
- 151.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. *Convalidación en el Congreso del Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones*. Nota de prensa de 17 de mayo de 2012. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<http://www.msccbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=2441>
- 152.** España. Orden SSI/1225/2014, de 10 de julio, por la que se procede a la actualización del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 171, de 15 de julio de 2014. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2014/07/15/pdfs/BOE-A-2014-7472.pdf>
- 153.** España. Orden SSI/2160/2015, de 14 de octubre, por la que se procede a la actualización del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 249, de 17 de octubre de 2015. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2015/10/17/pdfs/BOE-A-2015-11177.pdf>
- 154.** España. Orden SSI/1305/2016, de 27 de julio, por la que se procede a la actualización en 2016 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 185, de 2 de agosto de 2016. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2016/08/02/pdfs/BOE-A-2016-7399.pdf>
- 155.** España. Orden SSI/1157/2017, de 28 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2017 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 290, de 29 de noviembre de 2017. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/2017/11/29/pdfs/BOE-A-2017-13834.pdf>

- 156.** Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Base de Datos del Conocimiento Sanitario Bot PLUS 2.0*. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://botplusweb.portalfarma.com/>
- 157.** España. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE núm. 126, de 24 de mayo de 2010. [Última consulta: 6 de octubre de 2018]. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/pdf/2010/BOE-A-2010-8228-consolidado.pdf>
- 158.** Dictamen del Consejo de Estado. Dictamen sobre el Proyecto de Orden por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia y se revisan los precios de referencia fijados para los conjuntos determinados con anterioridad. Número de expediente: 587/2013 (Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad). [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=CE-D-2013-587>
- 159.** España. Orden SCBI/1244/2018, de 23 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2018 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 286, de 27 de noviembre de 2018. [Última consulta: 28 de noviembre de 2018]. Disponible en:
https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-16150
- 160.** Sentencia del Tribunal Supremo. Roj: STS 4576/2015. Sala de lo Contencioso. Madrid. Sección 4. Fecha: 28/10/2015. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.poderjudicial.es/search/contenidos.action?action=contentpdf&database=match=TS&reference=7523561&links=&optimize=20151118&publicinterface=true>
- 161.** Sentencia del Tribunal Supremo. Roj: STS 2955/2017. Sala de lo Contencioso. Madrid. Sección: 4. Fecha: 11/07/2017. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.poderjudicial.es/search/contenidos.action?action=contentpdf&database=match=TS&reference=8106554&links=octocog&optimize=20170724&publicinterface=true>
- 162.** Sentencia del Tribunal Supremo. Roj: STS 1101/2017. Sala de lo Contencioso Madrid. Sección: 4. Fecha: 09/03/2017. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.poderjudicial.es/search/documento/TS/7979152/Medicamentos/20170403>

- 163.** Sentencia del Tribunal Supremo. Roj: STS 2604/2017. Sala de lo Contencioso. Madrid. Sección: 4. Fecha: 19/06/2017. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.poderjudicial.es/search/contenidos.action?action=contentpdf&database=match=TS&reference=8088033&links=v%C3%ADa%20de%20administraci%C3%B3n&optimize=20170707&publicinterface=true>
- 164.** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Consulta pública previa al proyecto de Real Decreto por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente*. Madrid, 11 de mayo de 2018. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
https://www.mscbs.gob.es/normativa/docs/CONSULTA_PUBLICA_PREVIA_RD_MODIFICA_1345_2007_11_mayo_2018.pdf
- 165.** Esteve E. *Impacto del sistema de dispositivos de seguridad: visión de los agentes implicados*. Jornada informativa sobre Dispositivos de seguridad: aspectos regulatorios y puesta en marcha en España. Madrid, 18 de mayo de 2016. AEMPS. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/industria/2016/docs/J-info-dispositivos-seguridad/6-esteve.pdf>
- 166.** Vicepresidencia del Gobierno. Ministerio de la Presidencia y para las Administraciones Territoriales. *Plan Anual Normativo 2018*. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
http://www.lamoncloa.gob.es/consejodeministros/referencias/documents/2017/refc20171207e_2.pdf
- 167.** Sistema Español de Verificación de Medicamentos. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
<https://www.sevem.es/socios/>
- 168.** Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Verificación y autenticación de medicamentos. Requerimientos de los servicios de farmacia de centros asistenciales*. Madrid. 2017. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
<http://www.portalfarma.com/Profesionales/medicamentos/verificacion-autenticacion/Documents/2017-Verificacion-autenticacion-medicamentos.pdf>

- 169.** European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. Health Systems and Products. *Safety features for medicinal products for human use. Questions and answers - version 11*. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/falsified_medicines/qa_safetyfeature_en.pdf
- 170.** Documento de preguntas y respuestas en relación con los dispositivos de seguridad de medicamentos de uso humano. Versión 11. AEMPS. Octubre de 2018. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/industria/dispositivos_seguridad/docs/Q-A-safetyfeatures.pdf
- 171.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Recomendaciones para la aplicación de los Dispositivos de Seguridad de Medicamentos de uso humano*. Madrid, 13.07.2018 [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/industria/dispositivos_seguridad/FAQs/home.htm
- 172.** European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EFPIA. *European Pack Coding Guideline. Version 4.0 July 2017*. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
https://www.medicinesforeurope.com/docs/European%20Pack%20Coding%20Guideline%20V4_0.pdf
- 173.** European Medicines Agency. EMA. *Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of centrally authorised medicinal products for human use*. Londres. 2016. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/02/WC500201413.pdf
- 174.** Red de Jefes de Agencias de Medicamentos. HMA. *Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of nationally authorised medicinal products for human use*. CMDh. 2016. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh/Falsified_Medicines/CMDh_345_2016_Rev00_02_2016_1.pdf
- 175.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Nota informativa. *Implementación de los dispositivos de seguridad en las autorizaciones de comercialización de los medicamentos de uso humano*. Julio 2017. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/industria/2017/NI-MUH_10-2017-implementacion.htm

- 176.** European Medicines Agency. EMA. *Human medicines highlights 2017*. Londres 23.1.2018. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/report/human-medicines-highlights-2017_en.pdf
- 177.** European Medicines Agency. EMA. *Annual Report 2017*. Londres 2.5.2018. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2018/04/WC500248201.pdf
- 178.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Centro de información online de medicamentos. CIMA. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
- 179.** Boshnakova, A et al. Cancer medicines shortages in Europe. Policy recommendations to prevent and manage shortages. The Economist Intelligence Unit Limited. 2017. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.eiu.com/graphics/marketing/pdf/ESMO-Cancer-medicines-shortages.pdf>
- 180.** Vaccines Europe. *From vaccines shortages to sustainable vaccine supply; Vaccines Europe Position*. Bruselas 29.4.2016. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://www.vaccineseurope.eu/wp-content/uploads/2016/06/VE-Paper_shortagesFIN-2.pdf
- 181.** Gloor C. Dantés M. Graefenhain E. Pantazis A. Poole J. Pujol J. Chitwood J. *An Evaluation of Medicines Shortages in Europe with more in-depth review of these in France, Greece, Poland, Spain and the United Kingdom*. Birgli® Ag. Zug, julio 2013. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.eaepc.org/images/pdf/evaluation.pdf>
- 182.** Esteve E. *Aspectos clave de la regulación española sobre serialización de medicamentos*. Pharmatech. N°29. 2017:62-66. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.pharmatech.es/articulos/20170711/aspectos-clave-regulacion-espanola-sobre-serializacion-medicamentos#.W9yLQJNKjIV>
- 183.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Información de Agrupaciones Homogéneas y solicitudes de bajadas voluntarias de precios, aplicación RDL 16/2012. Junio 2017. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/PreciosMasBajos/Ano2017/PreciosMasBajosJunio2017.htm>

- 184.** European Medicines Agency. EMA. *Developing a proactive approach to the prevention of medicines shortages due to manufacturing and quality problems*. EMA/679967/2015. Londres 21.12.2015. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/01/WC500200281.pdf
- 185.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Circular nº 2/2012 sobre Notificación previa de envíos de medicamentos a otros Estados miembros*. Madrid, 15.6.2012. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/industria/2012/docs/circular_2-2012.pdf.
- 186.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. *Nota informativa sobre Suministro como medicamentos en situaciones especiales de varios citostáticos de Aspen Pharma Trading Ltd*. MUH, 13/2014. Madrid, 29.4.2014. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/2014/docs/NI-MUH_13-2014-citostaticos-aspen.pdf
- 187.** Sleigh SH, Barton CL. Repurposing Strategies for Therapeutics. *Pharmaceut Med*. 2010;24(3):151-159. doi:10.1007/BF03256811. [Última consulta: 1 de noviembre de 2018]. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF03256811>

ANEXOS

ANEXO I:

**RELACION DE CUADROS Y FIGURAS
CONTENIDAS EN LA MEMORIA**

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Bases jurídicas para la autorización de medicamentos. Fuente: Elaboración propia

Cuadro 2. Comparación de las disposiciones que regulan los precios de referencia (período 2000-2014). Fuente Elaboración propia

Cuadro 3. Lista de principios activos propuestos como MESIC

RELACION DE FIGURAS

Figura nº:

Leyenda

1. Clasificación de medicamentos según su situación y tipo de tramitación para su disponibilidad. Fuente: Elaboración propia.
2. Evolución del número de ensayos clínicos autorizados, denegados y desistidos en España. Fuente: Memoria de actividades AEMPS 2017 (5).
3. Evolución del número de ensayos clínicos realizados en España respecto a los registrados en Europa en EudraCT. Fuente AEMPS (6)
4. Uso Compasivo de medicamentos en investigación en España 2013-2017. Fuente: Memoria de actividades AEMPS 2017(5).
5. Medicamentos no autorizados en España (Extranjeros) 2013-2017. Fuente: Memoria de actividades AEMPS 2017(5).
6. Triángulo del Documento Técnico Común con los módulos que componen una solicitud completa de un medicamento original de referencia. Fuente ICH (15)
7. Esquema y principales características de un expediente de registro completo. Fuente: Elaboración propia.
8. Presencia de marcas de medicamentos genéricos autorizados en España (1.06.2018). Elaboración propia a partir de: * Nomenclátor de Facturación. ** IQVIA. *** BOT Plus.
9. Secciones del resumen de las características del producto. Fuente EMA (36).
10. Medicamentos que deben contener durante 5 años la identificación de medicamentos sujetos al seguimiento adicional. Fuente Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (38).
11. Información y simbología del embalaje exterior de un medicamento en España. Fuente AEMPS (41).

12. Frases normalizadas en España para los prospectos. Se incluye la estructura del prospecto en las 6 secciones previstas en la normativa (art 59 Directiva 2001/83/CE (3). Fuente: Tomado de la versión 10 de 02/2016 del anexo III del modelo de información de Producto del QRD (35)
13. Esquema y principales características de un expediente de registro completo de una solicitud original mixta. Fuente: Elaboración propia.
14. Esquema y principales características de un expediente de registro genérico. Fuente: Elaboración propia.
15. Esquema y principales características de un expediente de registro híbrido. Fuente: Elaboración propia.
16. Comparación de la documentación requerida para la autorización de un medicamento biosimilar frente a un medicamento biológico original. Fuente: EMA/Comisión Europea (55)
17. Elementos de comparabilidad entre un medicamento biológico original y un biosimilar. Fuente: Adaptado de *Guideline on similar biological medicinal products* (56)
18. Esquema y principales características de un expediente de registro basado en un consentimiento. Fuente: Elaboración propia
19. Procedimientos de registro para un medicamento en el EEE. Fuente: Elaboración propia.
20. Principales pasos del Procedimiento centralizado. Fuente: Elaborado a partir de la web de la EMA (65).
21. Procedimiento centralizado: desde inicio hasta presentación de respuestas del solicitante. Fuente: Elaborado a partir de la web de la EMA (67).
22. Parte del procedimiento centralizado desde la presentación de respuestas por parte del solicitante hasta el final del procedimiento. Fuente: Elaborado a partir de la web de la EMA (67).
23. Parte del procedimiento centralizado desde el dictamen del CHMP hasta la Decisión de la Comisión Europea. Fuente: Elaborado a partir de la web de la EMA (67).
24. Clasificación de las distintas medidas posautorización en el procedimiento Centralizado. Fuente: Elaborado a partir de EMA. *Post-authorisation stage of the product lifecycle* (70).

25. Procedimiento de notificación del titular de la autorización de comercialización para la retirada de un medicamento comercializado. Fuente: EMA (72)
26. Esquema del procedimiento de reconocimiento mutuo en caso favorable. Fuente: Elaboración propia.
27. Esquema del procedimiento descentralizado en caso favorable. Fuente: Elaboración propia
28. Esquema del procedimiento descentralizado en caso favorable. Fuente: Elaboración propia.
29. Esquema del procedimiento descentralizado en caso favorable en II Fase. Fuente: Elaboración propia
30. Esquema de las distintas fases del procedimiento de reconocimiento mutuo y del procedimiento descentralizado. Fuente: Elaboración propia
31. Calendario de la fase del CHMP en el procedimiento de reconocimiento mutuo y del procedimiento descentralizado. Fuente: Elaboración propia a partir del capítulo 3 del NTA (81)
32. Distribución de autorizaciones otorgadas por la AEMPS en 2017 según el tipo de procedimiento de autorización. Fuente: Memoria actividades AEMPS 2017 (5).
33. Diagrama de flujo del procedimiento de registro nacional. Fuente: Elaboración propia.
34. Clasificación de la tipología de medicamentos autorizados en España según sus condiciones de prescripción y dispensación. Fuente: Elaboración propia.
35. Distribución de medicamentos autorizados en España en 2017 según tipología de prescripción y dispensación. Fuente Fuente: Memoria actividades AEMPS 2017 (5).
36. Tipología de precios de los medicamentos en España en función de su precio. Fuente: Elaboración propia.
37. Tipología de precios de los medicamentos financiados en España con precios intervenidos y dispensables fuera del SNS. Fuente: Elaboración propia.
38. Tipología de precios de los medicamentos financiados en España pero finalmente no financiados. Fuente: Elaboración propia.
39. Tipología de precios de los medicamentos excluidos de la financiación en España. Fuente: Elaboración propia.

40. Tipología de precios de los medicamentos no financiados en España. Fuente: Elaboración propia.
41. Flujograma del procedimiento de financiación y fijación de precios. Fuente: Tribunal de Cuentas. Informe 1185. Enero 2017 (104).
42. Comisiones de Evaluación de Medicamentos 2016. Fuente Farmaindustria (111).
43. Esquema del procedimiento de precio y financiación en España incorporando el proceso de IPT. Fuente: Elaboración propia.
44. Seguimiento de los Informes de Posicionamiento Terapéutico en España. Fuente: Elaboración propia a partir de los datos publicados por la AEMPS.
45. Esquema de las etapas del ciclo de vida del medicamento en el ámbito de la regulación. Fuente: Elaboración propia.
46. Esquema del ciclo de la vida del medicamento y sus periodos de protección. Fuente: elaboración propia
47. Esquema de protección de patente y certificado complementario de protección (CCP). Fuente: elaboración propia.
48. Esquema de protección de patente y certificado complementario de protección (CCP) en paralelo con protección de datos. Fuente: elaboración propia.
49. Esquema de protección de patente y certificado complementario de protección (CCP). La protección de datos supera a la protección de patente. Fuente: elaboración propia.
50. Esquema de protección en el caso de medicamentos huérfanos. Fuente: elaboración propia.
51. Esquema resumen de la protección en el caso de medicamentos incluyendo investigación en pediatría. Fuente: elaboración propia.
52. Procedimiento de notificación del TAC para la retirada de un medicamento comercializado. Fuente: EMA (72).
53. Representación de los dos dispositivos de seguridad (DCM e IU) previstos en el artículo 54 bis de la Directiva 2001/83/CE (4). Fuente: Elaboración propia
54. Esquema del proceso de verificación de medicamentos en España. 2018. Fuente: Sistema Español de Verificación de Medicamentos (SEVeM).

55. Lista de medicamentos sujetos a receta médica exentos de incluir dispositivos de seguridad. Fuente: reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión (42)
56. Esquema de la aplicación de la obligación de incluir los dispositivos de seguridad de medicamentos según su tipología. Fuente: elaboración propia.
57. Aproximación al número de medicamentos afectados por la inclusión de dispositivos de seguridad en España. Fuente: Bot Plus consultado 04.09.18.
58. Esquema del flujo de información para verificación de medicamentos en España. Fuente CGCOF (168)
59. Información del Identificador único en el Datamatrix. Caso español. Fuente Elaboración propia a partir de EMVO.
60. Causas que modifican las condiciones de autorización: a) causas que afectan a todos los medicamentos comercializados (con patente o sin ella), b) causas que afectan únicamente a aquellos medicamentos sin protección de patente ni protección de datos. Fuente: Elaboración propia.
61. Distribución de los medicamentos esenciales para el mercado español. Fuente: AEMPS.
62. Esquema de la revisión realizada en las distintas relaciones de presentaciones de medicamentos cuya viabilidad de comercialización ha sido revisada en el presente estudio. Fuente: Elaboración propia
63. Cuestionario sobre una posible no permanencia de una presentación en el mercado español por causas derivadas de la producción. Fuente: Elaboración propia.
64. Cuestionario sobre una posible no permanencia de una presentación en el mercado español por causas derivadas de la regulación económica. Fuente: Elaboración propia.
65. Distribución de presentaciones de medicamentos estudiados por antigüedad de la autorización de comercialización en España en comparación con el resto de presentaciones reembolsables en España. Fuente: Elaboración propia.
66. Distribución de presentaciones de medicamentos estudiados por grupo terapéutico. Fuente: Elaboración propia.

67. Distribución de presentaciones de medicamentos estudiados por vía de administración. Fuente: Elaboración propia.
68. Principales causas que pueden llevar a una posible no permanencia de las presentaciones MESIC en el mercado español. Fuente: Elaboración propia.
69. Principales causas relacionadas con la producción que pueden llevar a una posible no permanencia de las presentaciones MESIC en el mercado español. Fuente: Elaboración propia.
70. Principales causas relacionadas con la regulación económica que pueden llevar a una posible no permanencia de las presentaciones MESIC en el mercado español. Fuente: Elaboración propia.
71. Principales causas relacionadas con la regulación económica que pueden llevar a una posible no permanencia de las presentaciones MESIC propuestas en el mercado español relacionadas con el Sistema de Precios de Referencia. Fuente: Elaboración propia.
72. Principales causas relacionadas con la regulación económica que pueden llevar a una posible no permanencia de las presentaciones MESIC en el mercado español relacionadas con la revisión de precio. Fuente: Elaboración propia.
73. Principales propuestas de solución relacionadas con la regulación económica para contribuir a la mayor permanencia de las presentaciones MESIC. Fuente: Elaboración propia.
74. Propuesta de tipología de medicamentos sin interés comercial. Fuente: Elaboración propia.

ANEXO II:
CUESTIONARIO DISTRIBUIDO A LOS
EXPERTOS

CN de la presentación del medicamento: Laboratorio:

Se ha denegado laguna terapéutica: para el mercado general para el SNS

I. CAUSAS DE UNA POSIBLE NO PERMANENCIA DE LA PRESENTACIÓN:

DERIVADAS DE LA PRODUCCION:

1. Falta/escasez de suministro de materia prima y otros elementos:

- 1.1. Aumento de costes
- 1.2. Ausencia o disminución de productores/suministradores. Incumplimiento de plazos comprometidos.

2. Problemas en la fabricación de la presentación del medicamento:

- 2.1. Reestructuración de plantas de producción
- 2.2. Problemas de suministro del fabricante por terceros. Incumplimiento de plazos comprometidos.

3. Normativa de obligado cumplimiento, como la serialización que generará inversiones que harán inviable su comercialización.

4. Tramitación de modificaciones pendientes de aprobación

5. Otros: Indicar cual/cuáles

DERIVADAS DE LA REGULACION ECONOMICA.

6. Aplicación del Sistema de precios de referencia

- 6.1. Se debería **excluir** la presentación del SPR puesto que:
 - 6.1.1. La forma farmacéutica es única
 - 6.1.2. La dosis es única
 - 6.1.3. Otros:
- 6.2. Se debería aplicar **precios ponderados** a esta presentación (no se aplican en la actualidad)
- 6.3. Otros:

7. Revisión de precio

- 7.1. El precio de la presentación no se estima viable.
- 7.2. El precio de la presentación no se estima viable, incluso tras haberse revisado al alza por la Administración.
- 7.3. El precio de la presentación no se estima viable y no existe interés por parte del TAC de continuar la comercialización.

8. Otros: Indicar cual/cuáles

DERIVADAS DE OTRA REGULACION

9. Ausencia de desarrollo normativo para cesión de titularidad (intención de no continuar la comercialización de un medicamento (art 28.5 RD 1345/2007).

10. Imposibilidad de que el TAC pueda solicitar la inclusión del medicamento entre los que requieren notificación previa de envíos de medicamentos a otros Estados miembros (Circular 2/2012 de la AEMPS).

11. Otras: Indicar cual/cuáles

II. CONDICIONES QUE FACILITARÍAN NUEVAS SOLICITUDES

(presentaciones que supusieran avances en la administración debido a nuevas dosis, posología sobre presentaciones existentes, o presentaciones que se han dejado de comercializar y provienen a través de medicación extranjera):

1. Mantener fuera del Sistema de Precios de Referencia hasta tanto no existiera comercializada otro medicamento de idéntica presentación.
2. Tener en consideración en la fijación de precio el informe favorable del interés sanitario para el SNS debido a las necesidades no cubiertas a las que el medicamento se destina.
3. Nº de posibles presentaciones de interés para el laboratorio
4. Otros: Indicar ejemplos

ANEXO III:

**ARTICULOS PUBLICADOS Y
ACTIVIDADES RELACIONADAS**

NOTA: En soporte electrónico adjunto a este documento se incluye: la presente memoria, la totalidad de las referencias bibliográficas en PDF y los artículos publicados por el autor y principales actividades relacionadas con la tesis.

Conferencias y presentaciones del doctorando relacionadas con Sistema de Precios de Referencia (SPR) y con los dispositivos de seguridad de medicamentos (DS) periodo Julio 2105-julio 2018.

Fecha	Título	Ámbito
10/09/15	Máster en Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias y Política Farmacéutica. Universidad Castilla La Mancha. Instituto Max Weber. Madrid.	SPR
14/09/15	Ponencia inaugural Curso Especialistas en farmacia Industria y Galénica. Universidad de Barcelona. Facultad de Farmacia. Barcelona.	Otros
08/10/15	MBA en Empresas Farmacéuticas y Biotecnológicas y Máster en Investigación Clínica y Medicina Farmacéutica. EPHOS. Madrid.	SPR
26/10/15	Curso de desarrollo, Procedimientos europeos de registro y regulación de medicamentos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid	SPR
30/10/15	XII Seminario Industria Farmacéutica y Medios de Comunicación. Antequera (Málaga).	Otros
23/11/15	Plan de Formación interna. Uría y Menéndez. Madrid	SPR
26/11/15	Preparándose para los cambios que va a introducir el nuevo acto delegado sobre anti-falsificación de medicamentos. Pharmalog. Madrid.	DS
27/11/15	Farmacovigilancia. Rendimientos desafíos Oportunidades. CAFV. Junta de Andalucía. Sevilla	Otros
27/11/15	Biosimilares. De la legislación a la clínica. Congreso Sociedad Española Reumatología Pediátrica. Sevilla	Otros
09/12/15	Fijación de Precios y Financiación de medicamentos. Máster. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid.	SPR
10/12/15	Retos en la Farmacia 2016. Formación Pfizer. Madrid	Otros
9/01 y 16/04/16	Programa Superior de Dirección y Marketing para la Empresa Farmacéutica. Madrid	SPR DS
12/01/16	"Máster en Monitorización y Gestión de Ensayos Clínicos" y el "Máster en Farmacia Industrial y Registro de Medicamentos". EPHOS. Madrid.	SPR
19/01/16	Máster en Monitorización en Ensayos Clínicos y Medical Affairs. Centro Superior de Estudios Farmacéuticos. CESIF. Madrid	Otros
02/03/16	Programa de Gestión y Desarrollo Directivo del Sector Farmacéutico, PGD Farma. FUNDACION LAFER. Madrid	DS
31/03/16	Jornada sobre derechos de los pacientes. Fundación ONCE. Madrid	Otros
11/04/16	MBA Internacional en Industria Farmacéutica de la Escuela de Posgrado de la Universidad CEU San Pablo. Madrid	SPR
20/04/16	Pla director de malalties de l'aparell respiratori (PDMAR) del Departament de Salut. Generalitat Catalunya. Barcelona	Otros
05/05/16	Máster en Farmacia Industrial y Galénica. Universidad Complutense de Madrid.	SPR DS
10/05/16 09/05/16	Jornadas sobre serialización AECOC/GS1. Madrid y Barcelona	DS
18/05/16	Dispositivos de seguridad: Aspectos regulatorios y puesta en marcha en España. MSSSI. Madrid	DS
24/05/16	Implementación práctica de la directiva europea contra la falsificación de medicamentos. Unidad Editorial. Madrid.	DS

08/06/16	Dispositivos de Seguridad en aplicación de la directiva de Medicamentos Falsificados. Symposium AEFI.	DS
10/06/16	Executive MBA en gestión del sector Salud. Entorno y Organización de la Industria Farmacéutica Innovadora. Universidad CEU San Pablo. Madrid	SPR DS
22/06/16	Encuentro de Autoridades competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos (EAMI). La Regulación de los Ensayos clínicos. Cuba	Otros
20/07/16	Fortalecimiento de la Colaboración en I+D+i con Centros de excelencia Severo Ochoa y Unidades de excelencia María de Maeztu: Nuevos modelos de colaboración y su impacto en la definición de políticas de I+D+i. Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación y Farmaindustria. Madrid.	otros
26/09/16	La serialització: el gran canvi en la cadena del medicament. Real Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Barcelona.	DS
07/10/16	MBA en Empresas Farmacéuticas y Biotecnológicas y Máster en Investigación Clínica y Medicina Farmacéutica. EPHOS. Madrid.	SPR
11/11/16	Acceso a Fármacos en tumores infrecuentes. II Symposium GETHI. Madrid.	otros
30/10/16	XIII Seminario Industria Farmacéutica y Medios de Comunicación. Madrid	DS
24/11/16	Máster en Industria farmacéutica y parafarmacéutica. Centro Superior de Estudios Farmacéuticos. CESIF. Madrid	SPR y DS
19/12/16	Fijación de Precios y Financiación de medicamentos. Máster Monitorización de ensayos clínicos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid.	SPR y otros
21/12/16	Situación actual de la serialización e inclusión de dispositivos antimanipulación en los medicamentos. Tertúlies Tecnològiques de la Facultat de Farmàcia i Ciències de la l'Alimentació. Barcelona	otros
10/01/17	"Máster en Monitorización y Gestión de Ensayos Clínicos" y el "Máster en Farmacia Industrial y Registro de Medicamentos". EPHOS. Madrid.	SPR Y DS
16/02/17	Incorporación de medicamentos innovadores para pacientes con enfermedades raras. VIII Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras. Sevilla	otros
21/03/17	Cada medicamento una identidad. Qué nos aportará la implementación del sistema de verificación de medicamentos (SEVeM). INFARMA. Barcelona	DS
18/05/17	F2F meeting. Farmaindustria case. National Trade Associations Regulatory Network. Madrid	SPR DS
19/05/17	Acceso a los nuevos medicamentos. Visión de la industria. Segundas Jornadas de gestión clínica en oncología. Madrid	otros
25/05/17	Visión de Farmaindustria sobre la serialización de medicamentos. Jornada de serialización IQS. Barcelona	DS
15/06/17	Autorización temprana de medicamentos. Evidencia y Financiación. FUINSA. Madrid	otros
03/10/17	Máster en investigación clínica y medicina farmacéutica	SPR/DS
06/10/17	Medicamentos falsificados	DS
19/10/17	Seguimiento Obligaciones serialización Grupo Nacional FI	DS
23/10/17	Máster en Industria Farmacéutica y Biotecnología	SPR/DS
24/10/17	Industria Farmacéutica y Medios de comunicación	Otros
02/11/17	La situación de la Industria Farmacéutica Española	Otros
28/11/17	Máster en industria Farmacéutica y Parafarmacéutica	SPR/DS

29/11/17	Trazabilidad. Sistemas de identificación de Medicamentos	DS
12/10/17	Fijación de precios y financiación de medicamentos	SPR
09/01/18	MBA en empresas Farmacéuticas y Biotecnológicas.	SPR/DS
22/02/18	Serialización de medicamentos	DS
05/03/18	Máster en Farmacia Industrial y Galénica	SPR/DS
14/03/18	Situación del Sistema Español de Verificación de Mtos.	DS
25/04/18	Serialización de medicamentos	DS
09/05/18	Utilización racional de los productos biológicos	Otros
10/05/18	Serialización. Situación actual	DS
22/06/18	Role of NTAs in their engagement with NCAs	Otros
27/06/18	EAMI Desafíos en la aplicación de las GMP	Otros