

INTEGRACIÓN EUROPEA Y REGULACIÓN DEL MERCADO FARMACÉUTICO. LA AGENCIA EUROPEA PARA LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS (EMA)

*Fernando Ignacio Sánchez Martínez**

Uno de los ámbitos de la regulación pública en el mercado farmacéutico atañe al procedimiento para la entrada de nuevos medicamentos al mercado. Es precisamente en este aspecto donde se han registrado mayores avances en términos de armonización e integración en el seno de la Unión Europea, sobre todo desde la creación y puesta en funcionamiento de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). Este artículo pretende ofrecer un balance de la EMA en sus más de siete años de vida, destacando sus logros, las cuestiones pendientes y las perspectivas de futuro del sistema de autorización de medicamentos en Europa.

Palabras clave: *industria farmacéutica, productos farmacéuticos, integración europea.*

Clasificación JEL: *I18, L51.*

1. Introducción

El proceso de integración económica en el seno de la Unión Europea ha alcanzado en mayor o menor medida a todos los mercados de bienes y servicios, y el mercado de medicamentos no ha sido una excepción. En consecuencia, la normativa que regula el sector farmacéutico en los diferentes países de la UE ha ido convergiendo —en unos aspectos de forma más aprecia-

ble que en otros— en un intento de alcanzar el objetivo final de un mercado único de medicamentos sometido a una sola regulación armonizada¹.

Se puede definir la actividad de regulación como una forma de la intervención pública que restringe, influye o condiciona las actuaciones de los agentes económicos, obligando a éstos a que actúen de modo distinto a como lo harían en ausencia de dicha regulación (Lasheras, 1999). Partiendo de esta definición general, en el mercado de medicamentos cabe identificar dos ámbitos de regulación pública claramente diferenciados (Nonell y

* Departamento de Economía Aplicada. Facultad de Economía y Empresa. Universidad de Murcia.

Este trabajo se ha beneficiado de una ayuda incondicionada de la Merck Company Foundation, rama filantrópica de la Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EE UU. El autor agradece los comentarios y sugerencias de Vicente Ortún, José Luis Pinto y Félix Lobo.

Versión de octubre de 2002.

¹ Una exposición sintética de las consecuencias de la integración en el mercado único sobre el mercado farmacéutico y la política farmacéutica se puede hallar en ROVIRA (1998).

Borrell, 1998): la regulación de la entrada, salida y competencia en el mercado, de un lado, y la regulación de precios, por otro².

La regulación de precios, así como la consistente en el establecimiento de barreras de entrada —mediante la legislación sobre patentes, básicamente— se enmarcan dentro de lo que podríamos denominar regulaciones económicas, en oposición a las regulaciones sociales, destinadas a garantizar la calidad en la producción de los medicamentos, su seguridad y su eficacia terapéutica³. Es sobre este aspecto parcial de la regulación de los medicamentos sobre el que tratamos en este artículo. Nos centraremos en el proceso de autorización y registro de productos farmacéuticos previo a su introducción en el mercado y, en particular, en el protagonismo asumido en dicho proceso por una agencia reguladora de ámbito europeo: la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA).

La autorización de comercialización de un nuevo medicamento y su consiguiente puesta a disposición de los usuarios es el acto final de un proceso de desarrollo articulado en una serie de etapas sucesivas, complejas y, en ocasiones, impredecibles. La totalidad del proceso de desarrollo y aprobación de un medicamento requiere de la participación y el trabajo colectivo de químicos, biólogos, farmacólogos, toxicólogos, médicos, investigadores clínicos, asesores legales, estadísticos y profesionales al servicio de las agencias reguladoras.

Un fármaco tarda entre 8 y 12 años en viajar desde el laboratorio hasta la farmacia; un plazo que es muy variable, pues depende de multitud de factores. En los Estados Unidos, por ejemplo, sólo cinco de cada 5.000 compuestos sometidos a pruebas preclínicas acaban siendo probados en el ser humano; y sólo uno de esos cinco es finalmente autorizado. Según datos del Congreso norteamericano referidos a 1993, a una compañía le cuesta

una media de 359 millones de dólares llevar una medicina desde el laboratorio hasta la estantería de la farmacia (Henderson, 1995). Estos costes son reflejo del rigor exigido a las diferentes etapas del proceso; un rigor que pretende proteger a la población frente a los riesgos derivados de la comercialización de productos insuficientemente probados e inseguros.

La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) es la encargada de controlar el procedimiento de autorización de nuevos fármacos, tanto de uso humano como de uso veterinario, en territorio de la Unión Europea. Por consiguiente, la Agencia es responsable en su ámbito jurisdiccional de la última etapa del proceso de desarrollo de los nuevos medicamentos, la autorización para ser comercializados, si bien dicha función la desempeña en colaboración con las autoridades reguladoras de los estados miembros.

El objetivo de este artículo es hacer un balance de los más de siete años de funcionamiento de la EMA. Para ello, hemos llevado a cabo una revisión de la literatura sobre el tema, contenida principalmente en publicaciones periódicas de carácter científico. La base de datos PubMed fue el instrumento elegido para iniciar la búsqueda de información. Asimismo, hemos acudido a los documentos generados por la propia Agencia y por otras instituciones europeas, como la Comisión o el Parlamento.

En el apartado segundo relatamos el estado de la regulación de la entrada al mercado de medicamentos en la Unión Europea antes de la creación de la EMA, así como los pasos que se dieron hasta su puesta en funcionamiento. El apartado tercero describe sucintamente las funciones de la agencia y su composición, así como los aspectos presupuestarios y de financiación. En el apartado cuarto se exponen los dos procedimientos que conforman el sistema europeo de autorización de medicamentos y se ofrecen algunos datos sobre sus resultados desde la creación de la Agencia. El apartado quinto contiene la parte valorativa del artículo, y en él se señalan las luces y sombras de los procedimientos de autorización, con especial atención a la cuestión de la transparencia del sistema, sin dejar de hacer mención a otros asuntos pendientes. El artículo se cierra con una reflexión acerca del futuro de la EMA, a partir de la consi-

² Existe un tercer ámbito de intervención pública en el mercado de medicamentos: el de la provisión pública, pero éste excede de los límites de la actividad reguladora en sentido estricto.

³ En este aspecto, la regulación pública se ajusta a uno de los dos enfoques bajo los que, según STIGLER (1971), cabe considerar la regulación, el que la contempla como una actividad «instituida principalmente para la protección y el beneficio de la población en general» (página 3).

deración de las recientes iniciativas de reforma del sistema propuestas por la Comisión Europea, seguido de un apartado final de conclusiones.

2. Antecedentes⁴

El Tratado de Roma reservaba la organización de la asistencia sanitaria y los sistemas de seguridad social a los Estados miembros. Como era de esperar, cada Estado miembro desarrolló su propio conjunto de regulaciones farmacéuticas, que fueron puestas en práctica por sus respectivos organismos reguladores de ámbito nacional. A diferencia del enfoque «one-stop shopping» de los Estados Unidos, cualquier compañía que persiguiese una autorización de comercialización dentro de Europa estaba obligada a solicitarlo de manera independiente a cada Estado miembro.

Cada país tenía su propia tarifa de tasas, sus tiempos de gestión, sus mecanismos de apelación, sus requisitos formales, etcétera. Es más, cada una de las autoridades reguladoras a menudo tenía una opinión diferente en relación con los elementos considerados más importantes en las evaluaciones beneficio-riesgo. Esto exigía una duplicación de esfuerzos y, en consecuencia, un considerable coste, tanto para la industria farmacéutica como para los propios organismos reguladores.

La Comisión Europea comenzó a emitir directivas sobre regulación farmacéutica ya desde 1965, si bien los primeros intentos serios de armonizar la legislación farmacéutica europea comenzaron en los años ochenta. Desde 1985 se adoptó un cuerpo legislativo básico, publicado en una serie de nueve volúmenes con el título *Las normas que rigen los medicamentos en la Unión Europea*.

Por tanto, aunque se puede afirmar que hasta finales del año 1994 todas las autorizaciones de medicamentos en Europa se realizaron a través de las autoridades nacionales competentes

en cada Estado miembro, la base legislativa para el control nacional de los medicamentos había venido siendo objeto de armonización mediante un conjunto de directivas. Así, por ejemplo, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP), creado en 1975 y que, posteriormente, se integraría en la EMEA, generó una gran cantidad de directrices —más de 150 hasta 1995— y de estándares comunes.

Junto con ello, se establecieron dos sistemas europeos de autorización que, si bien operaban sobre la base del principio de reconocimiento mutuo, dejaban la decisión final y el control en manos de cada Estado miembro. Los dos procedimientos eran el sistema multi-Estado, creado en 1975 y modificado en 1983, y el procedimiento de «concertación», introducido en julio de 1987.

A través del procedimiento multi-Estado una compañía podía obtener la autorización en un Estado miembro y seguidamente intentar la extensión de la misma a lo largo del territorio de la Comunidad Europea. Para ello se elegía un Estado miembro que «lideraba» el proceso, el llamado ponente (*rapporteur*). La evaluación en el resto de Estados miembros se basaba, por tanto, en la valoración inicial hecha por el primer país, si bien cada Estado miembro mantenía la potestad de rechazar el producto o de admitirlo con indicaciones diferentes. Existía un mecanismo que intentaba resolver discrepancias, aunque en ocasiones ello no era posible, de modo que para una misma solicitud multi-Estado se tomaban decisiones distintas por parte de las autoridades nacionales.

Más de 400 productos siguieron este sistema de autorización durante el tiempo que estuvo vigente, si bien hasta su reforma en 1983 apenas fue utilizado, lo que permite afirmar que, en esa primera etapa, el procedimiento multi-Estado fracasó. A partir de 1985, el procedimiento pasó a ser atractivo para la industria y consiguió algunos resultados, aunque no sobre la base del reconocimiento mutuo, que era el principio que inspiraba su funcionamiento, sino mediante el recurso sistemático a las disposiciones previstas para tratar las objeciones de las autoridades nacionales⁵.

⁴ Basado en WALSH (1999) y JEFFERYS (1995). Un análisis exhaustivo de la evolución de la normativa y de las decisiones comunitarias en lo relativo a la autorización y registro de fármacos, con anterioridad a la creación de la EMEA puede encontrarse en LOBATO *et al.* (1997).

⁵ LOBATO *et al.* (1997), página 20 y siguientes.

El sistema de «concertación» era obligatorio para todos los productos biotecnológicos y opcional para ciertos tipos de medicamentos de alta tecnología. Hasta 1995, unas 70 solicitudes se estudiaron mediante este sistema con éxito. En la mayor parte de los casos fue posible acordar un Resumen de las Características del Producto (SPC) armonizado, aunque en unas pocas ocasiones persistieron diferencias entre países⁶.

Se puede afirmar, en resumen, que los procedimientos de autorización funcionaron insuficientemente y con éxito dispar. En todo caso, no fueron capaces de producir un auténtico mercado interno. Precisamente por ello tuvo lugar el debate sobre el establecimiento de un nuevo sistema revisado, que, a partir de la legislación armonizada existente, emergiese como un verdadero sistema europeo común de autorización para los productos farmacéuticos. Para el funcionamiento del nuevo sistema era pieza clave la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, si bien su puesta en marcha se enfrentó a numerosos problemas.

En primer lugar, los planes de la Comisión encontraron reacios por parte de los profesionales sanitarios y de los responsables de organismos reguladores de algunos Estados miembros. Se desconfiaba de la cualificación de los miembros de los comités científicos de la Agencia para adoptar decisiones sobre asuntos técnicos que revestirían el carácter de vinculantes, con lo que ello supondría de riesgo para la seguridad de los pacientes (Griffin, 1990). Se alertaba sobre el peligro que entrañaba el «poder absoluto» de una «poderosa burocracia centralizada» que prevaleciese sobre la «soberanía nacional en un sensible aspecto de la salud pública» como era la aprobación de nuevos medicamentos y su posterior supervisión⁷.

Más adelante, los propios responsables políticos de los Estados miembros retrasaron la puesta en marcha de la EMEA por

disensiones en relación con su ubicación, toda vez que la adjudicación de la sede de la Agencia se consideraba por muchos países un codiciado premio⁸. Hasta pocos meses antes de su inauguración, hubo disputas sobre la fijación de las tasas en el Parlamento Europeo con ocasión del debate sobre el presupuesto de la Agencia. Finalmente, las oficinas de la EMEA se inauguraron el 25 de enero de 1995 y la Agencia comenzó a funcionar.

3. La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos

Composición y funciones de la Agencia

La Agencia se creó mediante el Reglamento del Consejo número 2309/93 de 22 de julio de 1993. Los Jefes de Estado y de Gobierno acordaron, en octubre de 1993, la designación de Londres como sede de la EMEA, que inició sus actividades el 1 de febrero del año 1995.

La principal función de la EMEA es la de coordinar y gestionar el sistema de aprobación de medicamentos dentro de Europa. Este sistema evalúa la solicitud de comercialización de un nuevo producto bien a través de un procedimiento centralizado, o bien a través de un procedimiento descentralizado —de «reconocimiento mutuo»—. Partiendo de los dictámenes emitidos por la Agencia, la Comisión Europea autoriza la comercialización de productos biotecnológicos e innovadores y arbitra, en caso de desacuerdo entre Estados miembros, con relación a otros medicamentos.

La EMEA está compuesta por los siguientes órganos:

a) Un Consejo de Administración, responsable de los asuntos presupuestarios, integrado por dos representantes por cada Estado miembro, dos en representación de la Comisión y dos nombrados por el Parlamento Europeo.

⁶ Además de estos intentos de armonizar los procedimientos de autorización y registro, también existía una armonización de las actividades de farmacovigilancia, del mismo modo que eran objeto de debate asuntos importantes en el seno del CPMP con la intención de acordar dictámenes no vinculantes.

⁷ MANN (1990), página 122.

⁸ MEDAWAR (1992).

b) Tres comités científicos que son los responsables de formular la opinión científica de la EMEA sobre:

— las solicitudes de comercialización relativas a medicamentos de uso humano: el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP);

— las solicitudes de comercialización de fármacos de uso veterinario: el Comité de Productos Veterinarios (CVMP);

— la designación de «medicamentos huérfanos» para enfermedades poco frecuentes: el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP)⁹.

El CPMP y el CVMP están compuestos por dos representantes nombrados por cada Estado miembro. El COMP consta de un representante por cada Estado miembro, junto con tres representantes de cada grupo de pacientes y de la EMEA.

c) Un Director Ejecutivo¹⁰.

d) Una Secretaría permanente, integrada por unos 200 miembros, que apoya las actividades de los comités y es responsable de administrar el día a día de la Agencia.

El objetivo principal de la EMEA, según su propia «declaración de misión»¹¹ es el de contribuir a la protección y promoción de la salud humana y animal, para lo cual se compromete a realizar una evaluación de calidad de los medicamentos, ofrecer asesoramiento a las compañías, proporcionar información a usuarios y profesionales, facilitar el acceso a nuevos medicamentos a través de una única autorización europea de comercialización y, finalmente, controlar su seguridad mediante una red de farmacovigilancia.

Presupuestos y financiación de la EMEA

En lo que atañe a la vertiente presupuestaria del sistema, el Cuadro 1 ofrece un resumen de los Presupuestos de la EMEA en años recientes. Si bien es cierto que el presupuesto se ha venido incrementando de manera sostenida en los últimos años, la cifra global no deja de suponer una suma modestísima en el contexto de la Unión Europea¹², como también lo es al compararla con el presupuesto de su homóloga norteamericana, la Food and Drug Administration (FDA) que, en el año 2001, por ejemplo, se aproximaba a los 1.400 millones de dólares, es decir, veinte veces más que el de la EMEA¹³.

En el momento de la creación de la EMEA, la previsión era que la Agencia sólo dependiese temporalmente de la subvención de la UE, pues el objetivo a largo plazo era la autosuficiencia —vía tasas—. Sin embargo, se puede comprobar cómo los presupuestos de la EMEA prevén para 2002 unas aportaciones totales de la UE superiores a los 19 millones de euros —casi un 30 por 100 de los ingresos totales—. La contribución de la UE a la financiación de la Agencia, marcadamente decreciente en porcentaje sobre el total presupuestado hasta 1999, se mantiene estable en términos relativos en los últimos años y crece notablemente en valores absolutos.

De ello se deduce que la discusión que precedió a la inauguración de la EMEA en 1995, en relación con este asunto, no era estéril¹⁴. La cuestión relativa a la financiación de las actividades de la Agencia con cargo al presupuesto comunitario fue entonces, y continúa siendo hoy, objeto de polémica toda vez que la EMEA compite de hecho con las agencias nacionales, y los países que

⁹ A diferencia de los otros dos, que existían incluso antes de la creación de la Agencia, el COMP fue creado más tarde, en virtud de regulación de la Comisión (EC-14/2000) de 16 de diciembre de 1999.

¹⁰ El cargo de director ejecutivo fue ocupado por Fernand Sauer desde la creación de la Agencia hasta el año 2000, cuando fue sustituido por el actual, Thomas Lönngren.

¹¹ EMEA: *Séptimo Informe General sobre las actividades de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos -2001*. Diciembre de 2001.

¹² Menos del 0,1 por 100 del presupuesto comunitario que, para el año 2002 asciende a unos 98.600 millones de euros.

¹³ Desde su creación era evidente que la EMEA no podría, al menos en el medio plazo, compararse con la FDA norteamericana. No obstante, al establecer paralelismos entre los medios materiales y humanos a disposición de ambas agencias reguladoras, no hay que olvidar que en gran medida el funcionamiento de la Agencia y su proceso de toma de decisiones descansan en el input científico que le suministran las agencias reguladoras nacionales.

¹⁴ Véase el Editorial de *The Lancet* en enero de 1995.

CUADRO 1
RESÚMENES DE LOS PRESUPUESTOS DE LA EMEA 1997-2002
(En miles de euros)

	1997 ^a		1998 ^a		1999 ^b		2000 ^{bp}		2001 ^b		2002 ^c	
Gastos	M€	%	M€	%	M€	%	M€	%	M€	%	M€	%
Personal	11.170	41,31	14.373	45,06	18.516	43,41	20.901	39,80	23.713	36,00	28.633	40,59
Inmuebles y equipamiento	5.501	20,34	45,31	14,20	6.651	15,60	12.062	21,82	13.546	20,57	11.995	17,00
Gastos operativos	10.372	38,35	12.996	40,74	17.483	40,99	22.325	40,38	28.607	43,43	29.919	42,41
Evaluaciones	6.700	24,77	9.800	30,72	13.894	32,58	18.683	33,79	21.308	32,35	23.333	33,07
Total	27.043	100	31.900	100	42.650	100	55.287	100	65.866	100	70.547	100
Ingresos												
Tasas	12.944	47,85	17.030	53,39	27.550	64,60	39.154	70,82	45.771	69,49	49.000	69,46
Subvención UE ^d	13.546	50,01	14.000	43,89	13.000	30,48	14.662	26,52	17.902	27,18	19.242	27,27
Otros	552	2,04	870	2,72	2.100	4,92	1.471	2,66	2.193	3,33	2.305	3,27
Total	27.043	100	31.900	100	42.650	100	55.287	100	65.866	100	70.547	100

NOTAS: a) Liquidaciones; b) Créditos definitivos; c) Previsiones; d) Desde el año 2000 incluye, además de la subvención general, la especial para medicamentos huérfanos y otras contribuciones de programas de la UE.

FUENTE: Informe General de la EMEA (varios años).

han asumido la autofinanciación de sus agencias reguladoras no ven con agrado la competencia de un rival subvencionado.

4. El sistema europeo de autorización de nuevos medicamentos¹⁵

El nuevo sistema de autorización, introducido en 1995 se puede considerar una evolución de los anteriores procedimientos multi-Estado y «de concertación». El sistema comprende un procedimiento centralizado y un procedimiento descentralizado o de reconocimiento mutuo. El sistema se construyó sobre la base de los recursos de las agencias nacionales y representa una coordinación de las actividades nacionales existentes con anterioridad.

El procedimiento centralizado

El procedimiento centralizado es de obligado seguimiento para todos los productos biotecnológicos y opcional para cualquier

nuevo principio activo u otras medicinas que puedan satisfacer criterios estrictos que establezcan su carácter innovador¹⁶. En virtud de este sistema de autorización, la compañía interesada en la comercialización de un nuevo producto de las características reseñadas presenta una solicitud única a la EMEA. La obtención de autorización por esta vía faculta a la compañía a comercializar el fármaco en todo el territorio de la Unión Europea.

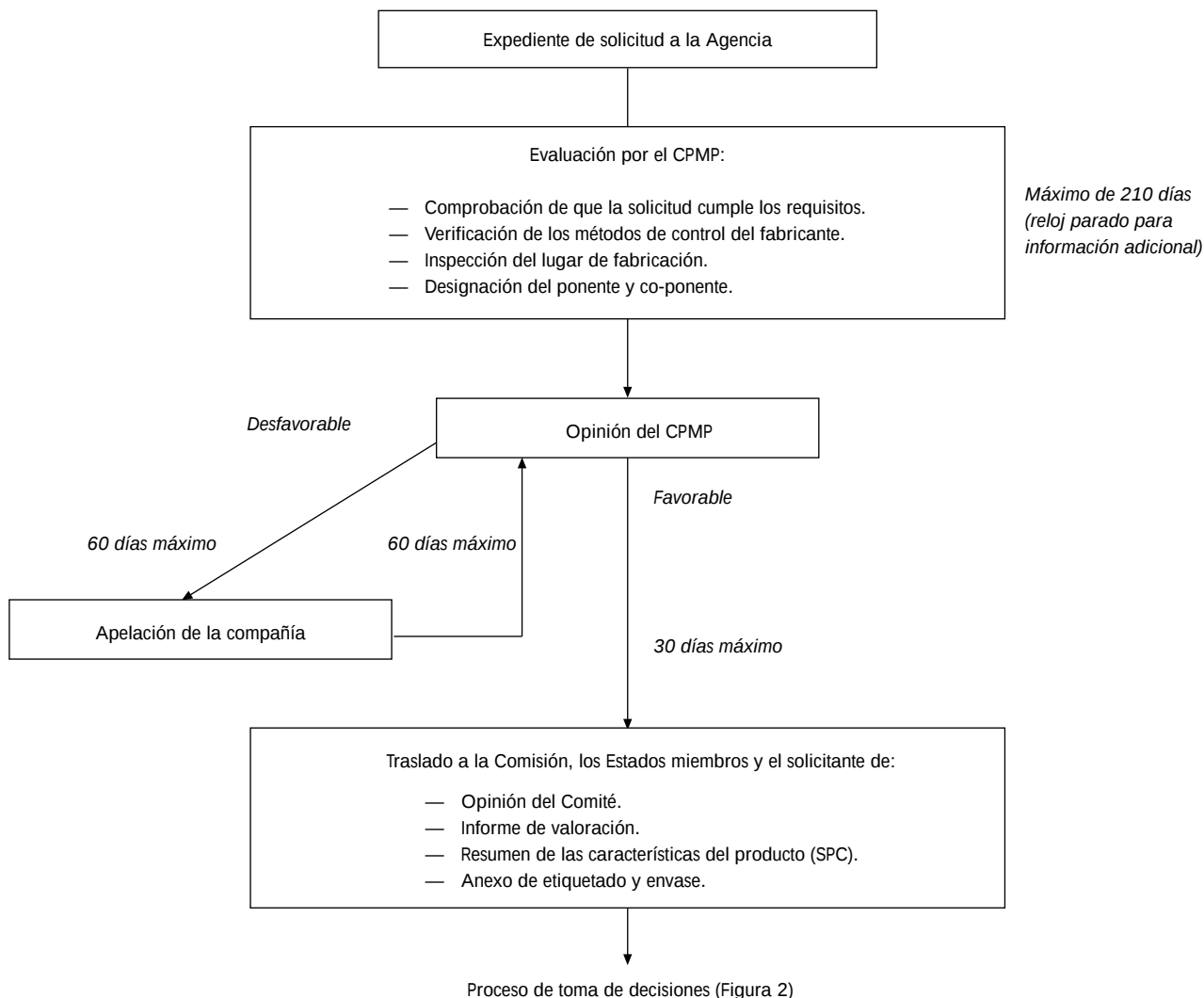
La evaluación científica de las solicitudes y de las posibles variaciones subsiguientes, así como las tareas de farmacovigilancia son llevadas a cabo por equipos procedentes de las agencias nacionales y coordinados por los denominados «ponente» y «co-ponente», que son miembros del CPMP —en el caso de productos veterinarios, del CVMP— designados a propuesta de la compañía solicitante.

Para cada solicitud se llevan a cabo, por tanto, dos evaluaciones de manera independiente por los equipos del ponente y del co-ponente que, a continuación, ponen en común sus informes y

¹⁵ Basado en JEFFERYS (1995).

¹⁶ El calificativo innovador suele aplicarse al producto que aporta un beneficio terapéutico adicional significativo respecto a los ya existentes (ROVIRA, 1998).

FIGURA 1
**PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO PARA LA AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS
EN LA UNIÓN EUROPEA**



FUENTE: Adaptado de JEFFERYS (1995).

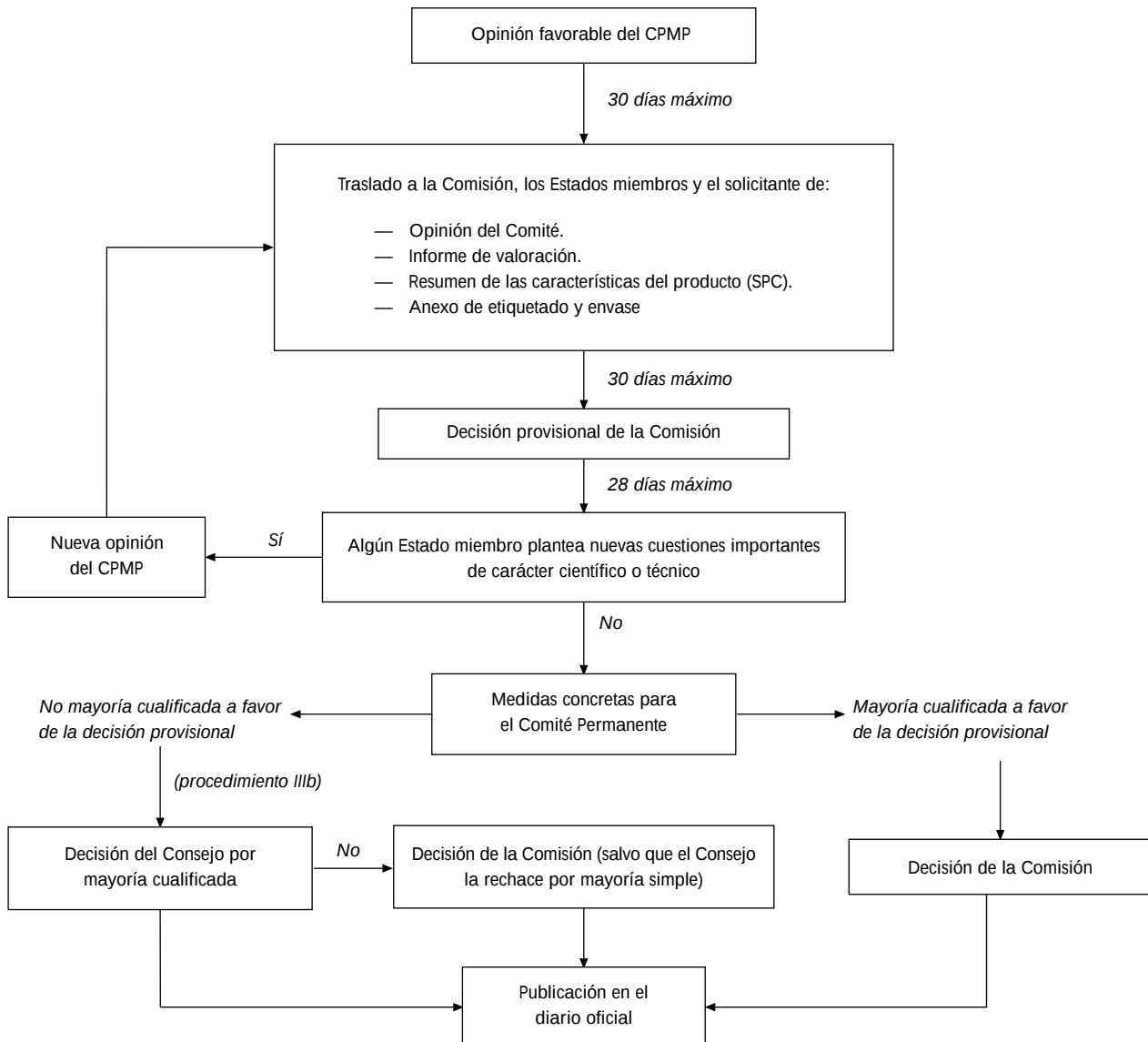
recomendaciones. Los informes son debatidos por el Comité y, a partir de los dos grupos de recomendaciones, se genera un punto de vista del Comité.

En el caso probable de que, tras el estudio inicial, se planteen al solicitante cuestiones adicionales, sus respuestas son

consideradas por los dos equipos de evaluación para que finalmente el Comité adopte el dictamen definitivo sobre la solicitud. Si el dictamen es negativo, la compañía tiene el derecho de apelar al Comité que habrá de emitir, en consecuencia, una segunda opinión. El procedimiento se resume

FIGURA 2

PROCESO DE TOMA DE DECISIONES EN EL SISTEMA EUROPEO DE AUTORIZACIÓN



FUENTE: Adaptado de JEFFERYS (1995).

en la Figura 1, para el caso de los medicamentos de uso humano.

Una vez logrado el dictamen favorable del Comité, se inicia el proceso de toma de decisiones conducente a la autorización.

Como puede observarse en la Figura 2, no es el CPMP —o el CVMP, en su caso— quien concede por sí mismo la autorización para comercializar el producto evaluado; ni tampoco la Agencia. Por el contrario, el dictamen del Comité, junto con un informe

de valoración, el resumen de las características del producto (SPC)¹⁷ y un anexo de etiquetado y envase, se traslada a la Comisión Europea iniciándose un procedimiento, en ocasiones complejo, que concluye con la concesión de la licencia de autorización y su publicación en el diario oficial.

La autorización europea de comercialización supone que el producto puede ser comercializado con idéntica licencia en los 15 Estados miembros de la actual Unión Europea. Ello representa un avance significativo en relación con el procedimiento de «concertación» anterior, en el que la opinión era no vinculante y se concedían licencias nacionales.

Una vez que un producto ha sido autorizado mediante el procedimiento centralizado, cualquier cambio o variación se ha de estudiar de modo similar a través de la EMEA, al igual que ocurre con cualquier decisión sobre farmacovigilancia o problemas de efectos adversos. La recolección de datos sobre farmacovigilancia se hace a través de los sistemas nacionales existentes y es coordinada por la EMEA.

El procedimiento descentralizado o de reconocimiento mutuo

Este procedimiento se introdujo de manera progresiva a lo largo de tres años, y se puede interpretar como una evolución a partir del anterior sistema multi-Estado, si bien su funcionamiento está mucho más próximo al del otro sistema vigente antes de 1995, el sistema de «concertación».

El procedimiento descentralizado consiste en la obtención de la autorización para comercializar un nuevo fármaco en un Estado, para a continuación extender dicha licencia a otros Estados miembros invocando la compañía el principio de reconocimiento mutuo.

Esto significa que el primer país, o Estado miembro de referencia, tiene que elaborar un informe de valoración detallado que se hace llegar a los otros Estados implicados en un plazo no superior a 90 días¹⁸. Una vez recibido el informe, los Estados implicados habrán de estudiar la solicitud a fin de conceder la autorización o bien, lo que ocurre en contadas excepciones, plantear objeciones a la extensión de la licencia —sólo sobre asuntos graves relacionados con la salud pública—. En el caso de que los Estados decidan no reconocer la decisión de autorización, entran en acción los comités de la EMEA para llevar a cabo una función de arbitraje cuyo resultado es vinculante para los países de la Unión.

La Figura 3 muestra un esquema del procedimiento descentralizado. Una vez que se ha puesto en marcha la función de arbitraje con la intervención del CPMP, el procedimiento es idéntico al del sistema centralizado, con la única salvedad de que el proceso de toma de decisiones concluye con la concesión de las autorizaciones de comercialización por cada Estado miembro y su consiguiente publicación en los respectivos diarios oficiales nacionales. También en este caso está previsto un sistema similar para el tratamiento de las variaciones, construido sobre la base del principio de reconocimiento mutuo.

El sistema de autorización en cifras

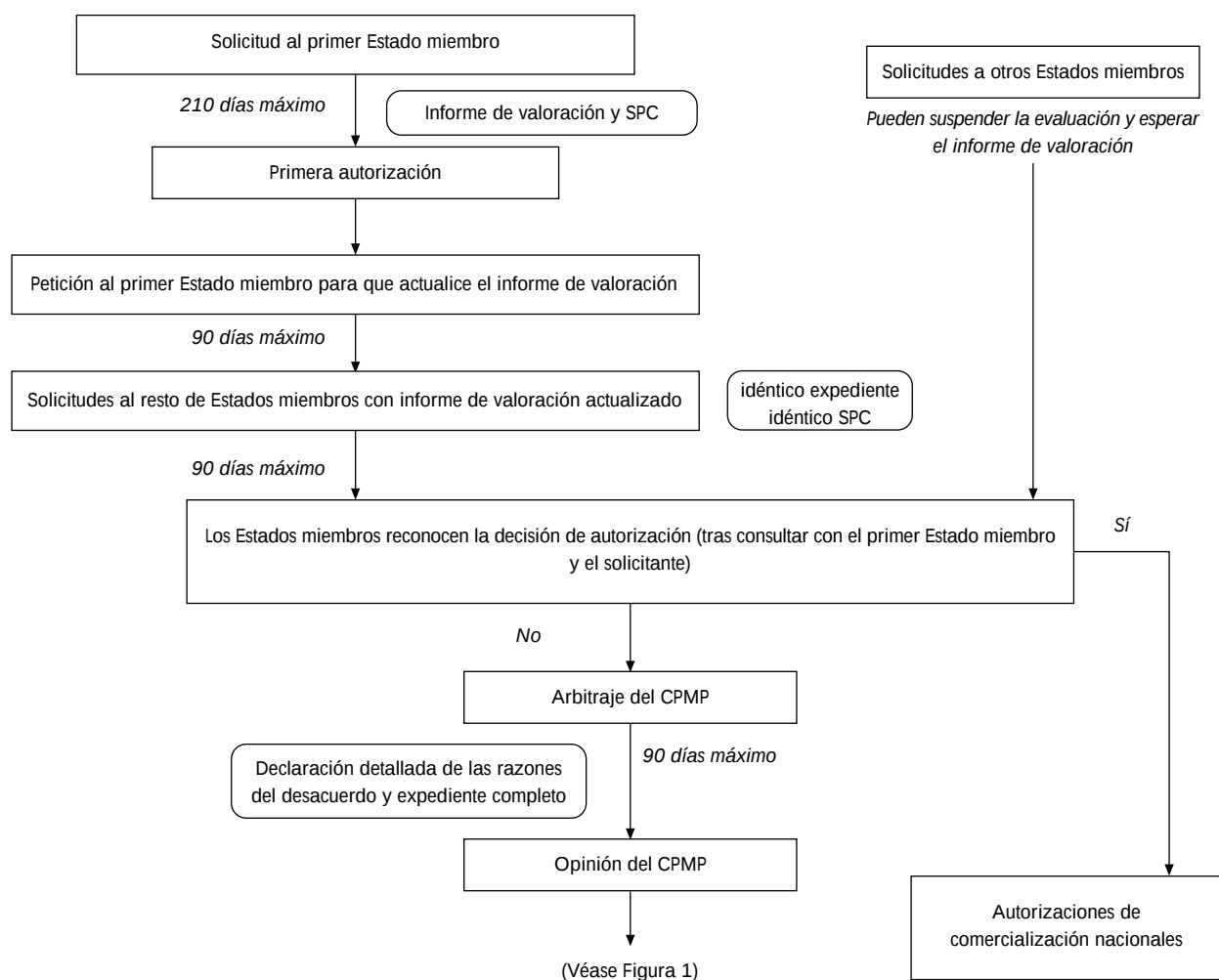
El balance de situación del sistema de autorización se resume en los Cuadros 2 y 3. Desde la puesta en funcionamiento del procedimiento centralizado en 1995, un total de 436 solicitudes de autorización de comercialización de nuevos productos ha tenido entrada en la EMEA, de las cuales 362 —un 83 por 100— correspondieron a medicamentos de uso humano y el resto a medicamentos de uso veterinario.

¹⁷ El SPC incluye la denominación del medicamento, su composición y presentación, los datos clínicos —indicaciones, posología, reacciones adversas, etcétera—, sus propiedades farmacológicas, los datos farmacéuticos —período de validez, precauciones especiales de conservación, etcétera—, el titular de la autorización de comercialización, el número del registro comunitario de medicamentos, la fecha de la primera autorización o de la renovación de la autorización y, por último, la fecha de revisión del texto.

¹⁸ Dado que la mayoría de las agencias de los Estados miembros redactan informes de valoración al tiempo que realizan sus evaluaciones, este proceso debería ser relativamente rápido. Los Estados miembros han acordado, de hecho, realizar sus valoraciones en un máximo de 60 días, de forma que se disponga de un período de 30 días para entablar un diálogo con la compañía solicitante de cara a proceder a las aclaraciones pertinentes, así como a la discusión de cualquier posible modificación al SPC.

FIGURA 3

**PROCEDIMIENTO DESCENTRALIZADO PARA LA AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS
EN LA UNIÓN EUROPEA**



FUENTE: Adaptado de JEFFERYS (1995).

Con relación a dichas solicitudes el CPMP ha emitido 246 dictámenes —relativos a 183 sustancias diferentes—, por 48 dictámenes del CVMP. A partir de estos dictámenes se han concedido, desde febrero de 1995 hasta septiembre de 2002, un total de 263 autorizaciones europeas de comercializa-

ción¹⁹. De ellas, casi el 85 por 100 corresponden a medicamentos de uso humano.

¹⁹ La diferencia entre el número de dictámenes de los Comités (294) y el número de licencias de comercialización (263) se debe, en primer lugar, al

CUADRO 2
CIFRAS CLAVE DEL PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO DESDE 1995

	Medicamentos de uso humano	Medicamentos de uso veterinario	Total
Total de solicitudes	362	74	436
Dictámenes del CPMP/CVMP	246**	48	294
Autorizaciones comunitarias de comercialización otorgadas	222	41	263
Variaciones a las autorizaciones comunitarias de comercialización..	2.413	103	2.516
Asesoramiento científico	337	16	353

NOTAS:

* relativos a 183 sustancias.

+ incluyendo 5 dictámenes negativos.

FUENTE: Informe de situación de la EMEA (01-10-2002).

La mayoría de las autorizaciones comunitarias de comercialización —casi un 70 por 100— no corresponden a productos clasificables como biotecnológicos, para los cuales el procedimiento centralizado es obligatorio, sino a medicamentos que podrían haber seguido, de haberlo decidido así las compañías solicitantes, la ruta descentralizada hacia su licencia de comercialización²⁰.

La EMEA ha autorizado, igualmente en estos años, un gran número de variaciones sobre las autorizaciones —extensiones de las indicaciones terapéuticas, cambios en la dosis o en la presentación, modificaciones que afectan al titular de la autorización, etcétera—. Asimismo, y en cumplimiento de una de las funciones que le son propias, la Agencia ha realizado intervenciones frecuentes en el campo del asesoramiento científico a las compañías con anterioridad a la presentación de las solicitudes de autorización.

En lo que se refiere al procedimiento descentralizado, se han concluido un total de 1.663 expedientes de reconocimiento mutuo de medicamentos de uso humano, así como autorizado

casi 7.000 variaciones a las licencias nacionales de comercialización. Tanto en un caso como en otro —autorizaciones y variaciones a las mismas—, la función de arbitraje de la Agencia ha tenido una presencia marginal²¹.

Para concluir este apartado, resta mencionar que, desde que inició su funcionamiento en abril de 2000, el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) ha recibido 207 solicitudes, sobre las cuales ha emitido 118 dictámenes que han dado lugar a 114 decisiones de denominación de la Comisión Europea.

5. Valoración de la EMEA y del sistema de autorización

Balance de los procedimientos europeos de autorización: 1995-2000

La Comisión Europea promovió la realización de un informe de evaluación del actual sistema de autorización de medicamentos en Europa (European Commission, 2000), con la intención de utilizar sus resultados en el proceso de revisión que habría de acometerse en el año 2001. El informe recoge las opiniones de compañías, agencias reguladoras, asociaciones de pacientes

hecho de que una pequeña porción de los dictámenes son negativos y en segundo lugar, y principalmente, a que un número significativo de solicitudes con dictamen favorable están pendientes de la autorización por parte de la Comisión Europea.

²⁰ El primer medicamento que obtuvo una autorización comunitaria de comercialización, en octubre de 1995, sí fue un producto biotecnológico, el *Gonal-F (folitropina-alfa)*, una hormona para el tratamiento de la infertilidad cuyo proceso de evaluación se extendió a lo largo de un total de 262 días, desde la solicitud hasta la concesión de la licencia.

²¹ Este dato se podría interpretar a primera vista como un indicio del buen funcionamiento del reconocimiento mutuo, si bien más adelante se podrá explicar a partir del hecho de que muchas compañías retiran sus solicitudes desanimadas por los retrasos que el arbitraje supone.

CUADRO 3

**CIFRAS CLAVE DEL PROCEDIMIENTO
DESCENTRALIZADO (RECONOCIMIENTO
MUTUO) DESDE 1995**

	Medicamentos de uso humano
Procedimientos de mutuo reconocimiento concluidos	1.663
Arbitrajes de solicitudes de autorización de comercialización.....	11
Variaciones de autorizaciones nacionales de comercialización.....	6.908
Arbitrajes de variaciones de solicitudes	19

FUENTE: Informe de situación de la EMEA (01-10-2002).

y profesionales y autoridades gubernamentales, ofreciendo información muy interesante a la hora de llevar a cabo un balance del funcionamiento del sistema de autorización. El interés se deriva precisamente del hecho de haber sido elaborado a partir de las opiniones de los agentes interesados.

El sistema de autorización vigente desde 1995 parece haber contribuido significativamente, según los resultados de este informe, a la materialización de un mercado armonizado de medicamentos así como proporcionado un elevado grado de protección de la salud pública y la salud animal. En particular, el procedimiento centralizado se considera válido y el funcionamiento de la EMEA efectivo, a juicio de las compañías y las autoridades nacionales. Tanto es así, que aproximadamente la mitad de las compañías que han hecho uso de este procedimiento se muestran partidarias de que el sistema centralizado, limitado actualmente a los productos bio-tecnológicos y a otros innovadores, se abra a un rango mayor de productos²².

La principal preocupación en relación con el funcionamiento de este sistema se refiere al proceso de toma de decisiones de la Comisión, posterior al dictamen de los comités, que es considerado insatisfactorio o muy insatisfactorio por la mayoría de las

compañías y los Estados miembros. Por otra parte, algunas compañías demandan una mayor flexibilidad del procedimiento en relación con asuntos como la exigencia de emplear una única marca en toda la Unión Europea.

El procedimiento descentralizado goza de gran apoyo, principalmente entre las pequeñas compañías, cuyas necesidades comerciales se ven satisfechas por la flexibilidad del sistema. Sin embargo, se detectan varios problemas en su aplicación efectiva, el principal de los cuales es la constatación de que no existe un auténtico «reconocimiento mutuo», ya que las agencias nacionales continúan evaluando de hecho las solicitudes, en lugar de confiar en la evaluación del Estado miembro de referencia²³.

Los retrasos considerables que conlleva el arbitraje —téngase en cuenta que no está permitido comercializar el producto en ninguno de los Estados miembros implicados hasta que el proceso no ha concluido—, mueven a muchas compañías a desistir y retirar la solicitud en el caso de que el reconocimiento mutuo no tenga éxito, lo que explica la escasa significación de los procesos de arbitraje antes señalada —ver Cuadro 2—. Si se permitiese a las compañías comercializar el producto en aquellos Estados que se muestran dispuestos a reconocer la autorización concedida en el Estado miembro de referencia, se generaría de manera indirecta una mayor adhesión a los principios que subyacen al sistema de reconocimiento mutuo²⁴.

Más allá de la opinión manifestada por las partes implicadas, es un hecho que la implantación del nuevo sistema de autorización ha ofrecido nuevas opciones a las compañías. Los fabricantes han de decidir ahora si presentan una única solicitud a la EMEA o bien prefieren optar por el procedimiento descentralizado, sin olvidar la posibilidad que siguen teniendo de acudir a las diferentes agencias nacionales existentes, en

²³ Valga como dato que sólo en cuatro ocasiones el resumen de características del producto, SPC, elaborado por el Estado miembro de referencia se aceptó sin modificaciones por el resto de Estados implicados (EUROPEAN COMMISSION, 2000, página 133).

²⁴ Véase EUROPEAN COMMISSION (2000), página 144.

²² EUROPEAN COMMISSION (2000), página 73.

caso de que los procedimientos europeos no se consideren atractivos. Salvo en lo que atañe a los productos biotecnológicos, existe una flexibilidad que persigue deliberadamente que la industria tenga la mayor libertad posible a la hora de obtener una pronta autorización e impedir que un único sistema llegue a colapsarse.

En este entorno ha emergido el concepto de estrategia reguladora en el funcionamiento de las compañías (Jefferys, 1995). Al tomar sus decisiones es importante que las compañías tengan claros los objetivos, conozcan las diferencias entre Estados miembros en lo que se refiere a la práctica sanitaria, e identifiquen el país con el procedimiento de evaluación más rápido y robusto de entre los existentes. Todo ello está teniendo, y tendrá, un impacto significativo sobre la planificación interna de las compañías, incluyendo la estructura de los departamentos de asuntos reguladores. En lo que se refiere al desarrollo de medicamentos, las compañías habrán de plantearse la idoneidad de poner en práctica programas de desarrollo pan-europeos para todos los productos, cosa que no venía ocurriendo hasta la creación de la EMEA. De manera similar, el uso de pruebas multi-centro multi-nacionales tenderá a aumentar.

Garantías de apertura y de transparencia del sistema

Desde el comienzo de la actividad de la EMEA, una cuestión sujeta a permanente discusión ha sido la relativa a las garantías del sistema de autorización en términos de apertura a las partes interesadas y transparencia en el procedimiento de evaluación y en la toma de decisiones.

Las principales críticas que ha recibido la Agencia en relación con la apertura se refieren al hecho de que los profesionales sanitarios y los consumidores son mantenidos al margen del proceso regulador (Herxheimer, 1996). En relación con los segundos, el que fuera presidente del CPMP, J. M. Alexandre afirmaba que «sería valioso saber más acerca de los riesgos que los pacientes están dispuestos a admitir para obtener ciertos beneficios», añadiendo, sin embargo, que «el proceso regulador

se beneficiaría probablemente más de ese conocimiento que de la implicación directa de asociaciones de consumidores»²⁵.

La exclusión de los consumidores/pacientes como parte activa en el proceso se justifica, pues, sobre la base de argumentos poco consistentes, pues resulta difícil admitir que las opiniones de los pacientes en las evaluaciones riesgo/beneficio sean útiles, pero que no lo sea la participación de sus representantes en la toma de decisiones. Como se afirma en Collier *et al.* (1997), la implicación de los pacientes en las decisiones es de tanto interés para los evaluadores como la de los médicos, y la investigación indica de manera consistente que, dados los mismos datos, los pacientes toman decisiones diferentes a las de los profesionales sanitarios.

Si el propósito de la regulación de los tratamientos médicos y farmacéuticos es la protección de la salud pública, la exclusión de los consumidores en las decisiones de autorización es difícil de justificar. En otros lugares —por ejemplo, Australia— los representantes de los pacientes están presentes en el proceso regulador, y parece que en la propia EMEA se están produciendo algunos movimientos en esta dirección, pues las asociaciones de pacientes ya participan como miembros del nuevo Comité Científico para Medicamentos Huérfanos (COMP).

En lo que se refiere a la transparencia, la Agencia ha dado un paso adelante en relación con el funcionamiento de los organismos nacionales de autorización. Tras la concesión de una autorización comunitaria de comercialización se publica un «Informe público europeo de evaluación» (EPAR) en el que se detallan las razones que han conducido a la aprobación. El informe va acompañado del resumen de las características del producto (SPC) y de la información que se incluirá en el prospecto informativo para el paciente. La información contenida en el EPAR es exhaustiva, e incluye una descripción detallada del fármaco, los países de origen de los ponentes de la solicitud, un calendario del proceso de evaluación, un resumen de las principales discusiones científicas habidas en el seno del comité, así como recomendaciones precisas a la Comisión en relación con las restricciones que en su caso

²⁵ Citado en COLLIER *et al.* (1997), página 1.107.

ha de reflejar la licencia de comercialización. Como algunos han señalado, nunca antes se había tenido un conocimiento tal sobre el proceso de autorización de un medicamento en Europa²⁶.

El EPAR, sin embargo, tiene una cláusula de salvaguardia referida a la confidencialidad comercial y, por ejemplo, no identifica los estudios sobre los que se basa la aprobación. El «Resumen» de la FDA norteamericana es más detallado, pues describe las conclusiones de todos los estudios que apoyan la aprobación de un medicamento con los nombres de los investigadores principales, siendo posible acceder a material adicional bajo el Acta de Libertad de Información (Herxheimer, 1996). El EPAR, por el contrario, únicamente da cuenta de qué otros datos se ha comprometido a proporcionar el fabricante y en qué momento lo hará. Conforme se dispone de dicha información adicional los informes se van actualizando²⁷.

La Agencia ha proseguido, no obstante, a lo largo de los últimos años, con su ambición de transparencia iniciando un diálogo público con la International Society of Drug Bulletins (ISDB). En las reuniones mantenidas se han puesto de manifiesto las preocupaciones relativas al rigor de la evaluación de las solicitudes y a la medida en que la Agencia pueda ocultar al público información que se ha comprometido a tratar como comercialmente confidencial —un concepto que permanece sin definir—.

Abbasi y Hexheimer (1998) dan cuenta de un análisis de los EPAR llevado a cabo por la ISDB, en el que se puso de manifiesto que los estándares de apreciación crítica de la agencia eran menos rigurosos de lo que deberían. Tras analizar nueve informes, la ISDB criticaba, entre otros aspectos, la variabilidad en los estilos de presentación y la ausencia de claridad. Se consideró que la información sobre ensayos clínicos era variable, pocas veces exhaustiva, y en todos los casos basada sólo en la información suministrada por la propia compañía solicitante. No se tuvieron en cuenta opiniones de expertos, ni se consideraron

los debates habidos en otros organismos de autorización, como la FDA norteamericana²⁸.

El grupo de trabajo internacional sobre transparencia y corresponsabilidad en la regulación de fármacos sostiene que, en principio, la información disponible debería estar al alcance de cualquier interesado que la solicitase, y las excepciones definidas de forma restrictiva²⁹. En línea con esta recomendación, el anterior Director Ejecutivo de la Agencia, F. Sauer, propuso unas normas para acceder a los documentos de la EMEA que prevén que, en caso de que se rechace la solicitud de un documento, se pueda apelar al Consejo de Administración de la Agencia, formado por representantes del Parlamento Europeo, la Comisión Europea y los Estados miembros. En palabras de Sauer (1998), «el suministro de información de calidad a los profesionales sanitarios y a los pacientes es importante para la Agencia. Mejorar lo que suministramos y cómo lo hacemos, continúa siendo una de nuestras prioridades».

Estos intentos de potenciar la transparencia del sistema chocan en ocasiones con el derecho de las compañías a la protección de los datos derivados de la investigación. Las compañías estiman que la ausencia de protección probablemente reduciría la predisposición a llevar adelante dicha investigación. En la medida en que el acceso a nuevos medicamentos depende de su desarrollo, esta percepción de las compañías puede suponer un freno a la disponibilidad de nuevos fármacos.

A este respecto, donde sí existe acuerdo general es en la necesidad de una mayor armonización en los períodos de protección de datos entre países y entre los diferentes sistemas de aprobación, pues los distintos niveles de protección de datos en los medicamentos que se autorizan a través de procedimientos centralizados y nacionales no parecen justificables³⁰.

²⁶ *The Lancet* (1996).

²⁷ El Informe de la Comisión Europea también constata que las compañías perciben el sistema FDA como más transparente. (EUROPEAN COMMISSION, 2000, página 267).

²⁸ A título de ejemplo se cita el EPAR del riluzol (denominación Rilutek), que no menciona la controversia relativa a los errores metodológicos en las pruebas clínicas, o el de una formulación liposomal de doxorubicina clorhidrato (denominación Caelyx), que no da detalles de su cardiotoxicidad.

²⁹ International Working Group on Transparency and Accountability in Drug Regulation (1996).

³⁰ EUROPEAN COMMISSION (2000), página 215 y siguientes. En los resultados de los cuestionarios que sirven de base al informe se pone de

La Agencia realizó una encuesta en febrero de 2000 para requerir de las partes interesadas comentarios acerca de las nuevas iniciativas sobre transparencia —la publicación de un resumen de opinión para todos los dictámenes de los comités y el desarrollo de una estrategia de comunicación post-comercialización—. Los resultados obtenidos³¹ condujeron a la celebración, en noviembre de 2000, de una reunión de trabajo con las partes interesadas, cuyas recomendaciones, se elevaron al Consejo de Administración en un informe de diciembre de 2000³².

Otras cuestiones pendientes

La EMEA y la evaluación económica

Un asunto no tratado más que tangencialmente en el informe de evaluación de la Comisión Europea es el relativo a la evaluación económica, toda vez que esta cuestión siempre ha quedado fuera del ámbito de actuación de la EMEA. Sin embargo, se ha venido discutiendo desde hace tiempo la idoneidad de que la Agencia se mantenga al margen de las cuestiones de coste-efectividad de los medicamentos.

El establecimiento de la eficacia y seguridad de un medicamento no es suficiente. Los médicos necesitan saber cómo se comporta el medicamento en comparación con otras opciones terapéuticas disponibles, y los profesionales sanitarios, los políticos y las agencias financiadoras necesitan calibrar la relación coste/beneficio asociada a un nuevo fármaco en relación con otros modos de abordar el mismo u otro problema sanitario.

Por tanto, antes de que un medicamento pase a ser de uso

rutinario, es preciso que supere un obstáculo adicional. El «valor» del medicamento debería evaluarse mediante dos cuestiones (Dent y Hawke, 1997): ¿Se ha investigado suficientemente el fármaco, en particular su efectividad relativa? ¿Es aceptable en términos de coste-utilidad? Sólo tras responder afirmativamente a estas preguntas los medicamentos deberían estar disponibles para ser prescritos con generalidad.

Benzi y Ceci (1998) sostienen que si las autoridades reguladoras europeas y nacionales hiciesen uso de los resultados de estudios farmacoeconómicos efectuados en el momento del tratamiento, se permitiría un mejor acceso así como la obtención de una información más precisa sobre el consumo de recursos y el impacto de la terapia sobre la calidad de vida de los pacientes, su supervivencia, la efectividad clínica comparada y los rendimientos económicos dentro del servicio de salud o en el conjunto de la economía. No obstante, si atendemos a los resultados del informe de la Comisión Europea, la opinión más extendida entre las partes interesadas es contraria a la asunción de competencias en evaluación económica por parte de la EMEA³³.

Aunque es perfectamente posible que la función de autorización clínica se desarrolle en el ámbito europeo mientras que las cuestiones económicas —y de reembolso— sigan concentradas a escala nacional, es necesario asegurarse de que los asuntos de reembolso no se usan como un modo de impedir la introducción de medicamentos nuevos e innovadores (Bosanquet, 1994). Según los resultados del informe de la Comisión³⁴, la percepción de las compañías es que en muchos Estados miembros, la fijación de precios, el reembolso y las presiones de la valoración económica emergente en relación con los medicamentos de uso humano son factores cada vez más determinantes en el acceso de los fármacos al mercado³⁵.

manifiesto el conflicto entre la demanda de mayor y más pronta información por parte de las asociaciones de profesionales y pacientes —pero también por parte de las autoridades reguladoras nacionales—, de un lado, y la opinión, por otra parte, de las compañías, que estiman suficiente —en ocasiones, excesivo— el volumen de información revelada en las distintas fases de los procedimientos de autorización y comercialización.

³¹ EMEA: *Outcome of Public Consultation on New EMEA Transparency Initiatives* (EMA/D/16906/00).

³² EMEA: *Report to the Management Board on the Workshop «A Clear Step Forward: Transparency at the EMEA»* (EMA/MB/053/00).

³³ EUROPEAN COMMISSION (2000), páginas 203-207.

³⁴ EUROPEAN COMMISSION (2000), página 19.

³⁵ No obstante, es innegable que las decisiones sobre reembolso constituyen un derecho de los aseguradores, sean éstos públicos o privados, y que ello no dejará de ser así por mucho que se avance en la integración del sistema de regulación farmacéutica en la UE.

La estandarización de las presentaciones

Otra cuestión relevante para la creación de un auténtico mercado farmacéutico europeo y que atañe de algún modo a la EMEA es la que se refiere a la armonización de las presentaciones de los medicamentos —dosis, envases, etiquetado, prospecto, etcétera—. La opinión más extendida al respecto es que, incluso aunque las directivas europeas se desarrollen y apliquen completamente, el proceso de armonización se antoja difícil a la vista de las diferentes características sociales, políticas y económicas de los distintos países, y que dicho proceso llevará muchos años³⁶.

Existen diferencias notables en materia de prácticas y tradiciones médicas relativas al modo en que se administran los productos, así como distintos patrones culturales y preferencias en las formas de administración. Si bien la armonización o estandarización de envases, dosis, etcétera, sería en principio deseable, ya que reduciría la multiplicidad de presentaciones disponibles para productos idénticos con la misma indicación terapéutica, la cuestión radica, como señalan Kanavos y Mosialos (1999), en si ello es posible de alcanzar con el régimen actual de variabilidad en los precios.

Un ejemplo de las grandes diferencias entre Estados miembros en lo relativo a la prescripción de medicamentos se puede hallar en los resultados del estudio de Garattini y Garattini (1993). Al analizar los 50 medicamentos más vendidos en 1992 en cuatro Estados miembros —Italia, Francia, Alemania y Reino Unido— se puso de manifiesto la considerable heterogeneidad del mercado europeo de medicamentos en el hecho de que sólo siete productos aparecían en las cuatro listas. Ya en esta fecha se advirtió de la necesidad de que la UE prestase atención a estas diferencias, máxime ante la entonces próxima creación de la Agencia Europea, toda vez que las diferencias entre los cuatro países parecían sugerir más la existencia de presiones en el mercado que la atención del interés de los pacientes.

Varios años después las diferencias están lejos de eliminarse: en 1996, sólo son cinco los medicamentos que aparecen en las listas de los 50 fármacos más vendidos en los cuatro países citados (Garattini y Garattini, 1998). Es evidente que queda por recorrer un largo camino hacia la armonización de la prescripción de medicamentos en Europa³⁷.

La coordinación con otros mercados: Estados Unidos y Japón

El proceso de globalización mundial también afecta al mercado farmacéutico, por lo que se hacen necesarios mayores esfuerzos de coordinación entre las autoridades reguladoras europeas y el resto del mundo, particularmente sus homólogas en los Estados Unidos y Japón. A este respecto, está previsto que a corto plazo representantes de los Estados Unidos, Europa y Japón, acuerden un modelo de solicitud común para la autorización de medicamentos, con la esperanza de agilizar el desarrollo de nuevos tratamientos y, quizás, de reducir costes a los consumidores. El acuerdo, aún no concretado, nace de la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), una iniciativa de armonización a nivel global que data de 1990.

La armonización permite a los reguladores de un país revisar más rápidamente los datos sobre seguridad y eficacia ya sometidos a estudio en otro país, lo que podría tener un gran impacto sobre los consumidores. En palabras de una responsable de la FDA norteamericana: «Los medicamentos deberían llegar a más gente en menos tiempo debido a que las compañías pueden realizar estudios que satisfacen las exigencias de las tres regiones». Ello daría lugar, además a «costes más bajos porque las compañías no tendrían que realizar múltiples (repetidos) estudios»³⁸.

³⁶ Véase, por ejemplo, MONTANARI *et al.* (1997).

³⁷ Si bien es cierto que éste es más un problema de prescripción adecuada que de armonización propiamente dicha y, por tanto escapa a los cometidos de la EMEA, no es menos cierto que uno de los objetivos perseguidos con la creación de la Agencia fue el de contribuir a la materialización de un mercado único de productos farmacéuticos, y el estudio prueba lo lejos que se está de alcanzar dicho objetivo.

³⁸ NORMILE y MARSHALL (2000), página 1.959.

Desde 1990, las sucesivas sesiones de la ICH han producido y adoptado al menos 37 directrices que van desde el desarrollo de ensayos clínicos hasta la interpretación de las estadísticas. Sin embargo, para que se hagan realidad los beneficios derivados de la armonización, las partes deben acordar un «documento técnico común» que, en teoría, permitiría a los fabricantes recopilar un único dossier sobre cada medicamento propuesto y enviarlo para su estudio en las tres regiones. Aunque los principios científicos han sido establecidos por las partes, el principal obstáculo se encuentra en modificar los hábitos desarrollados a lo largo de décadas.

6. El futuro de la EMEA y del sistema europeo de autorización de medicamentos

La revisión del actual sistema de autorización estaba previsto que tuviese lugar a lo largo del año 2001, y con esa finalidad se vino trabajando en el seno de la EMEA, mediante la celebración de mesas redondas, sesiones de trabajo, jornadas y rondas de consultas con las partes implicadas en el proceso de regulación de medicamentos: representantes políticos, la industria farmacéutica, asociaciones de usuarios y de profesionales, etcétera.

El informe elaborado a instancias de la Comisión Europea, y de cuyas conclusiones se ha dado cuenta en el apartado anterior supuso, sin duda, un punto de partida muy valioso en la medida en que recogía de manera exhaustiva las opiniones de todas las partes en relación con las ventajas e inconvenientes de los procedimientos actuales. La Comisión hizo suyas la mayoría de las conclusiones y recomendaciones del mismo en un documento de octubre de 2001³⁹ que constituye la base de las propuestas de reforma elevadas al Parlamento Europeo un mes más tarde⁴⁰.

³⁹ EUROPEAN COMMISSION: *Informe de la Comisión sobre la experiencia adquirida como resultado de la aplicación de los procedimientos para otorgar las autorizaciones de comercialización de medicamentos* (disponible en http://pharmacos.eudra.org/F2/review/doc/reviewrapport/rap_fv_es.pdf).

⁴⁰ EUROPEAN COMMISSION: *Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo: 2001/0252 (COD)*.

Varios eran los asuntos que la revisión del sistema de autorización debía abordar, entre los que cabría citar los siguientes, sin pretensión alguna de exhaustividad:

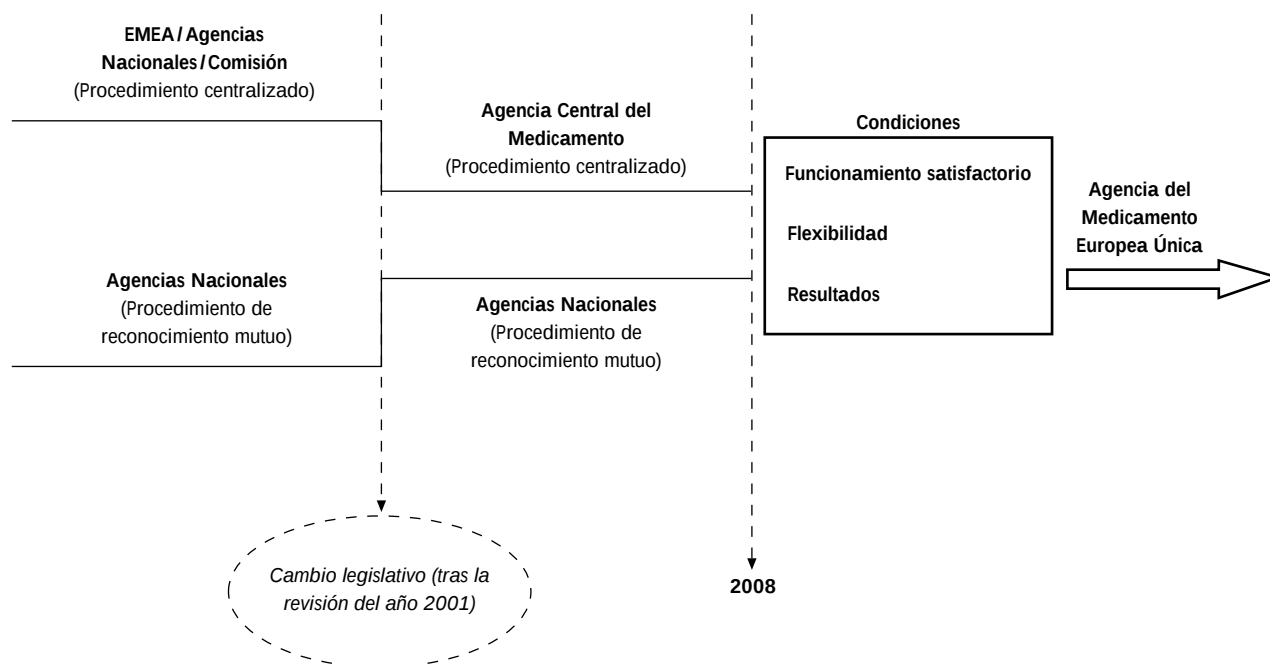
- El mantenimiento a medio plazo de su carácter dual —dos procedimientos alternativos—;
- la posible ampliación del ámbito de aplicación del procedimiento centralizado;
- el fortalecimiento del principio de reconocimiento mutuo;
- la modificación de la composición de los comités científicos y los procedimientos de evaluación;
- la simplificación del proceso de toma de decisiones;
- la potenciación de la transparencia del sistema;
- la implicación de la Agencia en la evaluación económica; y
- los efectos que sobre todas las cuestiones anteriores planteará la futura ampliación de la Unión Europea.

Prácticamente todos estos temas son objeto de atención en el Informe de la Comisión y algunos de ellos han dado lugar a propuestas de modificación de la normativa europea que se enumeran seguidamente. La Comisión propone, entre otras, las modificaciones siguientes:

- En lo referido a la estructura y funcionamiento de la EMEA:
 1. Reducción de dos a uno del número de representantes por cada Estado miembro en los comités científicos (CPMP y CVMP) en previsión de la futura ampliación de la UE.
 2. Sistematización del recurso a la opinión de expertos, mediante la creación de grupos de trabajo especializados.
 3. Integración en la estructura administrativa y jurídica de la Agencia del COMP (para medicamentos huérfanos) y futura creación de un Comité de medicamentos a base de plantas.
 4. Modificación de la composición del Consejo de administración y creación de un Consejo consultivo, dependiente del Director ejecutivo de la EMEA.
 5. Atribución a la Agencia de responsabilidades adicionales en los ámbitos del asesoramiento científico, la participación en programas de uso compasivo y la cooperación científica internacional.

FIGURA 4

PROPUESTAS PARA UN FUTURO SISTEMA REGULADOR. «REGULACIÓN 2000»



FUENTE: Reproducido de las actas del EFPIA info day 2000 minus 2 Report. Londres, 20 noviembre 1998.

- En relación con los procedimientos de autorización:

6. Ampliación del procedimiento centralizado con carácter obligatorio a todas las nuevas sustancias activas y con carácter optativo a medicamentos no innovadores pero cuya autorización comunitaria pueda reportar un beneficio a la sociedad.

7. Introducción de la posibilidad de que los Estados miembros autoricen a nivel nacional los genéricos de medicamentos previamente autorizados por la Comunidad.

8. Adaptación de los plazos del proceso de toma de decisiones para acortar determinadas fases del mismo.

9. Introducción de dos nuevas modalidades de autorización de comercialización: un procedimiento acelerado, justificado en el interés de la salud pública, y una autorización provisional para medicamentos que puedan aportar beneficios importantes y cuya relación riesgos/beneficios sea favorable.

10. Supresión de la renovación quinquenal de la autorización de comercialización, acompañada o compensada por un refuerzo de los procedimientos de farmacovigilancia.

- En el ámbito de la mejora de la información y la potenciación de la transparencia:

11. Puesta en marcha de un sistema piloto dirigido a asegurar la disponibilidad de mejor información, más clara y fiable acerca de los medicamentos autorizados. Este sistema piloto se aplicará a tres grupos de enfermedades crónicas: la diabetes, el SIDA y el asma⁴¹.

⁴¹ Esta es una novedad muy discutida, pues supone de hecho abandonar la prohibición estricta de hacer publicidad de medicamentos que se expidan sólo con receta médica. Lo delicado del asunto ha motivado su introducción en forma de programa piloto o experimental limitado a tres patologías.

12. Armonización a diez años de los períodos de protección vigentes en cada país en relación con los datos suministrados por las compañías para la aprobación de medicamentos.

El camino hacia un sistema de autorización dependiente de una única autoridad reguladora europea probablemente sea largo y complejo, pero en cualquier caso exige que se vaya avanzando decididamente en esa dirección, algo que parece apuntarse en las reformas legislativas auspiciadas por la Comisión Europea. En esta línea, la Federación Europea de Sociedades e Industrias Farmacéuticas (EFPIA) elaboró unas propuestas para el futuro sistema regulador —«Regulation 2000»— que se resumen en la Figura 4.

La propuesta de la industria farmacéutica prevé el mantenimiento del procedimiento descentralizado durante un período adicional tras la revisión del sistema, pues su existencia permite una mayor flexibilidad en la estrategia reguladora. A lo largo de este período, ambos procedimientos deberían ir convergiendo para hacer posible la adopción de una vía única hacia la licencia de comercialización a medio o largo plazo.

Es claro que la industria prefiere las oportunidades estratégicas que ofrecen las diferentes rutas alternativas, y estas aspiraciones de la industria son legítimas, pero se ha de recordar que la EMEA no se creó principalmente para servir a la industria: «la aprobación de medicamentos nunca puede verse sólo como un apéndice del credo europeo de la «libre movilidad de bienes y servicios». Hay una dimensión de salud pública y a no ser que ello se reconozca, los reguladores nacionales nunca renunciarán a sus autonomías residuales»⁴².

7. Conclusión

La armonización de la autorización de medicamentos en Europa comenzó hace más de 35 años y en este proceso la creación de la EMEA y la puesta en marcha del nuevo sistema de autori-

zación de medicamentos supuso un salto cualitativo cuyo balance, siete años después, parece mostrar más luces que sombras.

La flexibilidad que supone la existencia de rutas alternativas hacia la licencia de autorización es valorada positivamente por las compañías, pero no parece que a largo plazo sea posible mantener tal situación si el objetivo es alcanzar la armonización plena en la regulación farmacéutica. En este sentido, las ventajas que se derivan de la obtención de una autorización europea —única— de comercialización a través del procedimiento centralizado también son tenidas en cuenta por los fabricantes, que, en algunos casos demandan la extensión del mismo a un abanico mayor de productos. Cuanta mayor sea la adhesión a este procedimiento, menores serán los obstáculos hacia un sistema único de autorización, y para ello es fundamental la satisfacción de las compañías con el funcionamiento de la EMEA —de sus comités científicos— y, lo que no es menos importante, con el proceso de toma de decisiones final que compete a la Comisión Europea. En este sentido, la reducción de los plazos que consumen los diferentes procesos es un objetivo primordial.

Desde el punto de vista de los consumidores/pacientes y los profesionales sanitarios, el acento se sitúa, por un lado, en el acceso rápido de los nuevos medicamentos al mercado para incrementar la disponibilidad de alternativas terapéuticas —lo que también se relaciona con la cuestión de los plazos—, y, por otro, en el fortalecimiento de la transparencia del sistema y las garantías de seguridad de los medicamentos. La dirección en que camina la EMEA a este respecto parece ser la acertada, principalmente en lo que se refiere a las iniciativas sobre transparencia y apertura, si bien persisten las quejas de las asociaciones de consumidores en relación con su exclusión del proceso de toma de decisiones.

Los retos a que se enfrenta la regulación de medicamentos en Europa y, por tanto, la EMEA, no son pocos. La implicación que las decisiones que se adopten tiene para una cuestión tan sensible como es la salud de la población europea exige que los pasos a dar se midan con cautela. ¿Un único sistema de regulación farmacéutica para la Unión Europea? Quizá algún día; aunque tal vez para que ello sea una realidad hayamos de esperar otros 35 años.

⁴² *The Lancet* (1995), página 2.

Hasta tanto no llegue ese momento, los esfuerzos de las instituciones de la UE deberían ir encaminados a fortalecer los procesos de armonización en curso, teniendo siempre presente el principal objetivo para el que se constituyó la EMEA: contribuir a la protección y promoción de la salud humana y animal.

Referencias bibliográficas

- [1] ABBASI, K. y HERXHEIMER, A. (1998): «The European Medicines Evaluation Agency: Open to Criticism», *British Medical Journal*, octubre, 317 (7163): 898-900.
- [2] BENZI, G. y CECI, A. (1998): «The "Drug value" in the European Pharmaceutical System», *Pharmacological Research*, mayo, 37 (5): 333-337.
- [3] BOSANQUET, N. (1994): «The European Medicines Evaluation Agency», *British Medical Journal*, febrero; 308 (6926): 430.
- [4] COLLIER, J. et al. (1997): «EMA and Consumer Representation», *The Lancet*, octubre, 350 (9084): 1.107.
- [5] DENT, T.H.S. y HAWKE, S. (1997): «Too Soon to Market», *British Medical Journal*, noviembre, 315 (7118): 1.248-1.249.
- [6] EMEA: *Outcome of Public Consultation on New EMEA Transparency Initiatives* (EMA/D/16906/00).
- [7] EMEA: *Report to the Management Board on the Workshop «A Clear Step Forward: Transparency at the EMEA»* (EMA/MB/ 053/00).
- [8] EMEA: *Séptimo Informe General sobre las actividades de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos 2001*, diciembre.
- [9] EMEA: *Informe General de la EMEA*, varios años.
- [10] EMEA: *Informe de situación*, 1 de octubre de 202.
- [11] EUROPEAN COMMISSION (2000): *Evaluation of the Operation of Community Procedures for the Authorisation of Medicinal Products* (elaborado por CMS Cameron McKenna y Andersen Consulting).
- [12] EUROPEAN COMMISSION: *Informe de la Comisión sobre la experiencia adquirida como resultado de la aplicación de los procedimientos para otorgar las autorizaciones de comercialización de medicamentos*, octubre 2001.
- [13] EUROPEAN COMMISSION: *Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización, la supervisión y la farmacovigilancia en lo relativo a los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos: 2001/0252 (COD)*.
- [14] GARATTINI, S. y GARATTINI, L. (1993): «Pharmaceutical Prescriptions in Four European Countries», *The Lancet*, noviembre, 342 (8915): 1.191-1.192.
- [15] GARATTINI, S. y GARATTINI, L. (1998): «Discrepancy Remains in Pharmaceutical Prescriptions in Four European Countries», *British Medical Journal*, octubre, 317 (7.163): 947.
- [16] GRIFFIN, T.D. (1990): «Policies on Drugs in the New Europe», *British Medical Journal*, julio, 301 (6.745): 238-239.
- [17] HENDERSON, T.A. (1995): «Pharmaceutical Development Process», *International Journal of Dermatology*, febrero, 34 (2): 94-96.
- [18] HERXHEIMER, A. (1996): «The European Medicines Evaluation Agency», *British Medical Journal*, febrero, 312 (7.028): 394.
- [19] INTERNATIONAL WORKING GROUP ON TRANSPARENCY AND ACCOUNTABILITY IN DRUG REGULATION. (1996): «Statement». *Health Action International Europe and Dag Hammarskjöld Foundation*. Ginebra.
- [20] JEFFERYS, D.B. (1995): «The New Pharmaceutical Regulatory Procedures for Europe», *Trends in Pharmacological Sciences*, julio, 16 (7): 226-31.
- [21] KANAVOS, P. y MOSIALOS, E. (1999): «Outstanding Regulatory Aspects in the European Pharmaceutical Market», *Pharmacoeconomics*, junio, 15 (6): 519-533.
- [22] LASHERAS, M.A. (1999): *La regulación económica de los servicios públicos*, Ariel Economía, Barcelona.
- [23] LOBATO, P.; LOBO, F. y ROVIRA, J. (dir.) (1997): *La industria farmacéutica en España: tras la unificación del mercado europeo*, Farmaindustria, Madrid.
- [24] MANN, R.D. (1990): «Policies on Drugs in the New Europe», *British Medical Journal*, julio, 301 (6.743): 122.
- [25] MEDAWAR, C. (1992): «EC Medicines Agency», *The Lancet*, diciembre, 340 (8.832): 1.415.
- [26] MONTANARI, L. et al. (1997): «Presentation and Distribution of Medicinal products After the New E.U. Marketing Procedures», *Pharmacological Research*, enero, 35 (1): 37-42.
- [27] NONELL, R. y BORRELL, J.R. (1998): «Mercado de medicamentos en España. Diseño institucional de la regulación y de la provisión pública», *Papeles de Economía Española*, número 76, páginas 113-131.
- [28] NORMILE, D. y MARSHALL, E. (2000): «U.S., Europe, Japan Look to Speed Up Drug Reviews», *Science*, marzo, 287 (5.460): 1.958-1.959.
- [29] ROVIRA, J. (1998): «Impacto del mercado único sobre el sector farmacéutico en España», *Papeles de Economía Española*, número 76, páginas 132-145.
- [30] SAUER, F. (1998): «European Medicines Evaluation Agency is Ahead of National Licensing Authorities», *British Medical Journal*, octubre, 317 (7.165): 1.078.
- [31] *The Lancet*. (1995): «European Medicines in the 21st Century», editorial, enero, 345 (8.941): 1-2.
- [32] *The Lancet*. (1996): «Euromedicines Evaluation: The Striptease Begins», editorial, febrero, 347 (9.000): 483.
- [33] WALSH, G. (1999): «Drug Approval in Europe», *Nature Biotechnology*, marzo, 17 (3): 237-240.