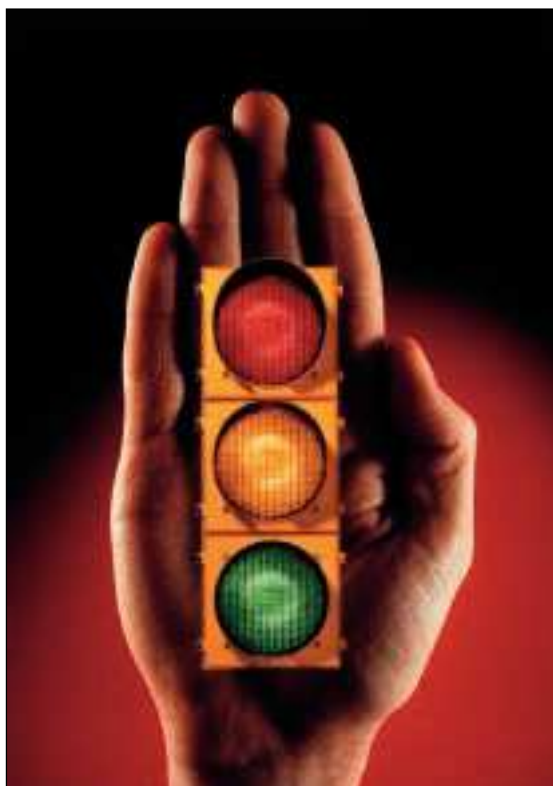


Procedimiento de registro centralizado de medicamentos de uso humano

ELISABET MONTPART^a y M.^a PILAR MARTÍN^b

^aLicenciada en Farmacia. Técnico de Registros.

^bProfesora titular de Legislación y Deontología Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.



En los países de la Unión Europea, la autorización de comercialización de un medicamento tiene que seguir unos procedimientos perfectamente establecidos. En el presente trabajo se aborda una de las dos vías actualmente existentes en el ámbito comunitario europeo para la obtención de una autorización sanitaria que permita comercializar un nuevo medicamento de uso humano en Europa: el procedimiento de registro centralizado.

Para obtener una autorización sanitaria de comercialización en la Unión Europea, una compañía farmacéutica puede seguir uno de los dos procedimientos de registro europeos existentes en la actualidad:

- Procedimiento de registro centralizado.
- Procedimiento de registro de mutuo reconocimiento.

El procedimiento de registro centralizado es obligatorio en el caso de los medicamentos derivados de biotecnología, y se puede aplicar para otros medicamentos considerados muy innovadores. La autorización sanitaria de comercialización la concede la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA, del inglés European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) y es válida en todos los países de la Unión Europea.

El procedimiento de registro descentralizado o de mutuo reconocimiento es útil para medicamentos convencionales cuando la compañía farmacéutica pretende comercializarlos en varios países europeos. La autorización sanitaria la concede cada una de las agencias nacionales de los diferentes países, que actúan reconociendo una primera autorización concedida por alguna de ellas.

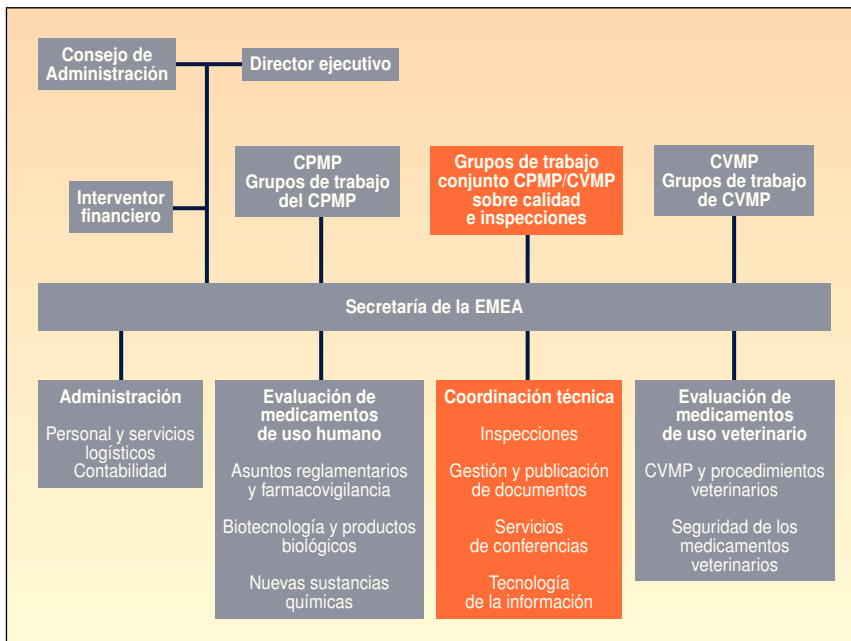


Fig. 1. Organigrama de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.

Para medicamentos que se pretendan comercializar en un único Estado miembro de la Comunidad queda vigente el procedimiento de registro nacional, estudiado para España en un artículo anterior. Recordemos que en este tipo de procedimiento se solicita la autorización sanitaria en el Estado miembro en el que se pretende comercializar el nuevo medicamento y la autorización concedida sólo es válida en ese único Estado miembro.

Procedimiento de registro centralizado

El procedimiento centralizado está actualmente regulado por el Reglamento del Consejo 2.309/93/CEE. Este procedimiento se caracteriza porque la compañía farmacéutica realiza una única solicitud para que se le conceda la autorización de comercialización en todos los países que forman la Unión Europea; hay un único procedimiento de evaluación del expediente de registro del nuevo medicamento por la EMEA, quien concede una única autorización que permite un acceso directo del medicamento a todo mercado europeo.

El mencionado reglamento establece que el procedimiento de registro centralizado es obligatorio para aquellos medicamentos obte-

nidos por uno de los siguientes procesos biotecnológicos y que se relacionan en la parte A de su anexo:

- Tecnología del ADN recombinante.
- Expresión controlada en los genes que codifican las proteínas biológicamente activas en procariontas y eucariotas, incluidas las células de mamífero transformadas.

La EMEA actúa como un organismo descentralizado que coordina los recursos científicos de las distintas agencias reguladoras nacionales de los Estados miembros de la Unión Europea

- Métodos basados en híbridos y anticuerpos monoclonales.
- Medicamentos veterinarios, incluidos los no obtenidos por biotecnología, empleados principalmente como potenciadores para fomentar el crecimiento o aumentar el rendimiento de los animales tratados.

Además, establece que el procedimiento de registro centralizado es opcional para aquellos medicamentos considerados novedosos por una de las siguientes características y que se relacionan en la parte B de su anexo (tabla 1).

EMEA

En el mismo Reglamento 2.309/93/CEE del Consejo, de 22 de julio, además de establecer el procedimiento de registro centralizado, crea la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.

La EMEA está situada entre la ciudad de Londres y su aeropuerto, y ocupa un área de más de 7.000 m². Fue concebida como organismo principal de coordinación de todo el procedimiento europeo, y contribuye a mejorar la salud humana y animal permitiendo un acceso rápido de medicamentos muy novedosos al mercado comunitario y garantizando a su vez máxima calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

La EMEA actúa como un organismo descentralizado que coordina los recursos científicos de las distintas agencias reguladoras nacionales de los Estados miembros de la Unión Europea. Este hecho le permite:

- Poder ejercer una evaluación de los medicamentos de muy alta calidad, de forma que los medicamentos que salen al mercado comunitario cumplan estrictos criterios de calidad, seguridad y eficacia.
- Poder informar de forma muy útil a los usuarios y profesionales sanitarios de toda la Unión Europea.
- Poder asesorar muy eficazmente en investigación y desarrollo de medicamentos a compañías farmacéuticas, organismos reguladores de los Estados miembros o Instituciones Europeas.

Estructura y funciones

La EMEA desarrolla sus funciones a través de una estructura formada por una secretaria, un director ejecutivo, un consejo de administración y dos comités de medicamentos: Comité de Especialidades Farmacéuticas

(CPMP) y Comité de Medicamentos Veterinarios (CVMP), ambos apoyados por grupos de trabajo y grupos de expertos (fig. 1).

La secretaria se encarga de dar asistencia técnica a los dos comités además de asegurar la coordinación de sus trabajos.

El director ejecutivo es el representante legal de la Agencia. Entre sus funciones destacan la administración de la Agencia, el soporte técnico a los dos comités científicos y la coordinación entre ambos, el garantizar el cumplimiento de los plazos de los dictámenes, la ejecución del presupuesto de la Agencia y todos los asuntos de personal.

El Consejo de Administración de la EMEA está formado por dos representantes de cada Estado miembro, dos representantes de la Comisión y dos representantes designados por el Parlamento Europeo. Cada año aprueban el informe general de las actividades de la Agencia para el año anterior y su programa de trabajo para el año siguiente, y se encargan de los temas relativos a las finanzas de la Agencia.

En materia propiamente de registro de medicamentos de uso humano y veterinario, son los comités los que realizan la evaluación científica del expediente de registro. El expediente de registro de medicamentos nuevos destinados a uso humano es estudiado por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP), así como para medicamentos nuevos destinados a un uso veterinario es el Comité de Medicamentos Veterinarios (CVMP) quien lo estudia.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) está formado por un presidente y dos representantes de cada Estado miembro de la Unión Europea elegidos por 3 años, en función de su experiencia en evaluación de medicamentos de uso humano. Desarrolla básicamente funciones de:

- Coordinación de la evaluación científica de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano evaluados por procedimientos comunitarios y preparación de los dictámenes de la Agencia.

Tabla 1. Anexos al Reglamento del Consejo 2.309/93/CEE

Parte A del anexo

- Tecnología del ADN recombinante
- Expresión controlada en los genes que codifican las proteínas biológicamente activas en procariontes y eucariontes, incluidas las células de mamífero transformadas
- Métodos basados en hibridomas y anticuerpos monoclonales.
- Medicamentos veterinarios, incluidos los no obtenidos por biotecnología, empleados principalmente como potenciadores para fomentar el crecimiento o aumentar el rendimiento de los animales tratados

Parte B del anexo

- Medicamentos obtenidos por otros procedimientos biotecnológicos que, en opinión de la Agencia, constituyan una innovación importante
- Medicamentos cuyo modo de administración constituya, en opinión de la Agencia, una innovación importante.
- Medicamentos para una indicación totalmente nueva que, en opinión de la Agencia, presente un interés importante en el plano terapéutico
- Medicamentos basados en radioisótopos que, en opinión de la Agencia, presenten un interés importante en el plano terapéutico
- Medicamentos nuevos obtenidos a partir de sangre o plasma humanos
- Medicamentos cuya fabricación se base en procedimientos que, en opinión de la Agencia, supongan un avance técnico importante, como, por ejemplo, la electroforesis bidimensional en microgravedad
- Medicamentos de uso humano que contengan una sustancia activa nueva que, en la fecha de entrada en vigor del Reglamento, no esté autorizada por ningún Estado miembro en ningún medicamento de uso humano
- Medicamentos veterinarios para animales de abasto que contengan una sustancia activa nueva que, en la fecha de entrada en vigor del Reglamento, no esté autorizada por ningún Estado miembro para el empleo en animales de abasto

- Coordinación de la farmacovigilancia de los medicamentos autorizados en la comunidad.

- Asesoramiento a pacientes y profesionales sanitarios para garantizar un uso racional del medicamento.

- Asesoramiento científico a las compañías farmacéuticas durante el desarrollo de un medicamento nuevo para demostrar la calidad, seguridad y eficacia.

El Comité de Medicamentos Veterinarios está formado por un Presidente y dos representantes de cada Estado miembro de la Unión Europea elegidos por 3 años, en función de su experiencia en evaluación de medicamentos de uso veterinario. Desarrolla básicamente funciones de:

- Coordinación de la evaluación científica de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso veterinario evaluados por procedimientos comunitario y preparación de los dictámenes de la Agencia.

- Asesoramiento a las compañías farmacéuticas sobre los niveles

máximos de residuos de medicamentos veterinarios que pueden aceptarse en alimentos de origen animal.

Los grupos de trabajo y los grupos de expertos están formados por miembros cualificados con experiencia probada en la evaluación de medicamentos, que han sido propuestos por los distintos Estados miembros para poder participar en uno de los grupos. Los grupos se encargan de tratar temas más específicos; a modo de ejemplo, podemos citar el Grupo de Biotecnología, el Grupo de Eficacia, Grupo de Seguridad, Grupo de Calidad y Grupo de Farmacovigilancia, entre otros.

Destacar que desde la EMEA se ha anunciado una inminente reestructuración organizativa que se está llevando a cabo desde principios de este mismo año.

Etapas del procedimiento

El procedimiento de registro centralizado, desde la solicitud por parte de una compañía farmacéuti-

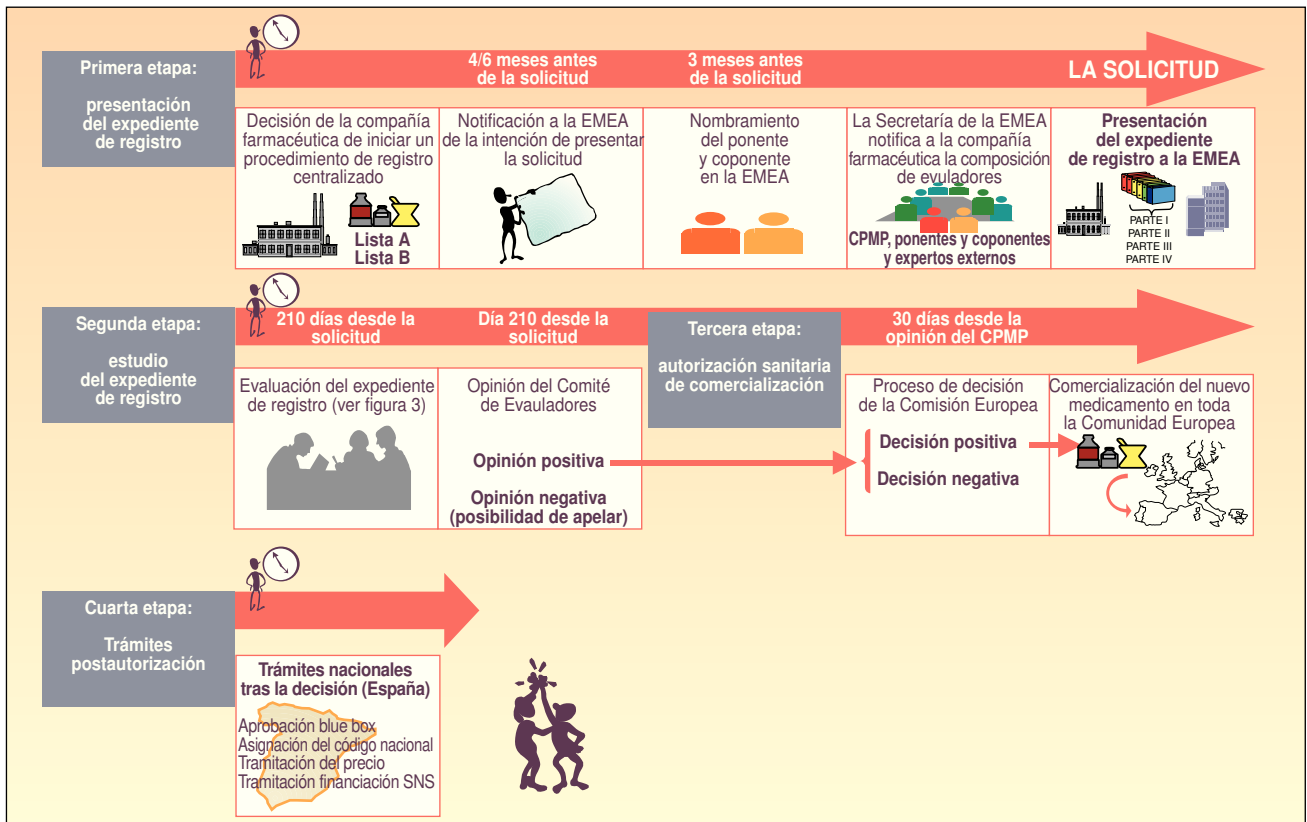


Fig. 2. Etapas del procedimiento de registro centralizado.

ca hasta la obtención de la autorización, y, en caso de proceder, la fijación de precios y la financiación por el Sistema Nacional de la Salud, puede subdividirse en cuatro etapas (fig. 2):

- Primera etapa: presentación del expediente de registro.
- Segunda etapa: estudio del expediente de registro.
- Tercera etapa: autorización sanitaria de comercialización.
- Cuarta etapa: trámites postautorización.

Presentación del expediente de registro

Con carácter previo al inicio de un procedimiento de registro centralizado, la EMEA ofrece a la compañía farmacéutica la posibilidad de celebrar una reunión entre ambas partes, con el fin de presentar una propuesta de solicitud y discutir aspectos sobre el funcionamiento del procedimiento. Esta reunión, llamada pre-submission meeting, se considera muy beneficiosa, sobre todo si la compañía farmacéutica no tiene experiencia previa.

Para iniciar un procedimiento de registro centralizado, la compañía farmacéutica debe presentar a la EMEA una solicitud de autorización, el expediente de registro del nuevo medicamento y un comprobante de pago de tasas.

Entre 4 y 6 meses antes, la compañía farmacéutica debe presentar una notificación de su intención de presentar una solicitud de comercialización del nuevo medicamento a la EMEA, así como una propuesta de fecha de presentación. En esta notificación se hace constar entre otros datos de interés, una justificación en la elección del procedimiento de registro centralizado. En concreto, para medicamentos incluidos en la parte B del anexo al reglamento 2.309/93 del Consejo, la Agencia debe autorizar el uso del procedimiento de registro centralizado frente al procedimiento de registro de mutuo reconocimiento, atendiendo a la innovación que vaya a aportar el nuevo medicamento a los pacientes de la Unión Europea.

Como figuras clave que intervendrán en el procedimiento de registro centralizado están el

ponente y el coponente. Ambos son miembros del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) y son elegidos por éste Comité aproximadamente 3 meses antes de la presentación de la solicitud. Su elección se basa en un repartimiento equitativo de todos los miembros que forman el CPMP para intervenir como ponente y coponente en los procedimientos de registro centralizado que se vayan sucediendo, así como en las preferencias que explícitamente manifieste la compañía farmacéutica. Otra figura es el project manager, un miembro de la EMEA cuya función es la de actuar como nexo de unión entre la misma EMEA, el ponente, el coponente y la compañía farmacéutica.

La solicitud de autorización se realiza mediante un formulario estándar establecido por la Comunidad Europea. En ella se hacen constar los datos del nuevo medicamento y el tipo de autorización que se solicita. La solicitud de autorización la firman el solicitante y el director técnico de la compañía, que es quien se responsabi-

liza de la autenticidad de toda la documentación.

La presentación de la solicitud a la Agencia se realiza en una fecha acordada entre el solicitante y la misma EMEA, a fin de establecer un calendario para el procedimiento óptimo para ambas partes.

El expediente de registro consiste en un dossier completo de información del nuevo medicamento, estructurado en cuatro apartados siguiendo el formato indicado por la Unión Europea:

- Primera parte: resumen del expediente.
- Segunda parte: documentación química farmacéutica y biológica.
- Tercera parte: documentación toxicológica y farmacológica.
- Cuarta parte: documentación clínica.

La EMEA requiere una copia completa del dossier y dos copias de la primera parte. Además, la compañía farmacéutica debe aportar una muestra de la presentación del medicamento llamada *mock-up*.

El comprobante de pago de las tasas es un documento imprescindible para que se inicie el procedimiento.

En la Agencia se realiza la validación de la documentación, que consiste en una comprobación general de que se encuentra toda la documentación exigida. En caso de faltar alguna parte de la documentación, la Agencia concede un plazo determinado para completarla. De ser correcta, la EMEA informa por escrito y solicita a la compañía farmacéutica las copias para los distintos miembros del CPMP que las requieran, y adjuntará el calendario para el procedimiento adoptado. Una vez validada la documentación, se asigna un número de identificación al expediente y puede iniciarse la evaluación del expediente de registro.

Estudio del expediente de registro
El procedimiento de evaluación del expediente de registro se centra en tres aspectos fundamentales:

- Garantizar la calidad del medicamento y de las materias primas utilizadas para producirlo,

comprobando que cumplen los criterios de calidad establecidos, que son controlados adecuadamente y que el fabricante está en óptimas condiciones tecnológicas para su producción.

- Garantizar la seguridad del medicamento para que no dé lugar a efectos adversos desproporcionados al beneficio que produce.

– Garantizar la eficacia del medicamento para que resulte terapéuticamente eficaz en las indicaciones propuesta por la compañía farmacéutica.

La presentación de la solicitud a la Agencia se realiza en una fecha acordada entre el solicitante y la misma EMEA, a fin de establecer un calendario para el procedimiento óptimo para ambas partes

De considerarse necesario, el Comité puede solicitar a un laboratorio estatal que someta la especialidad farmacéutica, sus materias primas, los productos intermedios u otros componentes a comprobaciones analíticas. También puede solicitar a la compañía farmacéutica que se someta a una inspección de las instalaciones donde fabricará el nuevo medicamento.

La EMEA debe asegurar que en un plazo máximo de 210 días el CPMP haya dado su opinión (fig. 3). Como puntos clave en estos días de evaluación de un medicamento destinado a uso humano cabe destacar los siguientes:

- Informe de evaluación preliminar. Sobre la información contenida en el dossier de registro presentado por la compañía farmacéutica, el ponente y coponente elaboran un informe de evaluación preliminar, sobre el cual el resto de miembros del CPMP realizarán sus comentarios.

– Lista de cuestiones. Del informe de evaluación preliminar y los comentarios del CPMP, el ponente y coponente elaboran una lista de cuestiones para la compañía farmacéutica junto con un resumen de las primeras conclusiones. La compañía farmacéutica dispone de no más de 6 meses para responder a la lista de cuestiones.

– Exposición oral. La exposición oral es la oportunidad de que dispone la compañía farmacéutica para explicar aspectos del dossier que hayan podido no quedar claros por los miembros evaluadores del CPMP. Se puede celebrar a petición tanto del CPMP como de la compañía farmacéutica, y se concede un tiempo para que la compañía pueda prepararse la sesión.

– Opinión del CPMP. El ponente y coponente elaboran un informe de evaluación final y una ficha técnica final. Con estas últimas valoraciones de ponente y coponente, las respuestas a la lista de preguntas y la exposición oral, el CPMP emiten antes de 210 días su opinión, que puede resultar en opinión positiva u opinión negativa.

En caso de una opinión positiva del CPMP, la EMEA transmite antes de 30 días la opinión en todos los idiomas oficiales de la Unión Europea a la Comisión Europea para la adopción de la decisión. La opinión se acompaña de la ficha técnica, las posibles condiciones que se impongan en el uso del medicamento, texto para el etiquetado y el prospecto propuestos por la compañía, y el informe de evaluación. El informe de evaluación del Comité con excepción de los aspectos considerados confidenciales de la compañía farmacéutica se hace público, y es conocido como EPAR (del inglés *European Public Assessment Report*).

En el caso de una opinión negativa del CPMP, la EMEA debe informar a la compañía farmacéutica, quien dispone de 15 días para comunicar a la EMEA su intención de apelar. En 60 días desde la recepción de la opinión, la compañía farmacéutica debe apelar, y en 60 días más, el CPMP debe considerar si la opinión debe ser revisada.

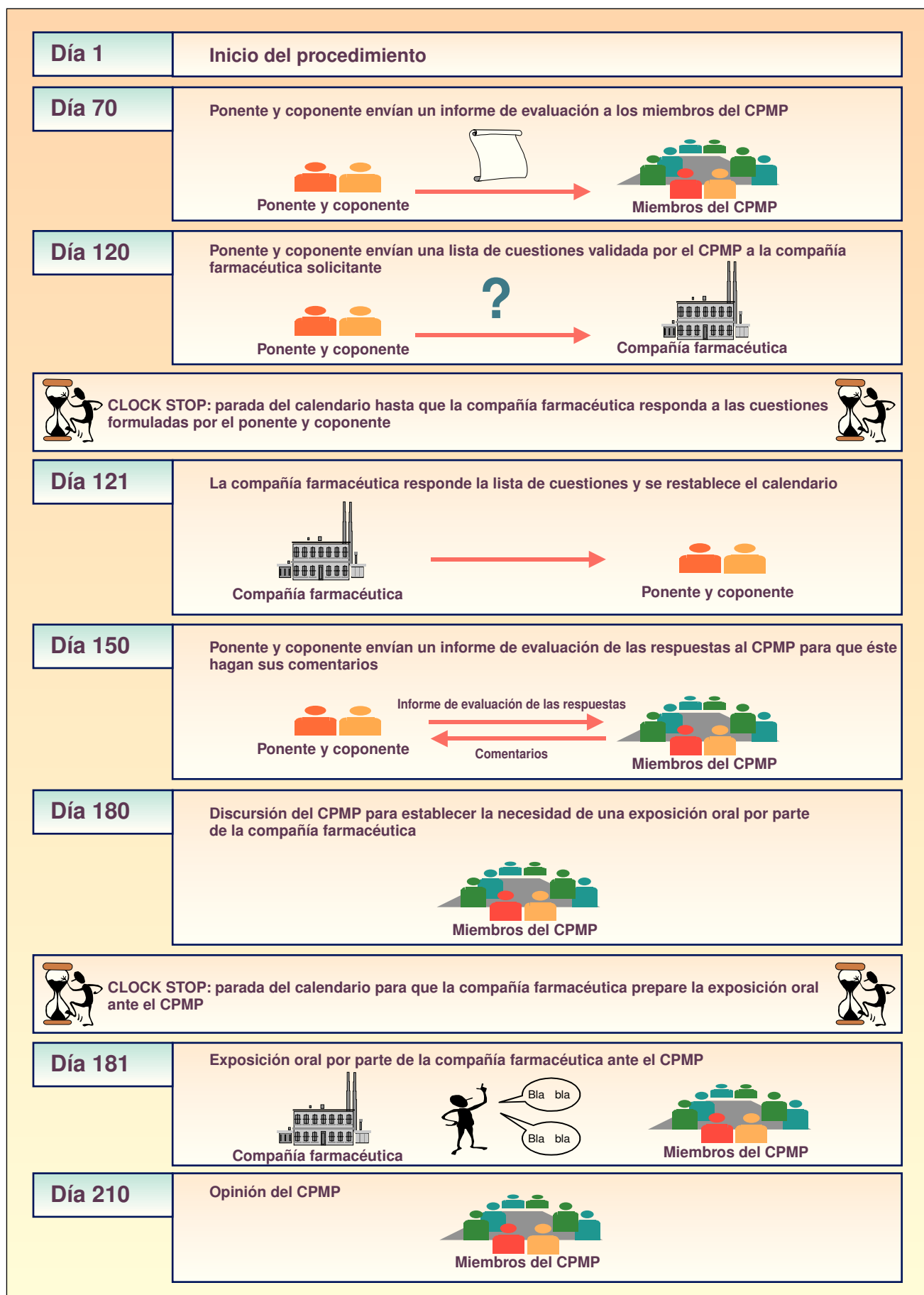


Fig. 3. Calendario para la evaluación de una solicitud por procedimiento de registro centralizado.

Autorización sanitaria de comercialización

En la Comisión Europea se realiza la validación de la documentación, que consiste en una comprobación general de que se encuentra toda la documentación exigida. En un plazo de 30 días desde la recepción de la opinión favorable por parte del Comité, la Comisión Europea elabora un borrador de decisión de conceder o denegar la autorización de comercialización del nuevo medicamento. Sólo en casos excepcionales una decisión puede diferir de la opinión del Comité de la EMEA.

La Comisión Europea envía el borrador de decisión a los Estados miembros, a la compañía farmacéutica y al Comité permanente, que es el Comité que regula el sector farmacéutico. Si la opinión del Comité permanente es favorable, la Comisión procede a adoptar la decisión en un plazo de 30 días.

Las especialidades farmacéuticas autorizadas se publican trimestralmente en el Diario de la Comunidades Europeas (DOCE) y se inscriben en el Registro Comunitario. Desde el momento de concesión de la autorización sanitaria de comercialización, el expediente de registro debe mantenerse actualizado respecto a los datos contenidos en la autorización. Toda modificación tecnológica en la fabricación y variaciones en los métodos de control de la especialidad farmacéutica deben ser de nuevo autorizados por la EMEA. A su vez, las autorizaciones sanitarias tienen una validez temporal de 5 años. Transcurrido este período de tiempo, se debe revalidar la autorización. La revalidación consiste en una evaluación del expediente de registro actualizado con las modificaciones que se hayan producido en el transcurso de los años junto con datos referentes a farmacovigilancia para conseguir un mejor uso del medicamento.

Así, el procedimiento de registro centralizado para un nuevo medicamento supone una única solicitud, una única evaluación del expediente de registro y una única autorización de comercialización accediendo directamente a todos los Estados miembros que forman

parte de la Unión Europea, llevando a un único conjunto de información a los pacientes. Esto quiere decir que el texto tanto del etiquetado como del prospecto para el paciente vienen establecidos por la decisión de la Comisión, y los Estados miembros deben respetarlo. A pesar de ello, se permite a los Estados miembros que decidan sobre el formato del etiquetado para que sea posible indicar cierta información específica de cada país como el precio del medicamento, en su caso, las condiciones de reembolso de la seguridad social, las condiciones de prescripción-dispensación y la identificación. Toda esta información específica debe reducirse en un área del cartón del medicamento, llamada blue box. En concreto, la información a incluir en la blue box para España es la siguiente:

- El precio: PVP y PVP_{IVA}.
- Condiciones de financiación: cupón precinto.
- Condiciones de prescripción-dispensación.
- Identificación: código nacional y código de barras.

El procedimiento de registro centralizado para un nuevo medicamento supone una única solicitud, una única evaluación del expediente de registro y una única autorización de comercialización

Trámites postautorización

En España, tras la obtención de la autorización comunitaria de comercialización quedan aún varios trámites hasta la puesta al mercado del nuevo medicamento al territorio nacional:

- La Agencia Española del Medicamento (AEM) debe aprobar el embalaje (Blue box) y debe con-

ceder el código nacional a la nueva especialidad farmacéutica.

- La compañía farmacéutica debe negociar el precio con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFyPS).

- Si procede, la compañía farmacéutica debe tramitar la financiación por el Sistema Nacional de la Salud (SNS).

Cabe mencionar que en determinados medicamentos considerados especiales por alguna de sus características, el procedimiento de registro anteriormente descrito presenta algunas pequeñas modificaciones, que se tratarán específicamente en otros artículos.

Desde la concesión de la autorización sanitaria de comercialización, es obligación de la compañía farmacéutica mantener el expediente de registro actualizado respecto a los datos en ella contenidos. Toda modificación tecnológica en la fabricación y variaciones en los métodos de control de la especialidad farmacéutica deben ser de nuevo autorizados por la EMEA. A su vez, las autorizaciones sanitarias tienen una validez temporal de 5 años. Transcurridos los 5 años, se debe revalidar la autorización. La revalidación consiste en una evaluación del expediente de registro actualizado con las modificaciones que se hayan producido en el transcurso de los años junto con datos referentes a farmacovigilancia para conseguir un mejor uso del medicamento. □

Bibliografía general

European Commission. The rules governing medicinal products in the European Union Notice to applicants. Medicinal products for human use. Procedures for marketing authorisation. Vol. 2A. Cap. 4. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1998 (rev. 2001).

Reglamento 2.309/93 del Consejo, de 22 de julio, 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 (DOCE L214, de 24 de agosto de 1993).