



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: PROCEDIMIENTOS DE  
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE  
MEDICAMENTOS EN LA UNIÓN EUROPEA**

Autor: Jana Vzenteková

D.N.I.: X8925276B

Tutor: Jesús Román Zaragoza

Convocatoria: Junio 2015

## **RESUMEN:**

El mundo legislativo que rodea a los medicamentos es extenso y complejo. Se trata de un aspecto del medicamento de gran relevancia en una de las industrias más reguladas y, no obstante, es desconocido por la mayor parte de los profesionales del sector farmacéutico. Con el objeto de ampliar el conocimiento acerca de la vida del medicamento se plantea una comparativa entre los distintos tipos de procedimientos de solicitud de autorización de comercialización de un nuevo medicamento que se encuentran disponibles en la Unión Europea. A lo largo de la presente memoria se analizan las características, aplicaciones, tiempos de evaluación y costes administrativos de cada uno de estos tipos de procedimientos y se concluye que el Procedimiento Centralizado, estableciendo las pautas para el futuro, es ideal para la introducción en el mercado de los medicamentos más innovadores; que el Procedimiento Descentralizado es la mejor alternativa al Procedimiento Centralizado, siendo más flexible aunque más lento; que el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo es el único que permite autorizar un medicamento en un estado de la Unión Europea cuando ya había sido autorizado previamente en otro Estado, y que el Procedimiento Nacional está limitado a medicamentos que sólo van a comercializarse en un Estado de la Unión Europea.

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:**

Tras todos los años y el esfuerzo humano y económico que supone el desarrollo de una nueva molécula, desde su diseño hasta la superación de los diferentes ensayos clínicos, en un sector tan regulado como es la industria farmacéutica aún es necesario superar un último requisito para que un medicamento nuevo pueda ser puesto en el mercado y que esté disponible para todos aquellos pacientes que lo necesiten: la aprobación de la administración. Son muchos los pasos en los que la administración interviene con el fin de garantizar que el medicamento que va a llegar a los pacientes es seguro y eficaz y que además lo hace a un precio razonable. En todos estos pasos el papel del Departamento de Registros de cualquier compañía farmacéutica es vital: es el intermediario entre la compañía y la administración y el responsable de que se cumplan todos los requisitos legales que permitan la autorización de la comercialización del medicamento. Estos requisitos legales son, por tanto, un eslabón más de la cadena que permite a los pacientes acceder al tratamiento que necesitan, pero son también los grandes desconocidos por parte de la gran mayoría de profesionales de la salud. Con el fin de completar una visión global de la vida de un medicamento se plantea una comparativa entre los diferentes procedimientos de los que la industria farmacéutica dispone para solicitar la autorización de comercialización de un medicamento, indicando las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.

El marco legislativo en torno a estos procedimientos ha ido cambiando en los últimos veinte años, y así nos encontramos con que hasta el año 1995 el único procedimiento de autorización de comercialización de un nuevo medicamento del que se disponía era el procedimiento nacional. En enero de 1995 se crea el Sistema Europeo de Autorización de medicamentos de uso humano y veterinario, con el fin de garantizar que medicamentos seguros, eficaces y de calidad fuesen rápidamente disponibles para los ciudadanos de toda la Unión Europea, poniéndose a disposición de la industria diferentes procedimientos europeos para solicitar la autorización de comercialización de sus medicamentos<sup>1</sup>.

En la actualidad coexisten los procedimientos nacional y europeos, diferenciándose estos últimos en: Centralizado, de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado.

## **OBJETIVOS:**

Esta memoria tiene como objetivo la divulgación de uno de los procesos regulatorios básicos de la industria farmacéutica como es la solicitud de autorización de comercialización

de nuevos medicamentos mediante la comparación de los distintos tipos de procedimientos existentes en la Unión Europea.

### **METODOLOGÍA:**

Con el fin de comparar las características, aplicaciones, tiempos de evaluación y costes administrativos de los distintos procedimientos para solicitar la autorización de comercialización de medicamentos existentes en la Unión Europea se ha realizado una investigación documental mediante el uso de fuentes legislativas. Se ha tenido en cuenta únicamente el proceso de solicitud de autorización y no otros, también de aplicación a nivel europeo, como son los procesos de modificación del expediente de registro debido a que los primeros comparten todas sus características con los últimos, variando tan solo en tiempos y costes de evaluación. Para el proceso de Procedimiento Nacional se ha utilizado el modelo español, ya que cada país posee el suyo y recogerlos todos quedaría fuera del propósito de la presente memoria.

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

Independientemente del procedimiento de solicitud de autorización de comercialización elegido por la compañía, las etapas generales en la evaluación de un medicamento son las siguientes:

- Presentación del expediente de Registro a la agencia correspondiente (local o europea)
- Fase de evaluación del expediente
- Envío a la compañía de las cuestiones surgidas durante la evaluación
- Respuestas a las cuestiones planteadas por parte de la compañía
- Evaluación de las respuestas planteados por la compañía
- Aprobación del Medicamento

Además, en España, una vez obtenida la Autorización de Comercialización del Medicamento y antes de su comercialización es necesario que el Ministerio de Sanidad evalúe el precio del mismo y las condiciones de financiación y reembolso<sup>2</sup>.

## **1. Procedimientos Europeos**

### **1.1 Procedimiento Centralizado**

En el Procedimiento Centralizado la compañía solicita la autorización de comercialización directamente a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>3</sup>. Esta solicitud será evaluada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)<sup>4</sup> y si esta evaluación resulta favorable, el medicamento quedará autorizado en todos los estados miembros de la Unión Europea. Por tanto, sólo es necesario presentar una única solicitud, así como un solo expediente con un único pago de tasas, que será evaluado una sola vez en un plazo limitado por la ley. El prospecto, ficha técnica y etiquetado del medicamento son comunes para todos los estados de la unión europea, con las correspondientes traducciones de prospecto y ficha técnica a la lengua oficial de cada estado<sup>5</sup>.

Existe una serie de requisitos que los medicamentos deben cumplir para poder seguir este procedimiento: deben ser sustancias activas (y combinaciones) aún no autorizadas en ningún estado miembro de la UE, medicamentos que supongan innovación científica, técnica o terapéutica, no innovadores pero con beneficio a la sociedad o a los pacientes o medicamentos de uso pediátrico. Los genéricos cuyo medicamento innovador esté registrado por procedimiento centralizado también podrán ser registrados por esta vía. Además, para favorecer que todos los pacientes de la Unión Europea tengan la misma disponibilidad a medicamentos innovadores destinados a enfermedades graves, la ley establece que los medicamentos biotecnológicos (tecnología DNA recombinante, hibridoma, métodos de anticuerpos monoclonales, expresión controlada de genes, etc), biosimilares, de terapia avanzada (terapia génica, medicamentos de ingeniería genética, terapia somática celular) y medicamentos con una nueva sustancia activa indicados para SIDA, cáncer, trastornos neurodegenerativos, diabetes, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas y medicamentos huérfanos deben ser registrados obligatoriamente por este procedimiento<sup>6</sup>.

A continuación se detalla el proceso de evaluación que sigue un procedimiento centralizado<sup>7</sup>:

**Día -210:** reunión previa a la presentación de la solicitud entre la compañía y la EMA, en la que se discuten diversos aspectos como el borrador de la ficha técnica, la justificación de la elección del procedimiento (si no es obligatorio), el nombre de la marca, número de presentaciones y formas farmacéuticas, código ATC, o los lugares de fabricación y análisis.

**Día -120:** envío de una carta a la EMA en la que se expresa la intención de presentar una solicitud de comercialización

**Día -14:** presentación de la solicitud de autorización de comercialización a la EMA y pago de las tasas correspondientes (a partir de 278.200 € para una dosis, forma farmacéutica y presentación<sup>8</sup>).

Validación de la solicitud por parte de la EMA.

**Día 0:** Inicio de la evaluación científica, liderada por el ponente y co-ponente (elegidos entre los miembros del CHMP).

**Día 80:** la EMA envía a la compañía un borrador del informe de evaluación del CHMP.

**Día 120:** los otros miembros del CHMP revisan la evaluación científica y la validez de las conclusiones alcanzadas por el ponente y co-ponente, para preparar una lista de preguntas que envía a la compañía. En este punto se produce una parada de reloj en la que deja de contarse el tiempo de evaluación. La compañía dispone de 3 meses ampliables a 6 para responder a las preguntas.

**Día 121:** cuando la compañía presenta las respuestas a la lista de preguntas se reanuda la evaluación.

**Día 150:** el ponente y el co-ponente elaboran el informe de evaluación conjunto, que incluye la evaluación de las respuestas proporcionadas por la compañía.

**Día 170:** Comentarios del resto de miembros del CHMP

**Día 180:** discusión CHMP +LOI

Parada de reloj de 1 mes máximo

**Día 181:** Envío del borrador final de la Ficha Técnica, Prospecto y Etiquetado.

**Día 210:** Adopción de opinión e informe de evaluación definitivo. Dicha opinión puede ser positiva o negativa. Si es negativa la EMA informará a la compañía y el CHMP le proporcionará el informe de evaluación y las razones de la denegación de la autorización. Esto supone la prohibición de la comercialización en toda la Unión Europea. Si la opinión es positiva la compañía dispone de 5 días para enviar las traducciones de la Ficha Técnica, Prospecto y Etiquetado.

**Día 215:** envío de traducciones de Ficha Técnica, Prospecto y Etiquetado a los distintos Estados Miembros para su evaluación. La EMA prepara la opinión en todos los idiomas oficiales de los estados miembros y envía copias finales a la Comisión Europea.

**Día 277:** La EMA y la Comisión Europea emiten una decisión final vinculante en toda la UE que supone la Autorización de Comercialización

Una vez autorizada la comercialización a nivel europeo la compañía debe contactar a la Agencia Nacional de cada uno de los estados en los que se va a comercializar el medicamento para cumplir con los requisitos exclusivos de ese estado. En España esta agencia es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y esta fase consiste en: notificación a la AEMPS de datos administrativos con opinión positiva, solicitud del Código Nacional, validación de la Blue Box (espacio del cartonaje reservado para incluir la información exclusiva de cada estado, como por ejemplo código de barras, el código nacional, símbolos, siglas y leyendas), comunicación de la AEMPS a la cartera correspondiente del ministerio de Sanidad la iniciación del procedimiento de precio/financiación<sup>9</sup>.

La compañía comunica a la AEMPS la fecha de comercialización una vez fijado el precio.

La autorización tiene una validez de 5 años que una vez transcurridos se podrá renovar de forma indefinida tras una evaluación del balance beneficio/riesgo. El medicamento debe comercializarse en un plazo máximo de tres años o la autorización será anulada. Este procedimiento conlleva una protección de datos de 8 años y de comercialización de 10 años. Desde 2005 esta protección es común para todos los tipos de procedimiento con el fin de incentivar a las compañías innovadoras<sup>10, 11</sup>.

El Procedimiento Centralizado también permite una vía acelerada que reduce el tiempo necesario para la puesta en el mercado del medicamento<sup>12</sup>.

## **1.2 Procedimiento de Reconocimiento Mutuo<sup>13, 14, 15</sup>**

El procedimiento de Reconocimiento mutuo es el que debe seguir una compañía cuando el medicamento ya se encuentra autorizado en alguno de los estados miembros de la Unión Europea y pretende solicitar la autorización de comercialización en otros estados miembros (Estados Miembros Concernidos), debiendo para ello comunicar esta intención tanto al Estado miembro que le concedió la primera autorización (Estado miembro de

Referencia) como a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El Estado Miembro de Referencia (a través de su agencia local) remite el informe de evaluación del medicamento a las respectivas agencias locales de los Estados Concernidos quienes reconocen o no la autorización de comercialización inicial. Este tipo de procedimiento requiere un elevado grado de consenso entre los estados por lo que es frecuente que se organicen sesiones en las que todos los Estados Miembros puedan reunirse para discutir las diferencias que pudieran surgir durante el proceso. Estas sesiones se conocen como sesiones Break-out. Todo el proceso está coordinado por el Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado para medicamentos de uso humano (CMDh)<sup>16, 17</sup>, que está compuesto por un representante de cada Estado Miembro de la Unión Europea, un secretario de la EMA y, ocasionalmente, un observador de la Comisión Europea y de la EMA. Este grupo es el responsable del buen funcionamiento y resultados de estos procedimientos.

A continuación se detalla el proceso de evaluación que sigue un Procedimiento de Reconocimiento Mutuo<sup>18</sup>:

**Aproximadamente 90 días antes de la presentación a los Estados Miembros Concernidos:** el solicitante pide al Estado Miembro de Referencia que actualice el Informe de Evaluación y que le adjudique un número de procedimiento.

**Día -14:** el solicitante envía el expediente de registro a los Estados Miembros Concernidos. El Estado Miembro de Referencia circula el Informe de Evaluación, incluidos Ficha Técnica, Prospecto y Etiquetado. Los Estados Miembros Concernidos disponen de 14 días para validar la solicitud. El solicitante puede realizar el pago de la tasa correspondiente en cada uno de los Estados Miembros implicados en el procedimiento con hasta 3 meses de antelación. En España esta tasa es de 20734,46 €<sup>19</sup>, pero cada Estado establece su propia tasa.

**Día 0:** el Estado Miembro de Referencia inicia el procedimiento.

**Día 50:** los estados Miembros Concernidos envían sus comentarios al Estado Membro de Referencia y al solicitante.

**Día 60:** el solicitante envía un documento de respuesta a los comentarios a los Estados Miembros Concernidos y al de Referencia. El Estado miembro de referencia dispone de 8 días para enviar un informe sobre el documento de respuesta a los Estados Miembros Concernidos.



**Día 75:** los Estados Miembros Concernidos envían los comentarios restantes al Estado Miembro de Referencia y al solicitante. Entre los días 73 y 80 se puede organizar una sesión Break-out.

**Día 85:** los Estados Miembros Concernidos envían al Estado Miembro de Referencia y al solicitante cualquier comentario que aún puedan querer hacer.

**Día 90:** los Estados Miembros Concernidos notifican al Estado Miembro de Referencia y al solicitante su posición final (en caso de posición negativa también la comunica al secretario de la EMA del CMDh). Si se alcanza el consenso con un Estado Miembro Concernido, el Estado Miembro de Referencia cierra el procedimiento con dicho estado. Si no se alcanza el consenso, el Estado Miembro de Referencia dispone de 7 días para enviar al CMDh los puntos en los que el Estado Miembro Concernido discrepa. Es posible que el Estado Miembro de Referencia alcance el consenso con unos Estados Miembros Concernidos pero no con otros.

**Día 150:** si se consigue el consenso a nivel de CMDh, el Estado Miembro de Referencia cierra el procedimiento con ese Estado Concernido. Si, por el contrario, no se consiguiera el consenso, el Estado Miembro de Referencia puede remitir el asunto al CHMP para su arbitraje. El proceso de arbitraje es lento y complejo por lo que llegados a este punto de desacuerdo muchas compañías optan por retirar la solicitud de autorización en esos Estados Concernidos.

**Fase Nacional:** Esta fase tiene lugar en cada uno de los Estados implicados en el procedimiento. El solicitante dispone de 5 días desde el cierre del procedimiento para enviar la traducción de la Ficha Técnica, Prospecto y Etiquetado al Estado Miembro de Referencia y al Estado Miembro Concernido. Si estas traducciones son adecuadas, 30 días después del cierre del procedimiento se concederá la autorización de comercialización nacional.

### **1.3 Procedimiento Descentralizado<sup>20, 21</sup>**

En el procedimiento Descentralizado la compañía solicita la autorización de comercialización de un medicamento de forma simultánea en varios estados miembros de la Unión Europea. Dicho medicamento debe ser nuevo, es decir, no debe haber sido autorizado previamente en ninguno de los estados miembros, y no debe ser uno de los medicamentos que deben seguir obligatoriamente el procedimiento Centralizado. Las distintas agencias locales evalúan la solicitud de manera coordinada, actuando una de ellas como de referencia, y al

final del proceso todas las agencias emiten una autorización idéntica y válida para su territorio de competencia. El solicitante es quien decide en qué estados miembros se presentará la solicitud (Estados Miembros Concernidos) y cuál de estos actuará como Estado Miembro de Referencia. Al igual que en el procedimiento de Reconocimiento Mutuo, el proceso está coordinado por el CMDh. y también existen sesiones Break-out en este tipo de procedimiento.

A continuación se detalla el proceso de evaluación que sigue un Procedimiento de Descentralizado<sup>22</sup>:

### **Fase preprocedimiento:**

**Antes del día -14:** Discusiones del solicitante con el Estado Miembro de Referencia. El Estado Miembro de Referencia asigna un número de procedimiento.

**Día -14:** presentación del dossier al Estado Miembro de Referencia y a los Estados Miembros Concernidos. Disponen de 14 días para validar la solicitud. El solicitante puede realizar el pago de la tasa correspondiente en cada uno de los Estados Miembros implicados en el procedimiento con hasta 3 meses de antelación. En España esta tasa es de 20734,46 €<sup>19</sup>, pero cada Estado establece su propia tasa.

### **Fase I de la evaluación:**

**Día 0:** El Estado Miembro de Referencia inicia el procedimiento.

**Día 70:** El estado Miembro de Referencia remite el Informe de Evaluación preliminar, Ficha Técnica, Prospecto y etiquetado a los Estados Mimbros Concernidos

**Hasta el día 100:** los estados miembros Concernidos pueden enviar sus comentarios al Estado Miembro de Referencia

**Hasta el día 105:** reunión entre Estados Miembros Concernidos, Estado Miembro de Referencia y solicitante. Si no se consigue el consenso el Estado Miembro de Referencia hace una parada de reloj de hasta 3 meses (prorrogables a 6) para permitir que el solicitante elabore un documento de respuesta a las preguntas de los estados miembros implicados.

**Día 106:** se presenta el documento de respuesta a las preguntas y el Estado miembro de Referencia reanuda el proceso

**Entre los días 106 y 120:** El Estado Miembro de Referencia actualiza el Informe de evaluación preliminar para preparar el borrador de Informe de Evaluación y los borradores de Ficha Técnica, Prospecto y Etiquetado para los Estados Miembros Concernidos.

**Día 120:** si se consigue el consenso con los Estados Miembros Concernidos el Estado Miembro de Referencia puede cerrar el procedimiento y se procedería con la Fase Nacional.

### **Fase II de evaluación:**

**Día 120:** si no se consigue el consenso el Estado Miembro de Referencia envía los borradores del Informe de evaluación, Ficha Técnica, Prospecto y Etiquetado a los Estados Miembros Concernidos

**Día 145:** los Estados Miembros Concernidos envían los comentarios finales al Estado Miembro de Referencia.

**Día 150:** si se consigue el consenso el Estado Miembro de Referencia cierra el procedimiento y se procede con la Fase Nacional.

**Hasta el día 180:** si no se ha conseguido el consenso antes del día 150 el Estado Miembro de Referencia debe comunicar los principales problemas al solicitante, recibir de éste una clarificación adicional y preparar un informe breve para discutirlo con el CMDh

**Hasta el día 205:** se establecen sesiones de Break-out con los Estados Miembros en desacuerdo para conseguir un consenso en cada uno de los problemas presentados.

**Día 210:** si se consigue el consenso, se cierra el proceso tras el visto bueno del Informe de Evaluación, Ficha Técnica, Prospecto y Etiquetado por parte de los Estados Miembros Concernidos.

**Día 210 (como muy tarde):** Si no se ha conseguido el consenso antes del día 210, los puntos en desacuerdo deberán remitirse al CMDh para su resolución.

**Día 270 (como muy tarde):** Posición final adoptada por el CMDh. Si existen desacuerdos sin resolver se remitirán al CHMP para arbitraje. Al igual que en el procedimiento de Reconocimiento Mutuo, el arbitraje es un proceso lento y complejo, por lo que muchas compañías optan por retirar la solicitud de comercialización en los Estados Miembros Concernidos que siguen en desacuerdo.

#### **Fase Nacional:**

**Día 125/155/215/275:** el solicitante debe enviar a las diferentes agencias locales tanto de los Estados Miembros Concernidos como al Estado Miembro de Referencia las traducciones nacionales de la Ficha Técnica, Prospecto y Etiquetado.

**Día 150/180/240/300:** se concederá la autorización de comercialización nacional.

## **2. Procedimiento Nacional<sup>23, 24</sup>**

El Procedimiento Nacional es el más antiguo contemplado por la ley y tras la llegada de los procedimientos europeos ha quedado limitado a medicamentos publicitarios y a aquellos medicamentos que se vayan a comercializar en un solo país de la Unión Europea y que no estén incluidos en la lista de medicamentos que obligatoriamente tienen que seguir el

Procedimiento Centralizado. En España la solicitud de comercialización se presenta a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

A continuación se detalla el proceso que sigue un procedimiento nacional en España<sup>25, 26</sup>:

El solicitante presenta el expediente a la AEMPS junto con una carta de presentación firmada, la primera hoja del formulario de solicitud también firmada y un documento acreditativo del pago de tasas. Las tasas que el solicitante debe pagar suman 20734,46 €.

La AEMPS dispone de 10 días para validar la solicitud comprobando que ésta reúne los requisitos necesarios y notificará al solicitante de la admisión a trámite de la misma. En caso de que la solicitud no reúna los requisitos necesarios se requerirá al solicitante que subsane las deficiencias en un plazo de 10 días.

Una vez admitida la solicitud a trámite comienza el proceso de evaluación del expediente, que tendrá una duración máxima de 210 días. La AEMPS puede requerir documentación complementaria o aclaraciones al solicitante, estableciendo una parada de reloj de hasta 3 meses (prorrogables a 6) para que el solicitante pueda presentar dicha documentación. Cuando el solicitante presenta la documentación requerida la AEMPS reanuda el proceso de evaluación. En el plazo previsto de 210 días la AEMPS remitirá al solicitante el informe de evaluación, que contemplará los aspectos farmacéuticos, preclínicos y clínicos del medicamento.

En caso de que la solicitud de autorización sea denegada el solicitante dispondrá de 15 días para efectuar alegaciones y presentar la documentación que considere oportuna. La AEMPS entonces modificará el informe de evaluación y lo remitirá al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano para que éste emita un dictamen.

Si el resultado de la evaluación es favorable la AEMPS autorizará la comercialización.

### 3. Resumen de tiempos de evaluación

En la Figura 1 se resumen los tiempos de las distintas fases que componen el Procedimiento Centralizado:

	Fase europea				
	Fase de validación		Fase de evaluación	Fase de traducción	Decisión final
<b>Procedimiento Centralizado</b>	Presentación	Inicio	Cierre del procedimiento	Presentación	Aprobación
Escenario único (277 días +4-7 meses de posible parada de reloj)	Día -14	Día 0	Día 210	Día 215	Día 277

Figura 1

En la figura 2 se resumen los tiempos de las distintas fases que componen el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo:

	Fase europea			Fase Nacional	
	Fase de validación		Fase de evaluación		
<b>Reconocimiento Mutuo</b>	Presentación	Inicio	Cierre del procedimiento	Presentación	Aprobación
Mejor escenario (120 días)	Día -14	Día 0	Día 90	Día 95	Día 120
Peor escenario (180 días)			Día 150*	Día 155	Día 180

\* Podrían existir escenarios más desfavorables. A los tiempos de la tabla habría que sumar:

- Posible arbitraje CHMP (+105/195 días)
- Posible re-examen del Dictamen del arbitraje CHMP (+135 días)

Figura 2

En la figura 3 se resumen los tiempos de las distintas fases que componen el Procedimiento Descentralizado:

	Fase europea			Fase Nacional	
	Fase de validación		Fase de evaluación		
<b>Procedimiento Descentralizado</b>	Presentación	Inicio	Cierre del procedimiento	Presentación	Aprobación
Mejor escenario (180 días, +3-6 meses de posible parada de reloj)	Día -14	Día 0	Día 150	Día 155	Día 180
Escenario intermedio (240 días, +3-6 meses de posible parada de reloj)			Día 210	Día 215	Día 240
Peor escenario (300 días +3-6 meses de posible parada de reloj)			Día 270*	Día 275	Día 300

\* Podrían existir escenarios más desfavorables. A los tiempos de la tabla habría que sumar:

- Posible arbitraje CHMP (+105/195 días)
- Posible re-examen del Dictamen del arbitraje CHMP /+135 días)

Figura 3

En la figura 4 se resumen los tiempos de las distintas fases que componen el Procedimiento Nacional:

<b>Procedimiento Nacional</b>	<b>Fase Nacional</b>		
	Fase de Validación	Fase de Evaluación	Fase de Alegación
Mejor escenario (220 días +3-6 meses de posible parada de reloj)	Día -10	Día 220	
Peor escenario (245 días +3-6 meses de posible parada de reloj)	Día -20	Día 230	Día 245

Figura 4

#### 4. Sobre los costes administrativos

Cualquier gestión administrativa por parte de las agencias locales o de la EMA conlleva unos costes en forma de tasas que éstas cobran a la compañía. La cuantía de estas tasas depende del tipo de gestión y, normalmente, del volumen de trabajo que supone para dichas agencias. En el caso de la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento nuevo las tasas suelen ser mucho más elevadas que para el resto de gestiones. Cada agencia establece sus propias tasas, y en muchas ocasiones el precio de éstas es determinante para la elección del tipo de procedimiento, los estados de comercialización o el Estado Miembro de Referencia.

Así, nos encontramos que la tasa para la solicitud de autorización comercialización de un medicamento nuevo supone 278.200 €<sup>8</sup> en la EMA (Proceso Centralizado) y para España 20.734,46 €<sup>15</sup> (Proceso Nacional, de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado). Otros estados miembros establecen una tasa diferente para cada tipo de procedimiento o en función de si actúan como Estado Miembro de Referencia o Estado Miembro Concernido, y algunos incluso establecen una cuota anual. Las compañías solicitantes también deberán tener en consideración los costes que supondrán el mantenimiento del expediente de registro durante la vida del medicamento, pero eso queda fuera del alcance de esta memoria.

## 5. Resumen de Ventajas-Desventajas

A continuación se recoge en la Figura 5 una tabla comparativa con las principales ventajas y desventajas que presentan cada tipo de procedimiento:

<b>TIPO DE PROCEDIMIENTO</b>	<b>VENTAJAS</b>	<b>INCONVENIENTES</b>
<b>Nacional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Barato (aunque depende de cada estado)</li> <li>-Un solo pago de tasa</li> <li>-Sencillo</li> <li>-Accesible para compañías pequeñas</li> <li>-Si la compañía quiere comercializar en otros países más tarde puede recurrir al Reconocimiento Mutuo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Limitado a medicamentos nuevos que sólo van a comercializarse en un solo estado de la Unión Europea y que no estén autorizados en otro estado.</li> <li>-Plazos de respuesta ajustados: frecuentes incumplimientos</li> </ul>
<b>Reconocimiento Mutuo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La compañía decide el Estado Miembro de Referencia y, por tanto, quién evalúa</li> <li>-La decisión negativa de uno de los Estados Concernidos sólo afecta a dicho estado. El medicamento puede ser autorizado en otros estados.</li> <li>-Autorizaciones iguales en los Estados Miembros Concernidos</li> <li>-Posibilidad de retirar el expediente y volver a presentarlo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se necesita tiempo para conseguir la disponibilidad en toda la UE</li> <li>-No disponibilidad homogénea</li> <li>-Plazos de respuesta ajustados: frecuentes incumplimientos</li> <li>-Tiempos de evaluación variables</li> <li>-Lentitud</li> <li>-Criterios de evaluación diferentes según los estados</li> <li>-Un pago de tasa en cada estado implicado</li> </ul>



<p style="text-align: center;"><b>Descentralizado</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La compañía decide el Estado Miembro de Referencia y, por tanto, quién evalúa</li> <li>-La decisión negativa de uno de los Estados Concernidos sólo afecta a dicho estado. El medicamento puede ser autorizado en otros estados.</li> <li>-Autorizaciones iguales en los Estados Miembros Concernidos</li> <li>-Posibilidad de retirar el expediente y volver a presentarlo</li> <li>-Mejor consenso que en Reconocimiento Mutuo</li> <li>-Alternativa al procedimiento Centralizado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se necesita tiempo para la disponibilidad en toda la UE</li> <li>-No disponibilidad homogénea</li> <li>-Plazos de respuesta ajustados: frecuentes incumplimientos</li> <li>-Lentitud</li> <li>-Tiempos de evaluación variables</li> <li>-Criterios de evaluación diferentes según los estados</li> <li>-Un pago de tasa en cada estado implicado</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Centralizado</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Evaluación única</li> <li>-Disponibilidad en mercado inmediata y homogénea</li> <li>-Garantía de fármacos innovadores</li> <li>-Autorización única y válida en toda la UE</li> <li>-Tiempos de evaluación fijos</li> <li>-Un solo pago de tasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Rechazo supone rechazo en toda la UE</li> <li>-Requiere elevado nivel de consenso y concesiones por parte de los estados miembros</li> <li>-La compañía no elige el ponente y co-ponente, es decir, no elige quién evalúa</li> <li>-Proceso complejo, difícil para compañías pequeñas</li> <li>-Limitado a fármacos innovadores</li> </ul>

Figura 5

## **CONCLUSIONES:**

Como se ha podido observar, cada uno de los tipos de procedimientos presenta sus ventajas y sus inconvenientes y las diferentes compañías hacen uso de todos ellos de la manera que mejor se adapte a sus necesidades. No obstante, el esfuerzo de la Unión Europea por lograr una mayor homogeneidad en el mercado de medicamentos se traduce también a nivel regulatorio. El Procedimiento Centralizado es el máximo ejemplo de homogeneización y su carácter obligatorio para ciertos tipos de medicamentos y la posibilidad de optar por una vía de autorización acelerada premia a los laboratorios innovadores al mismo tiempo que establece la pauta para el futuro, ya que muchos de los nuevos medicamentos habrán de seguir este procedimiento para llegar al mercado. Sin embargo, a pesar de las muchas ventajas que presenta este tipo de procedimiento, las desventajas que tiene son un factor muy importante para decidir seguir este tipo de procedimiento. La más importante de ellas es la posibilidad de que la autorización de comercialización sea denegada y la compañía no pueda comercializar el medicamento en ningún país de la Unión Europea. El desembolso económico inicial es también un factor importante y el esfuerzo humano que necesita hacer la compañía limita en gran medida a las compañías más pequeñas. Como alternativa se presenta el procedimiento descentralizado que si bien es lento, la compañía dispone de una mayor flexibilidad a la hora de establecer una estrategia de comercialización, ya que podrá elegir en qué estados comercializar el medicamento y cuál de ellos lo evaluará, teniendo al mismo tiempo un mayor control sobre los costes administrativos del proceso. Esto, sumado a que se mantiene la homogeneidad de expedientes, de Ficha Técnica, Prospecto y etiquetado hace que sea el procedimiento más utilizado por las compañías para el registro de nuevos medicamentos. El procedimiento de Reconocimiento Mutuo puede plantearse como parte de una estrategia de comercialización de un nuevo medicamento (consiguiendo primero la autorización en el estado de referencia elegido para después solicitar el Reconocimiento Mutuo en otros estados) pero a pesar de su coste menor, la mayor dificultad para conseguir un consenso entre los estados implicados y, por tanto, la mayor posibilidad de tener que acudir a arbitraje o de tener que retirar la solicitud de comercialización hacen que las compañías se decanten por el procedimiento descentralizado. El propósito real del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo es claramente el de facilitar la comercialización de medicamentos ya autorizados en algún estado de la UE en estados de la Unión Europea donde aún no están autorizados. Ante esta situación y las importantes limitaciones que presenta, el procedimiento Nacional queda

como un procedimiento residual utilizado únicamente en condiciones muy particulares que, aunque hoy en día aún mantiene cierta relevancia ésta es cada vez menor.

Hay que tener en cuenta también que esta valoración sólo tiene en cuenta los aspectos mencionados en esta memoria y objeto de comparación. Para una valoración más completa habría que tener en cuenta otros procedimientos regulatorios que influyen en la vida a largo plazo de los medicamentos. En ese aspecto, el procedimiento más importante es la modificación del expediente de registro. A lo largo de la vida del medicamento es habitual que el expediente de registro deba sufrir modificaciones (nuevos efectos adversos, nuevas indicaciones terapéuticas, cambios en los procesos de fabricación, cambio de titularidad...). Al igual que existen diferencias entre los distintos tipos de procedimientos a la hora de solicitar la autorización de un nuevo medicamento, las dificultades y costes de solicitar estas modificaciones, que también deben ser evaluadas y autorizadas son diferentes en función de si el medicamento ha sido registrado por un procedimiento u otro y deben ser tomadas en consideración antes de elegir uno u otro procedimiento.

### **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1- Unión Europea. Reglamento (CE) No 1394/1993
- 2- España. Ley 29/2006 de julio 2006, Capítulo II, Artículo 19
- 3- Unión Europea. Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, título IV Capítulo 1
- 4- Unión Europea. Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, Capítulo 1 Artículo 5
- 5- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 1, 3.1,
- 6- Unión Europea. Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, Anexo
- 7- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 4, 6,
- 8- Unión Europea. Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency de marzo 2015
- 9- España. Ley 29/2006 de julio 2006, Capítulo II, Artículo 19

- 10- Unión Europea. Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, título V Artículo 89
- 11- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 1, 6.1.1
- 12- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 4, 6.2
- 13- Unión Europea. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre, Capítulo 4
- 14- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 2, 3
- 15- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 1, 3.2.2
- 16- Unión Europea. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, Capítulo 4, Artículos 27-32
- 17- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 2, 6.4
- 18- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, capítulo 2, Anexo I
- 19- España. Ley 36/2014 de diciembre 2014, artículo 65.
- 20- Unión Europea. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre, Capítulo 4
- 21- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 1, 3.2.1
- 22- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 2, Annex II
- 23- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 1, 2.1
- 24- Unión Europea. Notice to Applicants de noviembre 2005, Vol. 2A, Capítulo 1, 3.5
- 25- España. Ley 29/2006 de julio 2006, Capítulo II
- 26- España. Real decreto 1345/2007 de octubre 2007, Sección 2