



ELSEVIER

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ARTÍCULO ESPECIAL

Contribución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios al Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano



A. Alonso-Gutiérrez^{a,*}, P. Díaz-Ramos^a, E. Sulleiro-Avendaño^a,
M. de Miguel-Marañón^a, M.E. Padilla-Gallego^a, A. Sancho-López^{b,c},
S. Ruiz-Antúnez^{a,c} y C. Prieto-Yerro^{a,c}

^a Departamento de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro, Madrid, España

^c Miembro del Comité de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Europea del Medicamento, Londres, Reino Unido

Recibido el 23 de octubre de 2014; aceptado el 17 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 8 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

AEMPS;
CHMP;
EMA;
Medicamentos de uso humano;
Procedimiento centralizado

Resumen El procedimiento de registro de medicamentos centralizado implica una evaluación conjunta por todas las Agencias Reguladoras de los Estados miembros de la Unión Europea que es coordinada por la Agencia Europea de Medicamentos. Desde su implantación en 1995, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha contribuido de forma activa al Comité de medicamentos de uso humano. Las áreas terapéuticas en las que la AEMPS tiene más presencia son cardiovascular, órganos de los sentidos (fundamentalmente oftalmología) y genitourinario-hormonas sexuales. A esta labor contribuyen con sus conocimientos y su extensa experiencia los técnicos de la propia AEMPS así como profesionales del sistema sanitario español que actúan en calidad de expertos externos aportando su visión clínica y acercando la práctica diaria a la evaluación de medicamentos. Como sucede con otros espacios de decisión europeos, la participación del conjunto de Estados miembro no es homogénea siendo todavía una minoría de países los que lideran la mayoría de las evaluaciones del Comité de medicamentos de uso humano, aunque todos los países toman parte en la opinión final.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

AEMPS;
CHMP;
EMA;

Contribution of the Spanish Agency for Medicines and Healthcare Products to the European Committee for the Evaluation of Medicinal Products for Human Use

Abstract The centralized procedure for registering medicinal products involves a joint assessment by all regulatory agencies of European Union member states, which are coordinated by

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aalonsog.ana@gmail.com (A. Alonso-Gutiérrez).

Medicinal products for human use;
Centralized procedure

the European Medicines Agency. Since its implementation in 1995, the Spanish Agency for Medicines and Healthcare Products (AEMPS) has actively contributed to the committee on medicinal products for human use. The therapeutic areas in which AEMPS has the greatest presence are cardiovascular, sensory organs (mainly ophthalmology) and genitourinary/sexual hormones. The technical staff of AEMPS contributes their expertise and extensive experience to this task, as do the practitioners of the Spanish healthcare system who act as external experts, providing their clinical vision and bringing the daily clinical practice to the evaluation of medicinal products. As with other European decision spaces, the joint participation of the member states is not homogeneous, with a minority of countries still heading the majority of assessments for the committee on medicinal products for human use, although all member countries take part in the final decision.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

Una de las principales funciones de las agencias sanitarias encargadas de la regulación de medicamentos¹ es la toma de decisiones sobre la autorización de comercialización de nuevos fármacos. Para ello se realiza una evaluación cuidadosa de la calidad, eficacia, seguridad del medicamento, y el plan de minimización de riesgos. La evaluación continua del beneficio-riesgo garantiza que solo aquellos medicamentos con un balance favorable dentro de las condiciones de uso recomendadas continúen en el mercado.

En Europa, a diferencia de Estados Unidos², no existe una única agencia de medicamentos sino una red de agencias nacionales de los países de la Unión Europea (UE) que están coordinadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Esta red está compuesta por más de 4 500 expertos que participan en los comités científicos y grupos de trabajo en los que se discuten y alcanzan criterios científicos y técnicos comunes para la evaluación de medicamentos, de forma que se eviten duplicidades innecesarias y se asegure la consistencia en las decisiones. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), al igual que el resto de agencias nacionales de la UE competentes en materia de medicamentos, forma parte de esta red.

Procedimiento centralizado de registro de medicamentos

El procedimiento centralizado se crea formalmente tras la publicación del Reglamento Europeo CEE n.º 2309/93³. Es uno de los procedimientos europeos de autorización de medicamentos⁴ junto con el de reconocimiento mutuo y el descentralizado, que se han ido añadiendo al ya existente procedimiento puramente nacional.

Es un procedimiento complejo que implica la autorización simultánea de medicamentos en todos los países de la UE con las mismas condiciones de uso. Actualmente 28 Estados miembro forman parte de la UE, al haberse incorporado 13 países desde 1995, en sucesivas ampliaciones. El procedimiento centralizado tiene un interés particular debido a que está fundamentalmente destinado a medicamentos innovadores, siendo obligatorio para algunos medicamentos como los de terapias avanzadas, productos biotecnológicos,

medicamentos huérfanos^d, antidiabéticos, anticancerosos, tratamientos para enfermedades neurodegenerativas y para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y desde 2008 para las enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes y enfermedades víricas. Así mismo, es opcional para aquellos medicamentos que puedan suponer una innovación terapéutica o puedan aportar un beneficio a la sociedad o a los pacientes, si se autorizan en el ámbito comunitario y para los genéricos cuyo medicamento de referencia se haya autorizado a través de este procedimiento de registro⁵.

El trabajo de evaluación de medicamentos se realiza en los comités científicos de la EMA, formados por representantes de todas las agencias nacionales de la UE. La EMA coordina el trabajo de estos comités dando apoyo administrativo, legal y regulador. En la actualidad existen siete comités científicos en la EMA (tabla 1). Varios de los comités pueden participar en la evaluación de un determinado medicamento aunque el Comité para la Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) es el responsable de emitir las opiniones científicas sobre todas las cuestiones relativas a la autorización de nuevos medicamentos de uso humano⁶. Es también responsable, entre otras tareas, de la elaboración de guías científicas para establecer los requisitos reguladores acordados dentro de la UE sobre aspectos concretos de calidad, estudios preclínicos y/o clínicos y del asesoramiento científico a las compañías sobre los programas de desarrollo de medicamentos, tareas para las que cuenta con la ayuda de otros comités y grupos de trabajo.

Una vez que una compañía farmacéutica expresa su intención de presentar los datos científicos (contenidos en el dossier de registro) para obtener una autorización de comercialización de un medicamento a través de un procedimiento centralizado, la EMA designa dos miembros del CHMP de distintos países, que actúan como ponente y coponente del CHMP y que lideran la evaluación de dichos datos. Hasta el año 2012 el CHMP era el único comité responsable de la evaluación del beneficio/riesgo de los medicamentos. Desde la entrada en vigor de la nueva legislación sobre

^d Pueden ser designados como huérfanos aquellos medicamentos para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades muy graves o que amenazan la vida y que no afecten a más de 5/10.000 personas en la UE.

Tabla 1 Comités científicos de la Agencia Europea del Medicamento

CAT, Comité para la Evaluación de terapias avanzadas
CHMP, Comité para la Evaluación de Medicamentos de Uso Humano
COMP, Comité para la Evaluación de Medicamentos Huérfanos
CVMP, Comité para la Evaluación de Medicamentos de uso Veterinario
HCMP, Comité para la Evaluación de Medicamentos a base de Plantas
PDCO, Comité para la Evaluación de Medicamentos Pediátricos
PRAC, Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia

farmacovigilancia^{7,8}, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) es responsable de evaluar todos los aspectos relacionados con el manejo de riesgos de los medicamentos así como diseñar y evaluar los estudios de seguridad postautorización. Para ello la EMA nomina también dos ponentes del PRAC, por cada producto presentado a través del procedimiento centralizado, que evaluarán los aspectos relacionados con la farmacovigilancia. El CHMP tendrá en cuenta las recomendaciones resultantes de las discusiones en las reuniones del PRAC antes de emitir su opinión final. Las actuaciones y los datos que describimos de aquí en adelante harán referencia solo a la aportación de la AEMPS en el ámbito del CHMP.

Los dos países ponentes del CHMP serán los encargados de realizar, en el seno de sus agencias nacionales, una evaluación paralela e independiente sobre la calidad, eficacia y seguridad (clínica y preclínica), que debe incluir un balance sobre el beneficio/riesgo del medicamento. Estos informes serán a su vez comentados por el resto de Estados miembros, que contribuyen a la elaboración y discusión de los informes finales. Este esquema de trabajo se repite varias veces a lo largo del procedimiento, ya que del dossier de registro surgen preguntas relativas a diferentes aspectos del medicamento que deberán ser resueltas por la compañía solicitante antes de que finalice el procedimiento. Transcurridos 210 días del inicio del procedimiento, el CHMP deberá emitir una opinión final (positiva o negativa) sobre el medicamento recomendando o no su comercialización. Las opiniones del CHMP se emiten preferiblemente por consenso entre todos los representantes de las agencias nacionales de la UE, pero si este no fuera posible, sería suficiente una mayoría absoluta.

En caso de opinión favorable del CHMP, la Comisión Europea (CE) será la encargada de emitir una decisión sobre el medicamento. Si la opinión del CHMP fuera negativa la compañía farmacéutica puede solicitar al CHMP que vuelva a evaluar los datos presentados antes de que la CE emita su decisión. Tanto si el resultado final de esta reevaluación es una opinión positiva o negativa, la decisión será igualmente emitida por la CE.

La autorización de comercialización permite que el medicamento pueda introducirse en todo el mercado europeo, si bien el laboratorio titular solo está obligado a comercializarlo en un país de la UE en los tres años siguientes, ya que, de no ser así, se revocaría su autorización⁹. En la fase

posterior de comercialización jugarán un papel importante las decisiones de financiación, que son competencia nacional de los Estados miembro de la UE y en el caso de España ajenas a las tareas de la AEMPS. Las decisiones sobre precio y reembolso serán determinantes en el acceso real a los medicamentos en la práctica clínica de cada país y pueden suponer restricciones con respecto a las condiciones de uso autorizadas o incluso la exclusión del medicamento de la financiación. Dado que se trata de una decisión nacional, la accesibilidad a los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado puede ser distinta a lo largo de la UE.

Un tema controvertido es si la EMA proporciona un nivel suficiente de transparencia en sus procedimientos¹⁰. Con respecto al procedimiento centralizado, en la actualidad la EMA publica en su página web un listado con los principios activos bajo evaluación, una nota mensual con las opiniones del CHMP¹¹, la opinión del comité sobre cada medicamento (incluyendo si es el caso, la opinión divergente de los países que quieran manifestarla) y después de la decisión de la CE, un resumen de los informes de evaluación donde se recogen los aspectos generales del procedimiento y la información relativa al medicamento en cuestión¹². Las opiniones negativas del CHMP también se hacen públicas e incluso la retirada de la solicitud de autorización antes de que el CHMP emita una opinión lleva emparejada la publicación de un documento de preguntas y respuestas. Desde enero de 2014, la EMA publica agendas y minutos de las reuniones mensuales de sus comités. La incorporación de los pacientes y profesionales sanitarios a los procedimientos relacionados con el desarrollo y la evaluación de medicamentos, mediante la creación de los grupos *Patients' and Consumers' Working Party* y *Health Care Professional Working Party*, así como su participación en los diferentes comités y grupos de trabajo de la EMA son medidas dirigidas no solo a aumentar la transparencia sino también a facilitar la comprensión de las decisiones reguladoras y mejorar la confianza en el sistema. Todas estas acciones están en concordancia con las realizadas por otras agencias reguladoras como la Federal Drug Administration, aunque este trabajo no pretende establecer una comparación entre ambas instituciones.

Este complejo sistema europeo de evaluación pretende garantizar decisiones consistentes gracias a la existencia de criterios técnicos y científicos comunes dentro de la UE. Estos criterios se acuerdan dentro de los comités científicos, en los que están representadas todas las agencias nacionales, y son aplicables a cualquier procedimiento, incluidos los puramente nacionales. Las opiniones finales sobre los medicamentos evaluados por este procedimiento se toman en el CHMP. Si bien el peso de cada Estado miembro es el mismo dentro del comité a la hora de emitir un voto, la aportación de los diferentes países en la evaluación es variable, como se comentará posteriormente.

Contribución de la AEMPS al procedimiento centralizado de evaluación de medicamentos en el seno del CHMP

Asignaciones como ponente o componente del CHMP

Para que un miembro del CHMP sea elegido ponente o componente de un procedimiento centralizado, este debe

Tabla 2 Participación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en las opiniones del Comité para la Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 5 de las áreas de mayor contribución

	Antineoplásicos e inmunomoduladores n/N (%)	Sistema nervioso n/N (%)	Sistema cardiovascular n/N (%)	Sistema genitourinario y hormonas sexuales n/N (%)	Órganos de los sentidos n/N (%)
1995-2000	2/27 (7)	0/17 (0)	4/8 (50)	1/9 (11)	1/4 (25)
2001-2006	5/31 (16)	7/22 (32)	2/17 (12)	6/12 (50)	5/8 (63)
2007-2013	22/131 (17)	6/79 (8)	11/45 (24)	5/22 (23)	4/7 (57)

n: contribución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; N: opiniones del Comité para la Evaluación de Medicamentos de Uso Humano;

(): porcentaje de la contribución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Tabla 3 Número de asignaciones (ponencias y co-ponencias) de seis Estados miembros de la Unión Europea en el comité para la evaluación de medicamentos de uso humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Reino Unido	5	7	13	14	25	38	20	21	31	28	29
Dinamarca	6	8	11	21	23	21	18	20	24	13	9
Holanda	6	5	11	13	19	20	15	15	24	16	18
Suecia	6	6	11	18	16	25	19	19	24	15	17
España	5	5	10	12	12	19	10	14	18	11	12
Francia	4	8	9	13	10	29	12	16	11	7	7

solicitarlo previamente a la EMA¹³ indicando qué asesores formarán parte de su equipo de evaluación (tanto evaluadores de las agencias como expertos externos). Esta información, junto con otros criterios como el conocimiento y experiencia de la agencia nacional a la que representa ese miembro del CHMP en la indicación o el tipo de medicamento solicitado, será el principal factor a tener en cuenta por la EMA para la elección de los países ponente y coponente del CHMP.

En total, y desde la implantación del procedimiento centralizado en 1995, la AEMPS ha sido designada como ponente o coponente del CHMP de 163 medicamentos (un 8% de las 2021 asignaciones de ponente y coponente). La **tabla 2** muestra la evolución temporal de los 6 países que son designados como ponentes o coponentes con más frecuencia, incluyendo España, entre 2003-2013, periodo del que disponemos de datos comparativos con otro países¹⁴. El número de asignaciones de la AEMPS ha ido creciendo en los últimos 10 años. Llama la atención el incremento entre 2007 y 2008 que afecta a todos los países (con 12-19 asignaciones en el caso de la AEMPS) y que probablemente refleja la irrupción de los medicamentos genéricos autorizados por procedimiento centralizado que ya han cumplido los años de protección de datos y posiblemente también la ampliación del ámbito obligatorio del procedimiento centralizado para medicamentos para combatir infecciones víricas y enfermedades autoinmunes, en vigor desde 2008⁵.

Los datos muestran que entre 2003 y 2013, la AEMPS es una de las seis agencias europeas más activas (con 128 asignaciones) junto con Reino Unido, Suecia, Alemania, Holanda y Francia (**tabla 3**) ya que estos seis países asumieron en ese periodo 997 asignaciones de las 1484 totales (67%)¹⁴. Este dato indica un claro desequilibrio en las asignaciones entre los Estados miembro puesto que más de la mitad de

estas corren a cargo de solo 6 países. Mientras que la evolución temporal es similar para las agencias de Alemania, Holanda, Suecia y España, el Reino Unido ha continuado incrementando su contribución asumiendo alrededor del 19% (29 de 153) del total de las ponencias en 2013. También se aprecia una caída importante en el caso de Francia, cuya agencia de medicamentos se ha visto sometida a importantes cambios estructurales desde 2012. El resto de agencias nacionales participaron en menor medida en la evaluación directa pero contribuyeron también a la opinión final del comité por medio del envío de comentarios, intervenciones orales y su voto.

La AEMPS también ha enviado comentarios escritos a las evaluaciones realizadas por otros ponentes y ha participado en las discusiones del CHMP.

Opiniones del CHMP

Desde 1995 hasta 2013 el CHMP emitió 939 opiniones siendo la AEMPS ponente o coponente en 118 (13%). Se observa una diferencia importante entre el número de asignaciones antes mencionadas y el de opiniones (2021 versus 939, respectivamente) que se explica fundamentalmente por el hecho de que las asignaciones se refieren tanto a ponencias como a coponencias (dos ponentes por medicamento) mientras que las opiniones se refieren a cada medicamento.

Del total de opiniones del CHMP, 888 fueron positivas (95%) y 51 negativas (5%)^e, porcentajes que se mantienen

^e Este dato no incluye las solicitudes que las compañías retiraron antes de que el CHMP emitiera la opinión negativa al no estar disponibles.

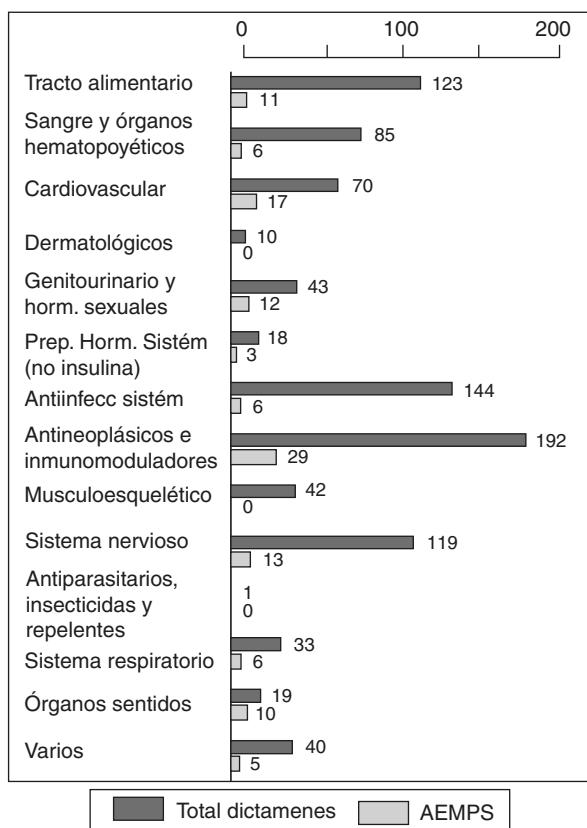


Figura 1 Contribución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) al total de opiniones (como ponente o componente), emitidas por el Comité para la Evaluación de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento en el periodo 1995 a 2013 y según el grupo terapéutico.

a lo largo del periodo de estudio aunque con ligeras fluctuaciones¹⁵. La mayoría de los medicamentos con opinión negativa pertenecieron al grupo de antineoplásicos e inmunomoduladores (18, un 35%), el grupo más relevante desde el punto de vista cuantitativo. Catorce (27%) fueron medicamentos huérfanos. La AEMPS fue ponente o componente en 13 de los medicamentos con opinión negativa, y también la mayoría de estos pertenecieron al grupo de antineoplásicos (5, un 38%). Seis (46%) fueron medicamentos huérfanos.

En cuanto a la distribución por grupo terapéutico, destaca que la AEMPS fue ponente o componente del CHMP en el 53% de las opiniones emitidas en el área de «órganos de los sentidos» (fundamentalmente productos de oftalmología), en el 28% de las del grupo de «sistema genitourinario y hormonas sexuales» y en el 24% de las del área de «cardiovascular» (fig. 1). La tabla 2 muestra las opiniones del CHMP en las cinco áreas terapéuticas en las que la AEMPS ha tenido una mayor contribución (oncología, sistema nervioso, cardiovascular, genitourinario y órganos de los sentidos). Hay una tendencia hacia un incremento de la contribución de la AEMPS en el área de oncología, que es en la que se está haciendo un mayor esfuerzo investigador. Sin embargo, esta tendencia ascendente no se observa en las otras cuatro áreas de interés donde existen fluctuaciones en la

participación relativa de la AEMPS a lo largo del tiempo. Llama la atención la tendencia decreciente que se ha producido en el área de «sistema nervioso» y «aparato genitourinario». En el caso del «aparato genitourinario» hubo un fuerte incremento de la actividad entre 2001 y 2006 que podría estar reflejando la irrupción de solicitudes de medicamentos para la disfunción eréctil y para la vejiga hiperactiva y que se centró en esos años y para los que la AEMPS fue nombrada ponente o componente. No obstante se observa un mantenimiento (o incremento en el caso del aparato cardiovascular) de los números absolutos a partir de 2001 que indican que la participación de la AEMPS en estas áreas se mantiene. Cabe resaltar la contribución de la AEMPS al grupo de «órganos de los sentidos», donde se mantiene como ponente/coponente del CHMP en más del 50% de los medicamentos.

En cuanto a los medicamentos huérfanos¹⁶, de las 85 opiniones del CHMP sobre estos medicamentos, la AEMPS ha sido ponente o componente del CHMP en 17 (20%). Algunos de estos medicamentos han sido particularmente relevantes al tratarse de tratamientos específicos para enfermedades graves y de muy baja prevalencia como la fibrosis quística, la hipertensión pulmonar, la hemoglobinuria paroxística nocturna o la púrpura trombótica idiopática.

Consideraciones finales

Existen importantes diferencias en la contribución de los distintos países de la UE en el ámbito de la autorización de medicamentos. Así, en el caso del CHMP la actividad evaluadora recae en este momento básicamente en 6 agencias nacionales, destacando entre ellas el Reino Unido que asume un elevado porcentaje de las ponencias asignadas en los últimos años.

Los recursos limitados de algunas agencias que forman parte de la red europea impiden que estas participen en las actividades propias de este comité (incluyendo la evaluación de dossieres de registro, cambios en las condiciones de uso, el asesoramiento científico o la elaboración de guías de desarrollo clínico en el caso del CHMP), al tener que dedicar sus recursos a dar respuesta a otros procedimientos de registro que son con diferencia mucho más numerosos (en torno al 90% del total de autorizaciones). Los inconvenientes de esta asimetría son evidentes ya que un exceso de liderazgo de algunos países en el CHMP se podría traducir en la emisión de opiniones influidas, por ejemplo, por la práctica clínica o las necesidades terapéuticas de dichos países. El actual sistema de asignación de ponencias de la EMA da prioridad a la selección de ponentes que aporten un mayor conocimiento y experiencia dentro de la UE. Recientemente (febrero de 2014¹⁷) con el fin de fomentar y hacer posible la máxima participación de todos los países, la EMA ha puesto en marcha una iniciativa que implica la creación de equipos de evaluación multinacionales que actuarán como coponentes del CHMP repartiendo las distintas partes del dossier de registro en función de sus recursos. Esta iniciativa puede ser el punto de partida para un reparto de fuerzas más equilibrado que redunde en una opinión más representativa de todos los estados miembro.

En cuanto a la AEMPS, desde la implantación del procedimiento centralizado en la UE en 1995, la agencia ha

contribuido de forma relevante a la evaluación de medicamentos por procedimiento centralizado a través de su participación en el CHMP. Es destacable su peso relativo en las áreas de órganos de los sentidos, sistema genitourinario y hormonas sexuales, y sistema cardiovascular. Sin embargo, en términos absolutos, la mayor parte del trabajo realizado por la AEMPS en el CHMP se centra en la evaluación de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, área en la que se desarrolla una mayor actividad investigadora, medicamentos pertenecientes al área cardiovascular y al sistema nervioso.

La AEMPS contribuye también a la evaluación de medicamentos de particular interés para los sistemas sanitarios y la sociedad en general como son los medicamentos huérfanos destinados a tratar enfermedades o condiciones raras.

El papel de la AEMPS en la evaluación científica de nuevos medicamentos a nivel comunitario, y en concreto del CHMP, es posible gracias al personal técnico interno de la agencia y a la colaboración de una amplia red de expertos nacionales. La consolidación de esta colaboración es un objetivo prioritario de la AEMPS para los próximos años, lo que sin duda ayudará a reforzar nuestro papel dentro de la UE.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al personal técnico de la AEMPS, responsable fundamental del trabajo de evaluación, así como a los expertos externos que colaboran en la misma.

Bibliografía

1. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOUE 311, 28/11/2004, p. 67-128.
2. S Fletes F F.J., S Kwak F E., S Vanet F J. D 2013. AT A comparison of the United States' FDA approval process and european EMA approval process. JT European Psychiatry, 28 (Supplement 1): 1. C.
3. Reglamento (CEE) n.º 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos. DOUE 214, 24/08/1993, p. 1-21.
4. European Commission [Internet]. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 1-5 [consultado 17 Sep 2014]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
5. Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. DOUE 136, 30/04/2004, p. 1-33.
6. European Medicines Agency [Internet]. Committee for Medicinal Products for Human use rules of procedure [consultado 17 Sep 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_00_0095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a
7. Reglamento (UE) n.º 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) n.º 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada. DOL 348 de 31.12.2010, p. 1-16.
8. Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012, por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE en lo referente a la farmacovigilancia. DO L 299 de 27.10.2012, p. 1-4.
9. European Commission [Internet]. Application of the Sunset Clause in the review of the pharmaceutical legislation to medicinal products authorised before Directives 2004/27/EC and 2004/28/EC and Regulation (EC) no 726/2004 start to apply [consultado 17 Sep 2014]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2005/10_05/sunsetclause_102005_en.pdf
10. Rita Banzi, Vittorio Bertele, Silvio Garattini. EMA's transparency seems to be opaque. *Lancet*. 2014;384:1847.
11. European Medicines Agency [Internet]. Human medicines highlights [consultado 18 Nov 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000331.jsp&mid=WC0b01ac05801c5b1d
12. European Medicines Agency [Internet]. European Public Assessment Reports [consultado 17 Sep 2014]. Disponibles en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
13. European Medicines Agency [Internet]. Procedural Advice on CHMP/CAT/PRAC Rapporteur/CoRapporteur appointment principles, objective criteria and methodology in accordance with Article 62 (1) of Regulation (EC) No 726/2004 [consultado 18 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Memorias anuales de actividades de la AEMPS 1999-2013 [consultado 17 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
15. European Medicines Agency [Internet]. Memorias Anuales de la EMA [consultado 17 Sep 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fnews_and_events%2Flanding%2Fnews_search_landing.page.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&searchkwByEnter=false&isNewQuery=true&keyword=annual+report&committeeSelect=All&month=All&year=All&keywordSearch=Submit
16. Reglamento (CE) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. DOUE 18, 22/01/2000, p. 1-5.
17. European Medicines Agency [Internet]. CHMP meeting highlights, febrero 2014 [consultado 25 Feb 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000378.jsp&mid=WC0b01ac0580028d2a