



LOS RETOS DEL ACCESO AL MERCADO (I): EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Los retos del acceso al mercado (I): el registro de medicamentos

Cuando un laboratorio farmacéutico demuestra en un ensayo clínico la seguridad y eficacia de un nuevo medicamento, comienza un complejo proceso para que finalmente dicho medicamento esté disponible en el mercado. En este número, describimos el proceso de registro del medicamento, la principal barrera de acceso al mercado que la empresa debe afrontar con una sólida preparación, y que lleva aparejados elevados costes y plazos largos. Por su extensión y complejidad, otros aspectos del acceso al mercado serán tratados en los próximos números del ‘Boletín de Transferencia’.

El largo camino desde la clínica al mercado

La comercialización de fármacos está altamente regulada, con múltiples controles en diferentes niveles administrativos, cuyo objetivo prioritario es garantizar la seguridad del paciente. En los años 70, se iniciaron profundas reformas en los sistemas de evaluación para reforzar la seguridad de los fármacos que llegan al mercado, motivadas por los daños a la salud humana causados por la toxicidad de algunos fármacos –como la talidomida, causante de anomalías congénitas. En este proceso de acceso al mercado, el registro constituye la principal barrera de entrada (Ilustración 1).

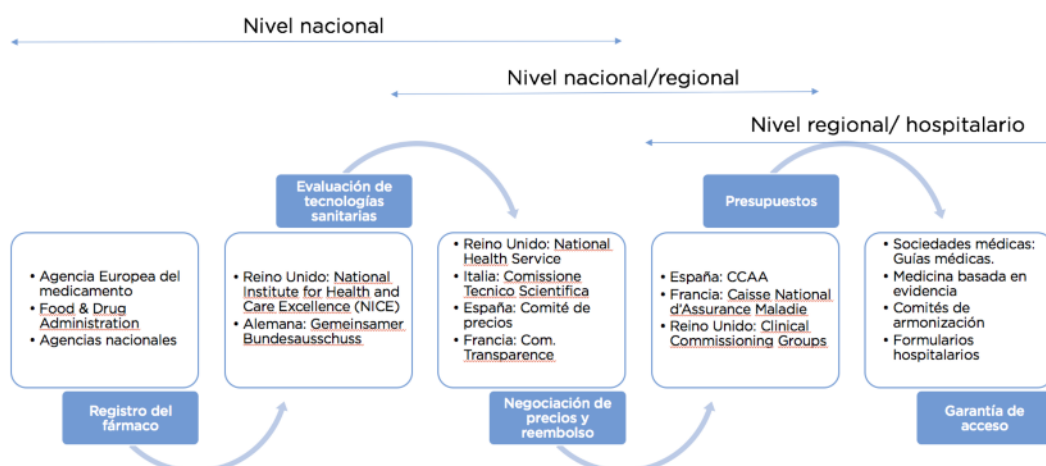


Ilustración 1. Etapas en el camino de acceso de un medicamento al mercado. Fuente: Elaboración propia.

El registro sucede a un riguroso proceso de evaluación que incluye la inspección de las plantas de producción, los sistemas de control de calidad y, por supuesto, una exhaustiva evaluación de la evidencia científica que asegure que los productos farmacéuticos cumplen con criterios de seguridad, eficacia y calidad. En

La Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) ha desarrollado guías que han contribuido a armonizar los requisitos de registro en diferentes países.

la solicitud de registro, el fabricante debe aportar toda la información disponible sobre estudios preclínicos (*in vitro* o en modelos animales de la enfermedad) y clínicos (en humanos) y la documentación sobre los métodos de fabricación y los controles de calidad que garantizan la identidad, fuerza, calidad y pureza del fármaco.

La Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH), que integra a las agencias nacionales de EEUU, Japón y Europa y las asociaciones de laboratorios farmacéuticos de esos territorios, ha desarrollado guías que han contribuido a armonizar los requisitos de registro en diferentes países. En particular, la guía ICH-M4 ha estandarizado la documentación que deben presentar los laboratorios con un Documento Técnico Común (CTD) (Ilustración 2).

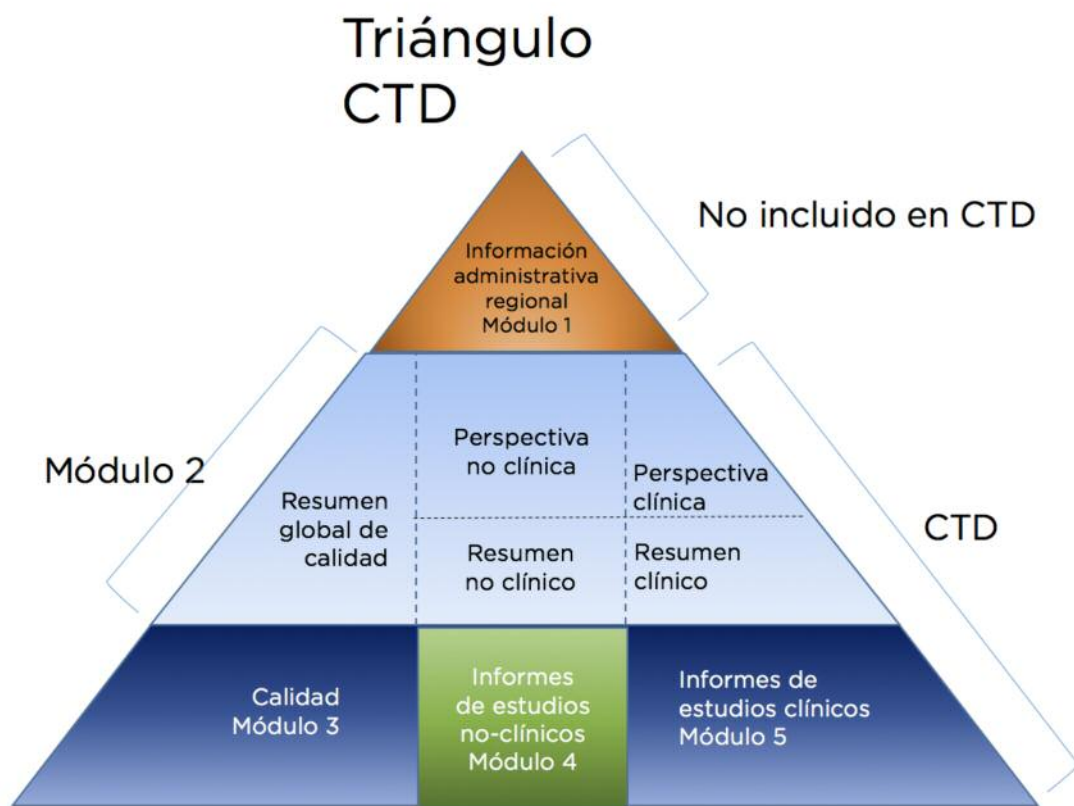


Ilustración 2. El triángulo CTD. El Documento Técnico Común está organizado en cinco módulos. El módulo 1 es específico de cada área geográfica y los módulos 2, 3, 4 y 5 son comunes a todas las áreas geográficas. Fuente: Guía ICH-M4.

Vías de registro en la Unión Europea

En la Unión Europea, el reglamento (EC) 726/2004 estableció un **procedimiento centralizado de registro a través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)**. Dicho procedimiento centralizado es obligatorio para fármacos que tratan la infección por VIH, el cáncer, la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades autoinmunes u otras disfunciones inmunes y las enfermedades virales, así como para los medicamentos biológicos, los medicamentos huérfanos y las terapias avanzadas.¹ Éste es opcional para los medicamentos que contienen un principio activo con indicaciones distintas de las anteriormente mencionadas, mientras que los medicamentos genéricos² o las especialidades OTC (medicamentos de venta directa al público, que pueden ser objeto de publicidad y no necesitan prescripción facultativa) deberán recurrir necesariamente a un procedimiento descentralizado. La evaluación de los fármacos es competencia del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA, salvo los medicamentos huérfanos que son evaluados por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP, por sus siglas en inglés). La designación de medicamento huérfano se puede otorgar a aquéllos que tratan una enfermedad sin alternativa terapéutica y escasa prevalencia (menos de 5 afectados por 10.000 habitantes en la UE), accediendo a una reducción de tasas y exclusividad en el mercado. Existe también un Comité de Medicamentos a Base de Plantas (HMPC) responsable de recopilar y evaluar datos científicos sobre sustancias, preparados y combinaciones de hierbas medicinales. El HMPC establece un sistema simplificado de registro para los medicamentos a base de plantas apoyando la armonización del mercado europeo en un área donde el marco normativo de los diferentes países es muy diverso.

Desde que la EMA valida la solicitud de registro hasta la aprobación del informe vinculante que permite, si es positivo, la comercialización en toda la UE, el proceso dura 277 días aunque la normativa contempla la posibilidad de hasta un mes adicional.

Una vez autorizada la comercialización a nivel europeo, la compañía debe contactar a la agencia nacional de cada uno de los estados en los que se va a comercializar el medicamento para cumplir con los requisitos específicos.³ El medicamento debe comercializarse en un plazo máximo de tres años o la autorización será anulada.

La EMA puede imponer, o el solicitante puede ofrecer, la realización de un estudio de seguridad post autorización (PASS, por sus siglas en inglés). Se trata de un estudio realizado para obtener información adicional sobre la seguridad del me-

¹ Las terapias avanzadas incluyen terapias génicas, terapias celulares somáticas y la ingeniería de tejidos.

² Un medicamento genérico es todo aquel que presenta la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que un medicamento original y que ha demostrado bioequivalencia con dicho medicamento.

³ En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Esta fase consiste en: notificación a la AEMPS de datos administrativos con opinión positiva, solicitud del Código Nacional, validación de la Blue Box (espacio del cartonaje reservado para incluir la información exclusiva de cada estado, como por ejemplo código de barras, código nacional, símbolos, siglas y leyendas), y la comunicación de la AEMPS al Ministerio de Sanidad. Esto permite iniciar el procedimiento de establecimiento de precio y sistema de financiación.

dicamento o medir la eficacia de las medidas de gestión de riesgo. El Comité de Evaluación de Riesgo de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) tiene la responsabilidad de evaluar los protocolos de los PASS impuestos por la EMA y los resultados obtenidos.

En principio, **el procedimiento centralizado parece ventajoso pero es muy exigente y mucho más costoso** ya que incluye las tasas de la EMA y tasas nacionales. Las tasas para el registro de cada forma farmacéutica, presentación y potencia ascienden a 278.000 euros, con descuentos aplicables a las PYMES.⁴ Además, la compañía no elige a la agencia evaluadora y el rechazo de la EMA supondría el cierre definitivo para todo el mercado de la UE.

En los casos en los que existe la posibilidad y dependiendo de la ambición comercial o de los recursos de la compañía, puede resultar más ventajoso recurrir a uno de los procedimientos descentralizados que presentan una vía de entrada para compañías pequeñas (ver Cuadro 1). **Los procedimientos no centralizados permiten al solicitante decidir qué estado de referencia evaluará la solicitud y además, la negativa de un estado solo cierra el acceso a ese mercado pero no a los demás.** Sin embargo, **suponen una menor certidumbre de plazos, exponerse a criterios de evaluación heterogéneos y afrontar el pago de tasas nacionales** fijadas por cada agencia en función del tipo de gestión y del volumen de trabajo.

- Procedimiento de reconocimiento mutuo establecido para la concesión de una autorización de comercialización en más de un estado miembro de un medicamento ya autorizado en alguno de los estados miembros antes de la introducción de la actual normativa europea. El procedimiento dura unos 150 días si hay consenso. Si no, es necesario acudir a un arbitraje por el Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado para medicamentos de uso humano (CMDh) de la EMA.
- Procedimiento descentralizado permite que un medicamento sea reconocido simultáneamente en varios estados miembros donde se presenta la solicitud (Estados Miembros Concernidos) y decidiendo el solicitante cuál actuará como Estado Miembro de Referencia. Al final del proceso, coordinado por el CMDh, todas las agencias emiten una autorización idéntica y válida para su territorio de competencia. Si hay consenso entre los Estados Miembros Concernidos se pasa directamente a la Fase Nacional. Si no, los desacuerdos serán sometidos al CMDh. La duración total oscila entre 180 y 300 días.
- Procedimiento nacional: es válido para fármacos cuya comercialización se limitará a un único país y tiene una duración estimada entre 220 y 245 días.

Cuadro 1. Procedimientos no centralizados de registro en la UE. Fuente: Elaboración propia.

Vías de registro en Estados Unidos

El proceso de revisión regulatoria de EEUU es responsabilidad de la Food and Drug Administration (FDA)- del Center for Drug Evaluation and Research (CDER) o del Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) en el caso de los fármacos biológicos.⁵

⁴ En cambio el registro en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios AEMPS de un nuevo medicamento asciende a 20.734,46 euros (8.434,22 euros para un medicamento genérico).

⁵ La FDA define como biológicos aquellos medicamentos obtenidos de fuentes naturales (humanas, animales o de microorganismos), tales como vacunas, sangre y sus derivados, extractos alérgicos, células y tejidos humanos para trasplante, terapias génicas, terapias celulares, etc..

Según la ley, el proceso debe ser inferior a 12 meses y se puede reducir a seis para fármacos que supongan una mejora sustancial respecto al tratamiento estándar. **Algunas aprobaciones pueden estar condicionadas a estudios clínicos adicionales durante la comercialización** para estudiar los riesgos y beneficios del nuevo fármaco en una población diferente o someterla a vigilancia especial en una población de riesgo o poblaciones pediátricas y estudiar efectos a largo plazo o ajustes de dosis. Asimismo, existe un procedimiento abreviado aplicable a genéricos.

Las tasas que cobra la FDA por el registro de un nuevo fármaco son las más elevadas del mundo pues ascienden a 2.038.100 dólares. Para fármacos genéricos o biosimilares se reduce hasta 1.016.050 dólares. Los fármacos con designación “huérfana”, indicados exclusivamente para el tratamiento de una enfermedad rara que afecte a menos de 200.000 personas en EEUU, están exentos de tasas.

El proceso de registro en Japón

La autoridad regulatoria japonesa es el Departamento de Seguridad Farmacéutica y Alimentaria (PMDA), dependiente del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, que toma la decisión de aprobar la comercialización de un fármaco formalmente. Sin embargo, la decisión de aprobar las solicitudes de registro es del Centro de Evaluación de Fármacos y Productos Sanitarios.⁶

El sistema japonés se basa en tres pilares que priorizan la seguridad sobre la eficacia: revisión enfocada a la reducción de riesgos, reducción continuada de los factores de riesgo y reparación de los daños causados por los factores de riesgo.

El sistema japonés se basa en tres pilares que priorizan la seguridad sobre la eficacia: revisión enfocada a la reducción de riesgos, reducción continuada de los factores de riesgo y reparación de los daños causados por los factores de riesgo. El sistema japonés diferencia entre medicamentos éticos, medicamentos de prescripción, huérfanos y OTC (que son equivalentes a las especialidades OTC en la UE y EEUU). Éstos a su vez están clasificados en una escala de I a III en función del perfil de riesgo. La designación de medicamento huérfano, disponible para tratamientos de elevada eficacia y seguridad para enfermedades que afecten a menos de 50.000 personas en Japón, contempla la exención de tasas e incentivos fiscales.

El fabricante debe estar licenciado por el Ministerio de Salud (Certificado de Acreditación de Fabricantes Extranjeros) y su solicitud será evaluada por un revisor del PMDA y un revisor externo. En paralelo se inspeccionarán las instalaciones de fabricación. El solicitante debe contar con un plazo entre 9 y 15 meses para conseguir la aprobación.

Tradicionalmente el país del sol naciente exigía la realización de ensayos clínicos sobre una población étnicamente japonesa para explorar el impacto de factores intrínsecos —en especial variaciones genéticas— o extrínsecos —factores am-

⁶ Existe en Japón otro organismo independiente, la Organización de Seguridad e Investigación Farmacéutica relacionado con el Ministerio de Salud, que se encarga de discutir los programas de desarrollo de fármacos con los laboratorios.

bientales. Por este motivo, la introducción de fármacos aprobados en los países occidentales tradicionalmente ha experimentado varios años de retraso. La Guía ICH 5 ha facilitado este proceso definiendo los estudios puente que evitan la duplicación de los estudios clínicos ya realizados sobre poblaciones occidentales y los requisitos que permiten extrapolar los datos de un área regulatoria a otra mediante un estudio de farmacocinética en población japonesa. Los grandes laboratorios están afrontando el problema de entrada realizando estudios clínicos internacionales multicéntricos que incluyen centros ubicados en Japón.

Preparación y continuidad

El desarrollo de un fármaco es un proyecto costoso y de largo recorrido. La inversión debe acometerse valorando que al final la decisión de autorizar el fármaco depende de una administración que vela ante todo por la seguridad del paciente, en segundo lugar se preocupa por la eficacia y solo en último término se preocupa por garantizar el acceso a los fármacos. En todos estos pasos el papel del departamento de registros de cualquier compañía farmacéutica es vital pues es el intermediario entre la compañía y la administración y por tanto el responsable de que se cumplan todos los requisitos legales que permitan la autorización de la comercialización del medicamento. **El acceso al mercado es un proyecto que debe iniciarse dos o tres años antes del lanzamiento previsto. A medida que los datos de los ensayos clínicos de fase III empiezan a estar disponibles, la empresa puede comenzar a dialogar con las agencias reguladoras y obtener información acerca de las necesidades de todos los agentes involucrados en la decisión del precio y posible reembolso.**

La fragmentación territorial es un obstáculo aunque los esfuerzos de armonización internacional y los procedimientos centralizados europeos han ayudado a reducir costes y plazos. Por una parte, los procedimientos de evaluación y registro suponen un ingreso para los estados. Por otra, algunos expertos cuestionan la conveniencia de la extensión de procedimientos de reconocimiento mutuo ante el riesgo de que se produzca una devaluación del proceso al remitirse un mayor número de solicitudes a las agencias con procedimientos menos exigentes.

El departamento de registros de cualquier compañía farmacéutica es vital pues es el intermediario entre la compañía y la administración y por tanto el responsable de que se cumplan todos los requisitos legales que permitan la autorización de la comercialización del medicamento.

El proceso de acceso al mercado es continuado. Muchas administraciones siguen evaluando un fármaco incluso con posterioridad al lanzamiento. Como se ha mencionado, las agencias pueden exigir la realización de estudios adicionales para estudiar el efecto del fármaco sobre determinadas poblaciones, o determinar los regímenes de dosificación de forma más precisa, y para identificar efectos secundarios por el uso prolongado.

Por último, no hay que olvidar que hay otros agentes que actúan como guardabarreras. La generalización de la Medicina Basada en la Evidencia, de los estudios de evaluación de tecnologías sanitarias o el desarrollo de guías ilustran por qué el trabajo de acceso al mercado es continuado en el tiempo. Tras el registro del medicamento, el labo-

ratorio también debe abordar el proceso para obtener el precio y negociar el reembolso. Por ello, debe estar preparado para interactuar con múltiples partes interesadas tales como agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, comités de precios, administraciones de prestación de servicios de salud estatales o regionales, mutuas y compañías aseguradoras, gerencias hospitalarias y sociedades médicas entre otras. En próximas ediciones del 'Boletín de Transferencia' abordaremos algunas de las etapas posteriores del acceso al mercado.