

Comunicación de la Comisión sobre los procedimientos comunitarios de autorización de comercialización de medicamentos

(98/C 229/03)

INTRODUCCIÓN

En el marco de la estrategia general de realización de un mercado único para los productos farmacéuticos, se introdujo una serie de nuevos procedimientos de concesión de autorizaciones de comercialización. El 1 de enero de 1995 entraron en vigor dos nuevos procedimientos de autorización de medicamentos de uso humano y veterinario. El Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo ⁽¹⁾ estableció procedimientos comunitarios para la autorización de los medicamentos de uso humano y veterinario (procedimiento «centralizado») e instituyó la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (AEEM). Además de ello, tres Directivas ⁽²⁾ modificaron la legislación comunitaria vigente sobre productos farmacéuticos con el fin de crear un procedimiento de «reconocimiento mutuo» para la autorización de medicamentos de uso humano y veterinario ⁽³⁾ sobre la base del principio de reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales y de un arbitraje comunitario vinculante en caso de desacuerdo entre los Estados miembros.

El período transitorio de tres años previsto en 1995 para el procedimiento de reconocimiento mutuo concluyó el 1 de enero de 1998. Desde esa fecha, el acceso al mercado comunitario se somete al procedimiento centralizado o al de reconocimiento mutuo.

Los procedimientos nacionales independientes siguen siendo aplicables, si bien, a partir del 1 de enero de 1998, se limitan exclusivamente a la fase inicial del reconocimiento mutuo (concesión de la autorización de comercialización por el «Estado miembro de referencia») y a los medicamentos que sólo se comercialicen en un Estado miembro.

Dado que ya ha concluido el período transitorio para el reconocimiento mutuo, es necesario analizar diversos aspectos con el fin de poder garantizar que el nuevo sistema comunitario de autorización de comercialización siga funcionando adecuadamente. Por ello la Comisión desea precisar su posición sobre algunos aspectos relativos a la aplicación del procedimiento centralizado y del de reconocimiento mutuo.

⁽¹⁾ DO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

⁽²⁾ Directivas 93/39/CEE, 93/40/CEE y 93/41/CEE del Consejo (DO L 214 de 24.8.1993, pp. 22, 31 y 40).

⁽³⁾ Por razones de legibilidad y claridad de la Comunicación, el texto se referirá solamente a las directivas relativas a los medicamentos de uso humano; las referencias a las directivas relativas a los medicamentos de uso veterinario se indicarán en las notas a pie de página.

A. ÁMBITO DE APLICACIÓN DEL REGLAMENTO (CEE) N° 2309/93 DEL CONSEJO

Con arreglo al apartado 1 del artículo 3 del Reglamento (CEE) n° 2309/93, no puede comercializarse en la Comunidad ningún medicamento recogido en la parte A del anexo si ésta no ha concedido una autorización de comercialización de acuerdo con las disposiciones de dicho Reglamento (aplicación obligatoria del procedimiento centralizado).

El apartado 2 del artículo 3 del Reglamento prevé la posibilidad de que el responsable de la comercialización de un medicamento contemplado a la parte B del anexo solicite una autorización comunitaria de comercialización de acuerdo con las disposiciones de dicho Reglamento (recurso facultativo al procedimiento centralizado).

Para poder determinar el ámbito de aplicación del procedimiento centralizado, es fundamental definir criterios claros para determinar si un medicamento entra en la categoría de medicamentos que requieren una autorización comunitaria de comercialización («medicamentos de la lista A») o en la de los medicamentos para los cuales el procedimiento centralizado es facultativo («medicamentos de la lista B»).

1. Parte A del anexo — Medicamentos derivados de la biotecnología

El procedimiento centralizado es obligatorio para los medicamentos obtenidos mediante los procedimientos biotecnológicos descritos en la parte A del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93. En un primer momento, se consideraba que la biotecnología posibilitaba el desarrollo de nuevos medicamentos imposibles de obtener por otros medios. En la actualidad, sin embargo, las técnicas biotecnológicas también pueden incorporarse en la fabricación de medicamentos existentes para aumentar el rendimiento, mejorar la calidad o reducir las repercusiones medioambientales.

La parte A del anexo del Reglamento anteriormente citado incluye los medicamentos obtenidos mediante los procedimientos biotecnológicos siguientes:

— tecnología del ADN recombinante,

— expresión controlada de genes que codifican las proteínas biológicamente activas en procariotas y eucariotas, incluidas las células de mamífero transformadas,

- métodos basados en hibridomas y anticuerpos monoclonales.

En la Comunicación 94/C 82/04 de la Comisión ⁽⁴⁾ ya se facilitaban algunos ejemplos prácticos de medicamentos incluidos en la parte A:

- productos destinados a la terapia génica,
- vacunas obtenidas a partir de cepas desarrolladas mediante tecnología del ADN recombinante, incluida la delección de genes,
- cualquier medicamento en cuyo proceso de fabricación se ha hecho uso en alguna fase de un anticuerpo monoclonal.

a) *Medicamentos obtenidos mediante la tecnología del ADN recombinante*

Dado que el significado de «medicamento obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante» sigue planteando dudas, la Comisión desea precisar su interpretación de estos términos y, por tanto, el ámbito de aplicación de la parte A del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93.

En primer lugar, no debe olvidarse que el procedimiento centralizado se creó principalmente para mejorar el funcionamiento del mercado único por lo que se refiere a los medicamentos, evitar la repetición de las evaluaciones científicas, aligerar los trámites administrativos y, por lo tanto, fomentar la industria farmacéutica europea. Se consideró que los medicamentos obtenidos por biotecnología constituían un punto de partida adecuado y prometedor para el procedimiento centralizado. Conviene destacar también que, con arreglo a la legislación comunitaria sobre productos farmacéuticos, la calidad, inocuidad y eficacia de todo medicamento debe quedar garantizada tanto por el procedimiento centralizado como por el descentralizado, pues el objetivo último de la legislación comunitaria en este ámbito es proteger la salud pública.

Para garantizar el funcionamiento eficaz y fluido de estos procedimientos, es especialmente importante determinar cuáles son las categorías de productos obtenidos mediante la tecnología del ADN recombinante que, cuando forman parte de la composición de un medicamento, constituyen un elemento esencial de éste que ha de tenerse en cuenta a la hora de elegir el procedimiento aplicable.

(4) DO C 82 de 19.3.1994, p. 4.

La Comisión considera que en este contexto debe aplicarse la definición de los productos obtenidos mediante la tecnología del ADN recombinante recogida en la monografía de la Farmacopea Europea (monografía n° 1997,784), que ha quedado integrada en la legislación comunitaria sobre productos farmacéuticos mediante las referencias en la Directiva 75/318/CEE ⁽⁵⁾.

Así pues, todos los medicamentos que contengan un componente proteico obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante entran en el ámbito de aplicación de la parte A del anexo del Reglamento n° 2309/93, con independencia de que el componente sea un principio activo del medicamento o no.

b) *Productos destinados a la terapia génica*

La terapia génica consiste en una serie de métodos destinados a transferir a tejidos humanos un gen, principalmente un fragmento de ADN, que a continuación se exprese *in vivo*. Los sistemas de transferencia y expresión de genes con fines terapéuticos consisten en un gen terapéutico y un medio de expresión incluido en un sistema de administración llamado vector. Puede emplearse un vector viral (vector retroviral o adenoviral, por ejemplo) o de otra naturaleza (liposomas catiónicos, conjugados moleculares, etc.). Con independencia de su naturaleza física, los vectores en sí deben considerarse parte del «producto destinado a la terapia génica», que es un medicamento según lo dispuesto en la legislación comunitaria sobre productos farmacéuticos. En efecto, los vectores constituyen un elemento intrínseco del producto dotado de poder terapéutico.

c) *Terapia celular*

La terapia celular consiste en administrar a seres humanos células vivas autólogas (procedentes del propio paciente), células alogénicas (procedentes de otro ser humano) o incluso células xenógenas (procedentes de un animal). Las células seleccionadas pueden haber sido manipuladas o tratadas en cierta medida con el fin de modificar sus características biológicas antes de administrarlas. Esta definición incluye la expansión

(5) DO L 147 de 9.6.1975, p. 1; Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE. Para los medicamentos de uso veterinario: Directiva 81/852/CEE (DO L 317 de 6.11.1981, p. 16); Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 93/40/CEE.

y la activación *ex vivo* de poblaciones celulares autólogas (inmunoterapia adoptiva, por ejemplo) y la utilización de células alogénicas o xenógenas en microcápsulas para medicamentos de sustitución de naturaleza proteica.

Los productos destinados a la terapia celular deben considerarse medicamentos sujetos a una autorización de comercialización si se fabrican de manera industrial. Si tales productos han sido obtenidos mediante uno de los procedimientos biotecnológicos contemplados en la parte A del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93, deben ser autorizados por la Comunidad.

2. Parte B del anexo — Medicamentos de alta tecnología y medicamentos que contienen principios activos nuevos

El procedimiento centralizado es facultativo en el caso de los medicamentos contemplados en la parte B del anexo. El carácter facultativo no afecta en medida alguna a los efectos jurídicos del procedimiento, en particular, las características jurídicas de la autorización comunitaria de comercialización. Por lo tanto, conviene destacar que un medicamento para el cual se haya concedido una autorización comunitaria de comercialización basada en la parte B del anexo ya no puede ser objeto de una autorización nacional, posterior o previa, de comercialización.

a) Condiciones de aplicación de lo dispuesto en la letra a) del punto 8 del párrafo tercero del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE⁽⁶⁾

El artículo establece diversas exenciones para los solicitantes en cuanto a la necesidad de facilitar los resultados de las pruebas farmacológicas, toxicológicas o clínicas. Los solicitantes sólo pueden acogerse a dichas exenciones en el marco del procedimiento centralizado si se cumplen plenamente las condiciones específicas definidas en las disposiciones pertinentes.

1) Solicitudes abreviadas

El texto de los incisos i) y iii) de la letra a) del punto 8 del párrafo tercero del artículo 4 indica que la solicitud abreviada sólo puede someterse a la autoridad que evaluó y autorizó el medicamento original, ya que obra en poder de ésta el expe-

diente del medicamento que es esencialmente similar al del segundo solicitante. En el contexto del procedimiento centralizado, eso significa que las solicitudes abreviadas sólo pueden presentarse a la AEEM.

— En el caso del inciso i) de la letra a) del punto 8 del párrafo tercero del artículo 4 (consentimiento informado), el medicamento respecto al que se aduce similitud esencial⁽⁷⁾ deberá estar autorizado según el procedimiento centralizado, y corresponde al solicitante demostrar que dicha similitud esencial existe. Además de ello, el consentimiento del titular de la autorización de comercialización del producto original debe abarcar también la utilización de la bibliografía en la cual se basa el examen de la solicitud.

— En el caso del inciso iii) de la letra a) del punto 8 del párrafo tercero del artículo 4 (solicitud genérica), el medicamento respecto al que se aduce similitud esencial deberá haber sido autorizado por la Comunidad, y corresponde al solicitante demostrar que dicha similitud esencial existe. Además de ello, dicho medicamento debe llevar comercializándose en la Comunidad al menos diez años.

Tal como se ha mencionado anteriormente, las solicitudes abreviadas para la autorización de un medicamento esencialmente similar a otro que ya haya sido objeto de una autorización comunitaria deben cursarse siempre por la vía centralizada. Por lo tanto, las solicitudes genéricas relativas a un expediente de autorización comunitaria de comercialización de medicamentos esencialmente similares a medicamentos autorizados por la Comunidad, que entren en el ámbito de aplicación de la parte B del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93, deben cursarse por la vía centralizada.

2) «Solicitudes bibliográficas»

En el caso del inciso ii) de la letra a) del punto 8 del párrafo tercero del artículo 4 («solicitud bibliográfica»), debe demostrarse que el componente o componentes del medicamento tienen una utilización médica claramente establecida, y el solicitante debe facilitar a la AEEM un expediente completo

⁽⁶⁾ DO 22 de 9.2.1965, p. 369/65; Directiva última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE. Para los medicamentos de uso veterinario: incisos i), ii) y iii) de la letra a) del punto 10 del párrafo tercero del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE (DO L 317 de 6.11.1981, p. 1); Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 93/40/CEE.

⁽⁷⁾ El significado exacto de la expresión «esencialmente similar» de un medicamento, tal como se define en la «Nota explicativa para los solicitantes» (volúmenes II A y VI A de las «Normas sobre medicamentos de la Unión Europea»), es el siguiente: si tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a principios activos, si la forma farmacéutica es la misma y, en caso necesario, se han efectuado los estudios de biodisponibilidad adecuados; por extensión, el concepto de similitud esencial también se aplica a una forma oral diferente (por ejemplo, tabletas y cápsulas) con el mismo principio activo para su inmediata liberación.

de referencias detalladas a la literatura científica publicada, presentadas de conformidad con la Directiva 75/318/CEE⁽⁸⁾. Conviene destacar asimismo que la solicitud debe tener en cuenta todas las condiciones establecidas en dicha Directiva.

b) *Medicamentos que contienen los mismos principios activos que un medicamento autorizado por la Comunidad*

Con el fin de mantener la coherencia y la transparencia y de preservar la unicidad del mercado comunitario, la Comisión considera que, cuando el titular de una autorización de comercialización desee comercializar otro medicamento con un principio activo que ya ha sido objeto de una autorización comunitaria, debe seguirse el procedimiento centralizado, en particular si la indicación terapéutica queda incluida en el tercer nivel del código ATC. En caso de que el solicitante no solicite una autorización comunitaria del tipo antes descrito, las indicaciones terapéuticas autorizadas por la Comunidad no pueden estar incluidas en la autorización nacional. La Comisión estudiará entonces la pertinencia de someter el caso a la AEEM mediante un procedimiento de arbitraje conforme a los artículos 11 o 12 de la Directiva 75/319/CEE⁽⁹⁾, en aras de mantener la coherencia y transparencia antes mencionadas.

B. INTRODUCCIÓN DE UNA ETAPA BIOTECNOLÓGICA EN LA ELABORACIÓN DE UN MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA CONCESIÓN DE UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El nuevo sistema comunitario de autorización de comercialización prevé la aplicación del procedimiento centralizado a las solicitudes relativas a medicamentos obtenidos por biotecnología. Sin embargo, conviene aclarar la situación de los medicamentos ya comercializados y autorizados por los Estados miembros, cuando se introducen una o varias etapas biotecnológicas en el proceso de fabricación una vez concedida la autorización de comercialización. Ese tipo de modificación afecta a cientos de medicamentos.

En virtud de la concesión de su autorización de comercialización, estos medicamentos han demostrado su calidad, seguridad y eficacia y han venido utilizándose en muchos casos durante un largo período de tiempo.

⁽⁸⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: Directiva 81/852/CEE.

⁽⁹⁾ DO L 147 de 9.6.1975, p. 13; Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 93/39/CEE. Para los medicamentos de uso veterinario: artículos 19 o 20 de la Directiva 81/851/CEE.

De acuerdo con la legislación comunitaria sobre productos farmacéuticos, el titular de la autorización de comercialización debe comunicar a las autoridades competentes cualquier cambio en el método de fabricación y, en particular, la introducción de una etapa biotecnológica. Si un principio activo de un mismo proveedor está cubierto por varias autorizaciones de comercialización, la tramitación conjunta de los casos evitará la repetición inútil del trabajo.

En opinión de la Comisión, en estos casos procede aplicar las normas siguientes:

1. **El componente afectado por la introducción de la tecnología del ADN recombinante es de naturaleza proteica**

Según el Reglamento (CEE) n° 2309/93 y la interpretación antes mencionada (véase el punto A.1) de «medicamento obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante», un medicamento pertenece al ámbito de aplicación de la parte A del anexo de dicho Reglamento si el componente afectado por la introducción de la tecnología del ADN recombinante es de naturaleza proteica. En tal caso, el medicamento debe autorizarse mediante el procedimiento centralizado.

2. **Otros casos**

— Medicamentos no contemplados en los Reglamentos (CE) n°s 541/95 ni 542/95 de la Comisión⁽¹⁰⁾ (es decir, medicamentos que no se han sometido a ningún procedimiento comunitario)

En el caso de medicamentos que no estén contemplados en los Reglamentos (CE) n°s 541/95 o 542/95, los titulares de las autorizaciones de comercialización sólo deben notificar la modificación a las autoridades competentes de los Estados miembros afectados, siempre y cuando puedan presentarles un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea que establezca que el componente afectado por la introducción de la etapa biotecnológica sigue ajustándose a las monografías de dicha Farmacopea. En caso contrario, el titular de la autorización debe presentar una solicitud de modificación de la autorización inicial de comercialización, de acuerdo con las normas nacionales aplicables.

Sin embargo, si en el caso de un componente descrito en la Farmacopea Europea, la introducción de la etapa biotecnológica puede dejar impurezas que no

⁽¹⁰⁾ DO L 55 de 11.3.1995, pp. 7 y 15.

figuran en ninguna monografía de dicha Farmacopea, éstas deben declararse y ha de describirse un método de prueba apropiado. Si se dispone de un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea, en el que especifique la prueba o pruebas complementarias, debe aplicarse el procedimiento de notificación.

- Medicamentos contemplados en el Reglamento (CE) n° 541/95 (es decir, medicamentos cubiertos por una autorización con comercialización y que han sido sometidos a un procedimiento comunitario) o en el Reglamento (CE) n° 542/95 (es decir, medicamentos cubiertos por una autorización comunitaria de comercialización)

En el caso de medicamentos recogidos en el Reglamento (CE) n° 541/95 y en el Reglamento (CE) n° 542/95 que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CEE) n° 2309/93, los titulares de las autorizaciones de comercialización deben presentar una solicitud a la autoridad competente (las autoridades de los Estados miembros de que se trate o la AEEM). Si el titular de la autorización de comercialización puede probar que se cumplen las condiciones específicas de una modificación de tipo I y, en particular, puede presentar un certificado de conformidad de la Farmacopea Europea que establezca que el componente afectado por la introducción de la etapa biotecnológica sigue ajustándose a las monografías de dicha Farmacopea, se aceptará la aplicación un procedimiento de modificación de tipo I con arreglo a lo dispuesto en los Reglamentos de la Comisión antes citados. Si no se cumplen esas condiciones, el titular de la autorización de comercialización debe presentar una solicitud de aplicación del procedimiento de modificación de tipo II según lo dispuesto en dichos Reglamentos de la Comisión.

C. DENOMINACIÓN DE UN MEDICAMENTO

Los Estados miembros conceden la autorización de comercialización a un único titular, responsable de la misma. Esta autorización incluye, si existe, la denominación común internacional (DCI) y, cuando se trata de una marca, una única denominación inventada (nombre arbitrario). Normalmente, deberá aprobarse un solo nombre arbitrario por cada autorización de comercialización concedida.

Otro tanto puede decirse en el caso de las autorizaciones comunitarias para las que se aprueba un resumen de las características del producto, un prospecto y una etiqueta únicos⁽¹¹⁾. Es aconsejable que los solicitantes que

recurran al procedimiento centralizado elijan al principio del mismo, y antes de presentar la solicitud, un nombre arbitrario que pueda utilizarse en toda la Comunidad al tiempo que mantienen en reserva una o varias denominaciones más.

No obstante, en casos excepcionales (y en particular cuando el nombre arbitrario propuesto sea objeto de anulación, impugnación u objeción en virtud de la legislación sobre marcas de un Estado miembro) la Comisión se ocupará del problema para no perjudicar a los pacientes dificultando la obtención del medicamento en ese Estado miembro. Si el titular de la autorización de comercialización demuestra que, a pesar de sus esfuerzos, la marca elegida o prevista no puede utilizarse en un Estado miembro, la Comisión autorizará, excepcionalmente, la utilización de una marca diferente en ese país. Cuando se conceda una exención, ésta no afectará ni a las obligaciones legales del titular de la autorización de comercialización, ni a la validez de la autorización de comercialización en toda la Comunidad; por otra parte, no podrá utilizarse para compartimentar el mercado europeo, es decir, para limitar o impedir la libre circulación del medicamento en cuestión.

D. DISTRIBUCIÓN PARALELA DE MEDICAMENTOS AUTORIZADOS POR LA COMUNIDAD

Por definición, las autorizaciones de comercialización comunitarias son válidas en todos los Estados miembros. Por lo tanto, los medicamentos comercializados en un Estado miembro pueden ser comercializados en cualquier otra parte de la Comunidad por un distribuidor independiente del titular de la autorización de comercialización («distribuidor paralelo»). En estas circunstancias, el titular de la autorización de comercialización seguirá siendo el mismo y, por supuesto, asumirá las responsabilidades que le atribuye el Derecho comunitario.

En este caso, que es bien distinto de la importación paralela de medicamentos autorizados a nivel nacional debido a las diferencias que pueden existir entre la autorización de comercialización concedida por el Estado miembro de origen y la concedida por el Estado miembro de destino, las únicas modificaciones del producto que pueden exigirse para permitir la distribución paralela se refieren a la lengua en que se redacten el etiquetado y el prospecto, de acuerdo con el apartado 2 del artículo 4 y el artículo 8 de la Directiva 92/27/CEE⁽¹²⁾, o, con menor frecuencia, al tamaño del envase (reenvasado).

⁽¹¹⁾ En cuanto a los medicamentos de uso humano, véase la respuesta del Sr. Bangemann en nombre de la Comisión a una pregunta parlamentaria escrita del Sr. K. Collins (pregunta escrita E-2553/96, DO C 83 de 14.3.1997, p. 26).

⁽¹²⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: artículo 47 y apartado 1 del artículo 48 de la Directiva 81/851/CEE.

En el caso de los medicamentos autorizados por la Comunidad, conviene recordar que, por definición, las autorizaciones comunitarias de comercialización cubren todas las versiones lingüísticas del etiquetado y del prospecto así como todos los tamaños de envase disponibles y autorizados.

En todo caso, el estado original del producto dentro del envase no puede verse afectado directa ni indirectamente, y toda modificación del tamaño del envase debe justificarse debidamente, es decir, hay que demostrar que la modificación es absolutamente necesaria para distribuir el producto de forma paralela en el Estado miembro de destino en las mismas condiciones que el producto distribuido por el titular de la autorización de comercialización.

Aunque no se requiera ninguna otra autorización, debe informarse a la Comunidad (en la práctica a la AEEM) y a las autoridades nacionales (autoridades de los Estados miembros en que el medicamento se distribuirá en paralelo) de que se va a producir esta distribución paralela, de manera que la AEEM pueda comprobar la conformidad con la autorización comunitaria de comercialización y las autoridades nacionales puedan supervisar el mercado (identificación de lotes, farmacovigilancia, etc.) y garantizar una vigilancia posterior a la comercialización.

1. Información que debe presentar el distribuidor paralelo

El distribuidor paralelo debe facilitar a las autoridades competentes la información siguiente:

- a) las denominaciones (marca y DCI) del medicamento en cuestión y su número de autorización en el registro comunitario de medicamentos;
- b) el nombre o la razón social del distribuidor paralelo;
- c) una o más maquetas del medicamento tal como se comercializará en el Estado miembro de destino, incluidos los prospectos;
- d) una copia de la autorización de distribución al por mayor según lo dispuesto en el artículo 3 de la Directiva 92/25/CEE⁽¹³⁾ (si no se ha remitido ya a las autoridades) y/o una autorización de fabricación según

lo dispuesto en el artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE⁽¹⁴⁾ (si no se ha remitido ya a las autoridades) en caso de que se modifique el tamaño del envase de conformidad con los tamaños ya autorizados;

- e) en su caso, una justificación completa si el tamaño del envase se modifica de conformidad con los tamaños ya autorizados.

2. Procedimiento

Según la Comisión, toda objeción de la autoridad competente debe notificarse en el plazo de treinta días y ha de indicar con todo detalle los motivos en los que se base. Está claro que todo distribuidor paralelo, como distribuidor al por mayor, debe cumplir las obligaciones que le incumben con arreglo a los artículos 5 y 8 de la Directiva 92/25/CEE⁽¹⁵⁾.

En virtud de la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas, el distribuidor paralelo debe notificar de antemano al titular de la marca la comercialización del producto reacondicionado. El titular puede también pedir al distribuidor paralelo que le entregue una muestra del producto reacondicionado antes de su comercialización, para que pueda comprobar que la presentación tras el reacondicionamiento no perjudica a la reputación de la marca.

E. PROCEDIMIENTO DE RECONOCIMIENTO MUTUO

Aparte de la protección de la salud pública, uno de los principales objetivos del nuevo procedimiento comunitario de reconocimiento mutuo es armonizar las autorizaciones nacionales de comercialización y evitar las dobles evaluaciones. Además prevé la posibilidad de una intervención de la Comunidad (procedimiento de arbitraje) en caso de desacuerdo entre Estados miembros. Cualquiera que sea la base de la armonización (reconocimiento mutuo a instancia de la empresa o el Estado miembro, o derivado de decisiones divergentes de los Estados miembros o por motivos de interés comunitario), una vez que se ha conseguido, ésta se mantiene en los procedimientos posteriores relacionados con las posibles modificaciones y la farmacovigilancia.

⁽¹³⁾ DO L 113 de 30.4.1992, p. 1; para los medicamentos de uso veterinario: artículo 50 *bis* de la Directiva 81/851/CEE.

⁽¹⁴⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: artículo 24 de la Directiva 81/851/CEE.

⁽¹⁵⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: artículos 50 *bis* y 50 *ter* de la Directiva 81/851/CEE.

1. Disposiciones legales

La Directiva 93/39/CEE del Consejo⁽¹⁶⁾ introdujo en la legislación comunitaria sobre productos farmacéuticos disposiciones que determinan el campo y las modalidades de aplicación del procedimiento de reconocimiento mutuo. Las disposiciones más importantes para determinar el ámbito y la aplicación de este procedimiento son:

- el punto 11 del párrafo tercero del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE⁽¹⁷⁾, que impone la obligación de proporcionar información a la autoridad competente (aunque esta disposición no está directamente relacionada con el reconocimiento mutuo, desempeña un papel especialmente importante en este sentido);
- las solicitudes para productos ya autorizados en otro Estado miembro, es decir, el reconocimiento mutuo a petición de un solicitante (artículo 9 de la Directiva 75/319/CEE⁽¹⁸⁾ y el reconocimiento mutuo obligatorio por las autoridades competentes de los Estados miembros (artículo 7 *bis* de la Directiva 65/65/CEE)⁽¹⁹⁾;
- solicitudes simultáneas para productos aún no autorizados en un Estado miembro (apartado 2 del artículo 7 de la Directiva 65/65/CEE)⁽²⁰⁾.

2. Final del período transitorio

Al aprobarse estas disposiciones, se fijó un período transitorio de tres años (de 1995 a 1998) para que los Estados miembros y las empresas pudieran familiarizarse progresivamente con el funcionamiento de este nuevo sistema antes de que resulte obligatorio. En consecuencia, los solicitantes que quisiesen acceder a los mercados de más de un Estado miembro podían elegir entre el procedimiento de reconocimiento mutuo y la presentación de solicitudes nacionales independientes.

⁽¹⁶⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: Directiva 93/40/CEE.

⁽¹⁷⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: apartado 13 del artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE.

⁽¹⁸⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: artículo 17 de la Directiva 81/851/CEE.

⁽¹⁹⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: artículo 8 *bis* de la Directiva 81/851/CEE.

⁽²⁰⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: apartado 2 del artículo 8 de la Directiva 81/851/CEE.

Este período transitorio finalizó el 31 de diciembre de 1997. Por lo tanto, el sistema de acceso al mercado comunitario (cuando no se alique el procedimiento centralizado) es el reconocimiento mutuo. Es decir que, en adelante, cualquier medicamento que se comercialice en más de un Estado miembro debe seguir únicamente el procedimiento de reconocimiento mutuo.

En consecuencia, desde el 1 de enero de 1998, toda solicitud⁽²¹⁾ de autorización de un medicamento ya autorizado en otro Estado miembro debe seguir el procedimiento comunitario de reconocimiento mutuo, lo que garantiza la uniformidad de las decisiones de autorización de comercialización en todo el mercado único europeo.

A este respecto, conviene mencionar el caso del solicitante que, en un procedimiento de reconocimiento mutuo, retira la solicitud de un medicamento en un Estado miembro con el fin de evitar que éste incoe un procedimiento de arbitraje [de acuerdo con el artículo 10 de la Directiva 75/319/CEE⁽²²⁾]. Al haber expirado el período transitorio, este solicitante no tiene ya ninguna posibilidad de acceso al mercado del Estado miembro donde se haya retirado la solicitud, dado que es ilegal la autorización nacional independiente de comercialización de un medicamento ya autorizado en otro Estado miembro.

3. Aplicación del apartado 11 del párrafo tercero del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE en relación con el procedimiento de reconocimiento mutuo (documentos que debe presentar el solicitante)

Para poder poner un medicamento en el mercado, el solicitante debe presentar ante las autoridades competentes una solicitud de autorización de comercialización en cada Estado miembro donde vaya a comercializarse el medicamento. En cuanto a la información que debe proporcionarse con respecto a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento así como a los datos administrativos, se aplica lo dispuesto en la Directiva 65/65/CEE. Además, para asegurar que se dispone de la información en la que se basa el reconocimiento mutuo, los solicitantes deben atenerse, en el momento de la presentación de la solicitud y en las actualizaciones regulares, a lo dispuesto en el punto 11 del párrafo tercero del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE.

⁽²¹⁾ Más precisamente, cualquier solicitud válida a partir del 1 de enero de 1998.

⁽²²⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: apartado 13 del artículo 18 de la Directiva 81/851/CEE.

Este artículo enumera la información y los documentos que deben acompañar toda solicitud de autorización de comercialización (tanto cuando se trate de una solicitud por el procedimiento centralizado como de una solicitud de autorización nacional o de reconocimiento mutuo de una autorización nacional). Esta disposición desempeña un papel especialmente importante en el procedimiento de reconocimiento mutuo. El punto 11 impone a cada solicitante la obligación de proporcionar la información siguiente:

- una copia de cualquier autorización de comercialización obtenida para este medicamento en otro Estado miembro o en tercer país, con la lista de los Estados miembros donde se está tramitando la solicitud de autorización presentada de conformidad con la Directiva 65/65/CEE,
- una copia del resumen de las características del producto propuesto por el solicitante o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro,
- una copia del prospecto de acuerdo con el artículo 6 de la Directiva 92/27/CEE o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro de acuerdo con el artículo 10 de esta misma Directiva ⁽²³⁾,
- información detallada de cualquier decisión de denegación de autorización, tanto en la Comunidad como en un tercer país, y sobre los motivos de esta decisión.

Según el punto 11 del párrafo tercero del artículo 4, el solicitante debe proporcionar «una copia de cualquier autorización de comercialización obtenida». La legislación no obliga al solicitante a que proporcione información sobre autorizaciones concedidas a otras personas. No obstante, para evitar que se incumpla la mencionada disposición, los solicitantes que pertenecen a la misma empresa matriz o al mismo grupo de sociedades deben considerarse una entidad única. Los solicitantes que, sin pertenecer a la misma empresa matriz o grupo de empresas, hayan concertado acuerdo (por ejemplo, titulares de una licencia) o que apliquen prácticas concertadas para la comercialización del medicamento en cuestión en distintos Estados miembros deben también considerarse una entidad única a los efectos del punto 11 del párrafo tercero del artículo 4.

En este contexto particular, es necesario definir criterios que permitan determinar el significado de la expresión

⁽²³⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: artículo 48 del la Directiva 81/851/CEE.

«el medicamento». La Comisión considera que hay que utilizar esta formulación para englobar todos los medicamentos que tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a principios activos (es decir, la misma concentración) y la misma forma farmacéutica que el medicamento para el cual se pide una autorización de comercialización.

No obstante, se aconseja encarecidamente a los solicitantes que remitan a la autoridad competente, con arreglo al punto 11 del párrafo tercero del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, cualquier otra información disponible sobre autorizaciones de comercialización similares o conexas que se les hayan concedido o sobre solicitudes que hayan presentado en otros Estados miembros o en terceros países. Esta información ayudará a la autoridad competente a determinar si se cumplen las exigencias legales. Por tanto, el envío de esta información a la autoridad competente interesa también al propio solicitante, y contribuye a agilizar y acelerar la tramitación.

4. Procedimiento de reconocimiento mutuo a instancia del solicitante (artículo 9 de la Directiva 75/319/CEE)

a) *Procedimiento normal*

El artículo 9 de la Directiva 75/319/CEE se refiere al reconocimiento mutuo por los Estados miembros («Estados miembros interesados») de una autorización nacional de comercialización concedida anteriormente por un primer Estado miembro («Estado miembro de referencia»), cuando el solicitante haya iniciado este procedimiento al presentar solicitudes en los Estados miembros en cuestión. Este artículo cubre explícitamente sólo los casos en que ya se haya expedido una autorización de comercialización en otro Estado miembro y no se refiere a los casos en los que se estén tramitando solicitudes idénticas en distintos Estados miembros y no se haya concedido anteriormente autorización en algún otro país comunitario.

En virtud de lo dispuesto en el artículo 9, el solicitante debe cumplir las condiciones siguientes:

- la solicitud de autorización de comercialización debe ajustarse a las condiciones de la legislación sobre productos farmacéuticos, es decir, debe ser válida e ir acompañada, cuando proceda, de la información y los documentos mencionados en los artículos 4 *bis* y 4 *ter* de la Directiva 65/65/CEE,
- el solicitante debe certificar que el expediente que presenta y el resumen de las características del producto que propone son idénticos a los que han sido aceptados por el primer Estado miembro;

además, debe certificar que todos los expedientes depositados dentro de este procedimiento son idénticos.

Cuando el solicitante cumpla estas condiciones, debe reconocerse la primera autorización de comercialización, en particular el resumen de las características del producto tal como lo aprobara el primer Estado miembro. Cuando un Estado miembro no pueda reconocer la autorización de comercialización del primer Estado miembro, se incoará un procedimiento de arbitraje (artículo 10 de la Directiva 75/319/CEE⁽²⁴⁾).

b) *Resumen de las características idéntico y expedientes idénticos*

El artículo 9 estipula explícitamente que el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante con arreglo al artículo 4 *bis* de la Directiva 65/65/CEE debe ser idéntica al aceptado por el primer Estado miembro. Esta disposición establece claramente que los resúmenes de las características de medicamentos sujetos al procedimiento de reconocimiento mutuo tienen que ser idénticos. Las únicas partes del resumen de las características que pueden no serlo son las siguientes.

- la «denominación del medicamento»⁽²⁵⁾ (porque ésta constituye un elemento formal y no sustancial de la identidad de un medicamento), y
- el «nombre del titular de la autorización de comercialización» (porque los solicitantes que pertenezcan a la misma empresa matriz o grupo de sociedades y los que celebren acuerdos o apliquen prácticas concertadas para la comercialización del medicamento en cuestión deben considerarse una única entidad).

No obstante, los solicitantes deben tener en cuenta que normalmente debe elegirse una denominación idéntica para un producto idéntico, salvo si hay razones imperiosas para utilizar una denominación diferente.

Con arreglo al artículo 9, el solicitante de un reconocimiento mutuo «deberá acreditar que el expediente

es idéntico al aceptado por el primer Estado miembro que le concedió la autorización, o señalar las adiciones o modificaciones que pueda contener». Los medicamentos idénticos con resúmenes de las características idénticos deben basarse en expedientes idénticos, puesto que cualquier diferencia introducida entre la concesión de la primera autorización de comercialización y la solicitud de reconocimiento mutuo debe haber sido notificada, al menos, a la autoridad competente y tiene que haberse incorporado al expediente. Para garantizar una armonización total del procedimiento de reconocimiento mutuo, la legislación trata explícitamente este aspecto al pedir al solicitante que indique si tiene que actualizarse el expediente al proceder al reconocimiento mutuo.

c) *Contenido del expediente*

El hecho de que la legislación obligue explícitamente al solicitante de un reconocimiento mutuo a que presente una solicitud acompañada de todas las informaciones y documentos pertinentes pone de manifiesto un principio general del procedimiento de reconocimiento mutuo de los medicamentos: cada Estado miembro interesado debe disponer de un expediente completo. Así pues, en la legislación no está prevista una situación en la que un único Estado miembro posea el expediente completo mientras que los demás Estados miembros interesados sólo se basen en el expediente del primero. Como se verá a continuación, este hecho tiene importantes repercusiones, especialmente para el reconocimiento mutuo de medicamentos genéricos.

Como se ha destacado anteriormente, el titular de la autorización debe adjuntar a la solicitud de reconocimiento mutuo todas las informaciones y todos los documentos indicados en los artículos 4 y 4 *bis* de la Directiva 65/65 CEE.

La letra a) del punto 8 del párrafo tercero del artículo 4 concede a los solicitantes algunas exenciones con respecto a la necesidad de aportar los resultados de las pruebas farmacológicas, toxicológicas y clínicas. En virtud del principio anteriormente mencionado, es decir que «cada Estado miembro interesado debe disponer de un expediente completo», el solicitante sólo puede acogerse a estas exenciones, dentro del procedimiento de reconocimiento mutuo, si las condiciones estipuladas en la letra a) del punto 8 del párrafo tercer del artículo 4⁽²⁶⁾ se cumplen también en los Estados miembros en los que se solicita el

⁽²⁴⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: artículo 18 de la Directiva 81/85/CEE.

⁽²⁵⁾ Al final de procedimiento de reconocimiento mutuo, se aprobará un único nombre arbitrario por autorización de comercialización concedida (autorizaciones nacionales de comercialización), lo que está de acuerdo con las disposiciones actuales del Derecho comunitario, tal como se indica en el punto C.

⁽²⁶⁾ Conviene destacar que estas condiciones particulares no se han modificado a pesar de la introducción del procedimiento de reconocimiento mutuo (y del procedimiento centralizado).

reconocimiento mutuo (los Estados miembros interesados). Estas condiciones son:

— En el caso del inciso i) de la letra a) del punto 8 del párrafo tercero del artículo 4 (consentimiento informado), el medicamento respecto al cual se alegue una similitud esencial tiene que estar autorizado tanto en el Estado miembro de referencia como en los interesados, y el solicitante en todos estos Estados miembros ha de demostrar dicha similitud (excepto cuando el «medicamento original» ya haya sido objeto de reconocimiento mutuo en los Estados miembros interesados; en estos casos se reconoce automáticamente la similitud esencial). Además, el consentimiento del titular de la autorización de comercialización del medicamento original del titular de la autorización de comercialización del medicamento original debe hacerse extensivo a la utilización, en cada Estado miembro afectado por el procedimiento, de las referencias farmacológicas, toxicológicas o clínicas del expediente de dicho medicamento.

— En el caso del inciso ii) de la letra a) del punto 8 del párrafo tercero del artículo 4 («solicitud bibliográfica»), el solicitante tiene que presentar a los Estados miembros afectados por el procedimiento de reconocimiento mutuo un expediente completo que acredite, mediante referencias detalladas a la literatura científica publicada, presentadas de acuerdo con la Directiva 75/318/CEE, que los componentes del medicamento tienen una utilización médica claramente establecida. Hay que destacar también que la solicitud debe tener en cuenta todas las condiciones establecidas por esta Directiva. Por supuesto, el solicitante puede elegir entre los datos bibliográficos en los que se basa la solicitud presentada en el Estado miembro de referencia. La aceptación de estos datos bibliográficos de la autorización de comercialización, sujeta posteriormente al reconocimiento mutuo. Con arreglo al artículo antes citado, los datos presentados deben probar que los componentes del medicamento evaluado tienen una eficacia reconocida y un nivel de seguridad aceptable. Las solicitudes introducidas en este contexto son y deben seguir siendo, por definición, completas e independientes («solicitudes autónomas»).

— En el caso del inciso iii) de la letra a) del punto 8 del párrafo tercero del artículo 4 (solicitud genérica), el medicamento respecto al cual se alegue una similitud esencial tiene que estar autorizado tanto en el Estado miembro de referencia como en los interesados, y el solicitante en todos estos Estados miembros ha de demostrar dicha similitud, excepto cuando el «medicamento original» ya haya seguido un procedimiento comunitario; en

estos casos, cuando ya esté demostrada en el Estado miembro de referencia, se reconoce automáticamente la similitud esencial en los Estados miembros interesados.

Además, el medicamento respecto al cual se alegue una similitud esencial tiene que estar autorizado en la Comunidad, de acuerdo con las disposiciones comunitarias vigentes, con una anterioridad de al menos seis (o diez) años. Si el período de protección es el mismo en todos los Estados miembros interesados, no habrá problema; por el contrario, si este período es mayor en un Estado miembro interesado que en el Estado miembro de referencia, no está permitido el reconocimiento mutuo en el Estado miembro interesado antes de que expire el período de diez años.

d) *Casos particulares relativos a los medicamentos genéricos*

La legislación comunitaria no prevé ninguna exención respecto a la posibilidad de que los medicamentos genéricos se acojan al procedimiento de reconocimiento mutuo y a la aplicación concreta de este procedimiento de dichos productos.

Debido a las particularidades de estos medicamentos, la Comisión quisiera destacar los aspectos siguientes.

Cuando se trate de solicitudes de reconocimiento mutuo de autorizaciones de medicamentos genéricos en Estados miembros donde no esté armonizado el resumen de las características del producto original respecto al cual se alega similitud esencial, el solicitante tiene que demostrar dicha similitud en todos los Estados miembros interesados. Es obligatorio, en particular, que todas las indicaciones que figuran en el resumen de las características del producto propuesto en la solicitud genérica (tal como se ha autorizado por el Estado miembro de referencia) consten también en el resumen de las características del producto original, que, por lo menos en algunos de los Estados miembros interesados, puede contener indicaciones complementarias.

Para acreditar que existe similitud esencial puede exigirse la presentación de estudios de biodisponibilidad. No obstante, incluso cuando los productos originales (o, más exactamente, el resumen de las características de estos productos) no estén (aún) armonizados, los Estados miembros deben tener en cuenta, en la medida en que sea posible y pertinente, los resultados de los estudios de biodisponibilidad utilizados en el Estado miembro de referencia.

El reconocimiento mutuo de la autorización de comercialización de un medicamento «genérico» podría crear problemas porque, en algunos casos, se traduciría en una armonización (horizontal) entre Estados miembros del resumen de las características del medicamento genérico, mientras que se produciría una discrepancia (vertical) en distintos Estados miembros entre el resumen armonizado de las características del medicamento genérico y el resumen de las características del producto original en los mismos países. El problema se debe a que el producto «original», es decir, la primera autorización de comercialización concedida a la empresa inventora, respecto al cual se alega similitud, no siempre tiene el mismo resumen de las características en todos los Estados miembros. Esta situación puede tolerarse en la medida en que no implique un problema de salud pública. Siempre que suponga un grave riesgo para la salud pública (principalmente en lo que se refiere a contraindicaciones, efectos indeseables, precauciones de utilización, etc.), deberá recurrirse al arbitraje, respecto al medicamento genérico, de acuerdo con el artículo 10 de la Directiva 75/319/CEE, mientras que la armonización paralela de los resúmenes nacionales de las características del producto original se asegurará mediante un procedimiento basado en el artículo 11 de la misma Directiva.

5. Procedimiento de reconocimiento mutuo a iniciativa de un Estado miembro (artículo 7 bis de la Directiva 65/65/CEE)

El artículo 7 bis de la Directiva 65/65/CEE (con efectos a partir del 1 de enero de 1998) obliga a los Estados miembros a iniciar un procedimiento de reconocimiento mutuo siempre que proceda, independientemente de la vía elegida por el solicitante. Esta disposición vinculante afecta a todas las solicitudes validadas a partir del 1 de enero de 1998. Por lo tanto, a partir de dicha fecha las solicitudes relativas a medicamentos que ya hayan recibido autorización para su comercialización en otro Estado miembro deberán tratarse en el marco del procedimiento de reconocimiento mutuo.

Este procedimiento debe interpretarse, en consecuencia, como una disposición «comodín» a disposición de los Estados miembros para garantizar la aplicación eficaz del Derecho comunitario en materia de reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales de comercialización.

A este respecto, la Comisión considera que la existencia de diferencias entre el resumen de las características del producto ya aprobado en un Estado miembro y el resu-

men de las características elaborado con motivo de una solicitud que esté examinando otro Estado miembro no impide necesariamente que éste inicie un procedimiento de reconocimiento mutuo⁽²⁷⁾. Cuando las diferencias no tengan implicaciones de orden terapéutico⁽²⁸⁾ — es decir, los principios activos de ambos medicamentos presenten la misma composición cualitativa y cuantitativa (esto es, la misma concentración), e idéntica forma farmacéutica —, deberán ser a considerados iguales y habrá que recurrir al procedimiento de reconocimiento mutuo.

Ahora bien, en el caso de un medicamento con una utilización médica claramente establecida, demostrada de conformidad con lo dispuesto en el inciso ii) de la letra a) del apartado 8 del párrafo tercero del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE («solicitudes bibliográficas»), y si dicha utilización establecida se basa en datos relativos a un grupo de productos existentes con distintos resúmenes de características en los Estados miembros, los procedimientos nacionales independientes podrán seguir su curso siempre que no exista armonización comunitaria sobre la utilización del componente o componentes del medicamento de que se trata; en efecto, el objetivo del artículo 7 bis de la Directiva 75/319/CEE es no conceder la armonización a una clase terapéutica entera o a un grupo completo de medicamentos. En cualquier caso, huelga decir que sigue siendo aplicable el artículo 11 de esta misma Directiva.

6. Solicitudes simultáneas (apartado 2 del artículo 7 de la Directiva 65/65/CEE)

El apartado 2 del artículo 7 de la Directiva 65/65/CEE ofrece a los Estados miembros la posibilidad de iniciar

⁽²⁷⁾ Por supuesto, lo anterior sólo es aplicable si el solicitante es el mismo en ambos Estados miembros. Sin embargo, los solicitantes que pertenezcan a una misma empresa matriz o a un mismo grupo de sociedades deben ser considerados una entidad única. Lo mismo ocurre con los solicitantes que, a pesar de no pertenecer a una misma empresa matriz o a un mismo grupo de sociedades, hayan celebrado acuerdos (titulares de licencias, por ejemplo) o ejerzan prácticas concertadas para la comercialización del medicamento en cuestión en distintos Estados miembros (véase también el punto E.3).

⁽²⁸⁾ El Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas ya adoptó este planteamiento en el ámbito de las importaciones paralelas, al objeto de determinar si el producto importado es el mismo que otro ya comercializado en el país de importación y puede estar cubierto, en consecuencia, por la misma autorización de comercialización (véase, por ejemplo, el asunto C-201/94, The Queen contra The Medicines Control Agency, *ex parte* Smith Nephew Pharmaceuticals Ltd, [1996] Rec., p. I-5846).

un procedimiento de reconocimiento mutuo cuando una solicitud presentada en un Estado miembro ya se esté estudiando de forma efectiva en otro Estado miembro.

Esta disposición sólo se refiere de forma explícita a los casos en los que haya solicitudes idénticas que estén siendo estudiadas en diversos Estados miembros, sin que exista autorización previa alguna concedida en otro Estado miembro. En los casos en los que otro Estado miembro ya haya concedido una autorización de comercialización, será de aplicación el artículo 7 *bis* de la misma Directiva.

La formulación optativa del apartado 2 del artículo 7 implica que el Estado miembro en cuestión podrá elegir entre suspender el procedimiento de autorización y quedar a la espera del informe de evaluación preparado por el otro Estado miembro o proceder al estudio de la solicitud. Esta disposición es y seguirá siendo aplicable a todas las solicitudes presentadas con posterioridad al 1.1.1995, sin que la entrada en vigor del artículo 7 *bis* con efectos a partir del 1.1.1998 tenga consecuencias directivas para su aplicabilidad. Por lo tanto, varios Estados miembros podrían llevar adelante el estudio en paralelo de solicitudes simultáneas e idénticas, en aplicación del apartado 2 del artículo 2, incluso después del 1.1.1998. Sin embargo, la posibilidad de que ello ocurra es sólo teórica ya que, tan pronto como uno de los dos Estados miembros autorice la comercialización, será aplicable el artículo 7 *bis* de la Directiva 65/65/CEE, con lo que el Estado miembro que todavía no haya concedido la autorización habrá de iniciar un procedimiento de reconocimiento mutuo según lo establecido en dicho artículo.

Habida cuenta de que la solicitud tiene que estar estudiándose de forma efectiva en el otro Estado miembro, este mecanismo obliga a los Estados miembros a cooperar activamente. Tras haber determinado que la solicitud en cuestión está siendo objeto de estudio efectivo, el Estado miembro que haya suspendido su evaluación informará al otro Estado miembro (de referencia) y al solicitante acerca de su decisión de dejar en suspenso el examen minucioso de dicha solicitud.

Dentro de los noventa días siguientes a la recepción del informe de evaluación elaborado con motivo del estudio de la solicitud, el Estado miembro que haya suspendido el examen deberá aceptar la decisión del otro Estado miembro (de referencia) y el resumen de características del producto aprobado por éste o aplicar, si considera que hay motivos para pensar que la autorización del medicamento en cuestión puede constituir un riesgo para la salud pública, los procedimientos contemplados en los

artículos 10, 11 y 12 de la Directiva 75/319/CEE (procedimiento de arbitraje).

7. Mantenimiento de la armonización

Como ya se ha subrayado, el reconocimiento mutuo de las autorizaciones de comercialización de medicamentos reposa en el principio de que los resúmenes de las características de los productos que hayan sido objeto del procedimiento de reconocimiento mutuo deberán ser idénticos y seguir siéndolo en todos los Estados miembros interesados. Dicho principio, enunciado en el artículo 15 de la Directiva 75/319/CEE, es aplicable a todas las autorizaciones de comercialización que hayan sido concedidas a resultas de los procedimientos contemplados en el artículo 9 de la Directiva 75/319/CEE y en los artículos 7 y 7 *bis* de la Directiva 65/65/CEE.

El principio de mantenimiento de la armonización no se limita, sin embargo, a los productos que hayan sido objeto de reconocimiento mutuo. Como ya hemos señalado, también abarca todos los demás casos en que se haya producido una armonización total o parcial del resumen de las características de un producto mediante la aplicación de un procedimiento comunitario.

A continuación figura una lista de los casos en los que debe interpretarse, en cualquier circunstancia, que las autorizaciones están armonizadas en todos los Estados miembros afectados:

- medicamentos incluidos en el ámbito de aplicación de la Directiva 87/22/CEE⁽²⁹⁾ (medicamentos que fueron objeto del antiguo procedimiento de concertación),
- medicamentos que hayan sido objeto de los procedimientos de reconocimiento mutuo previstos en los artículos 7 y 7 *bis* de la Directiva 65/65/CEE,
- medicamentos autorizados con arreglo al apartado 4 del artículo 9 de la Directiva 75/319/CEE,
- medicamentos sometidos a los procedimientos previstos en los artículos 11 y 12 de la Directiva 75/319/CEE⁽³⁰⁾.

⁽²⁹⁾ DO L 15 de 17.1.1987, p. 38; Directiva derogada por la Directiva 93/41/CEE.

⁽³⁰⁾ Para los medicamentos de uso veterinario: artículos 19 o 20 de la Directiva 81/851/CEE.

8. Asociación fija de productos

Pueden surgir dudas en cuanto al procedimiento que debe aplicarse para la autorización de asociaciones de medicamentos (medicamentos que contienen varios productos -como las vacunas- que forman una asociación fija) cuando los resúmenes de las características de uno o varios productos de la asociación ya hayan sido objeto de armonización. En realidad, cualquier asociación de medicamentos constituye un producto independiente y distinto que requiere una autorización y un resumen de características propios. Por consiguiente, nunca debe considerarse a la asociación de medicamentos equivalente o idéntica a los productos que la componen. Sin embargo, en la situación que nos ocupa las autoridades competentes están obligadas a tener en consideración y respetar posibles armonizaciones previas cuando efectúen la evaluación de uno o varios componentes de la asociación. En caso contrario, quedaría completamente justificada la aplicación de lo dispuesto en el artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE al objeto de mantener la armonización.

9. Aplicación de las disposiciones en materia de reconocimiento mutuo a las «extensiones» de autorizaciones nacionales de comercialización no armonizadas

Existen modificaciones fundamentales de las autorizaciones de comercialización (las que afectan, por ejemplo, a las indicaciones terapéuticas, las concentraciones, la forma farmacéutica o la vía de administración) que hacen necesaria la presentación de una nueva solicitud de autorización.

El hecho de que las solicitudes relativas a tales modificaciones deban seguir el procedimiento de evaluación científica normalmente reservado a las nuevas solicitudes, sin que pueda aplicarse un procedimiento simplificado (procedimiento de modificación) no debe enmascarar el hecho de que, en opinión de la Comisión, lo que el interesado solicita realmente en esos casos es la modificación de una autorización de comercialización previamente concedida y no una autorización completamente nueva. Cuando tales modificaciones introducen cambios en la dosificación, la forma farmacéutica o las indicaciones, reciben deliberadamente la denominación de «extensiones» de una autorización de comercialización ya existente.

Es oportuno mencionar, a este respecto los casos en que el solicitante haya recibido inicialmente para el mismo medicamento dos autorizaciones diferentes de alcance estrictamente nacional en distintos Estados miembros. Si, con posterioridad, el mismo solicitante deseara obtener autorizaciones nacionales armonizadas en distintos Estados miembros — mediante la presentación de solicitudes de modificación de las autorizaciones nacionales de comercialización — sería obviamente imposible evitar que

el caso en cuestión entrara en el ámbito de aplicación del procedimiento de reconocimiento mutuo.

De ser así, habrá que considerar la solicitud de modificación como si se tratara de una solicitud de autorización para el mismo producto conforme a lo dispuesto en el artículo 9 de la Directiva 75/319/CEE, con las consiguientes repercusiones jurídicas.

Evidentemente, como en cualquier otro caso de reconocimiento mutuo, deberán cumplirse los criterios relativos tanto a la identidad del producto como a la composición y exhaustividad del expediente. En otras palabras, antes de que se inicie cualquier procedimiento de reconocimiento mutuo de «extensiones» de este tipo, el solicitante deberá armonizar el resumen de las características del producto ya aprobado a nivel nacional, con el fin de fundamentar su solicitud con el mismo expediente en todos los Estados miembros. Esta armonización *a priori* puede ser efectuada mediante una serie de procedimientos nacionales coordinados de modificación⁽³¹⁾ o bien por el procedimiento comunitario previsto en el artículo 11 de la Directiva 75/319/CEE. Lógicamente, si el solicitante opta por la presentación de un expediente enteramente nuevo, sin referencia alguna a los expedientes relativos a las autorizaciones nacionales ya concedidas, dicha armonización previa no será necesaria.

CONCLUSIÓN

El nuevo sistema comunitario de autorizaciones de comercialización fue establecido en 1993 para dotar de mayor armonización y coherencia a un mercado muy particular, extremadamente heterogéneo y fragmentado a pesar de casi treinta años de elaboración de normas técnicas y criterios comunes. Desde 1995 y, principalmente, a partir del 1 de enero de 1998 (fecha de expiración de las disposiciones transitorias contempladas en el procedimiento de reconocimiento mutuo), existe un nuevo entorno jurídico europeo al que se ha de recurrir para garantizar una armonización progresiva, continua y duradera de todos los medicamentos que tienen acceso al mercado comunitario.

Además de hacer posible esta armonización, el nuevo sistema comunitario de autorizaciones de comercialización logra tres metas distintas. De cara a los ciudadanos europeos, garantiza que los nuevos medicamentos comercializados en la Comunidad habrán sido objeto de una evaluación independiente, basada en normas científicas estrictas en materia de calidad, seguridad y eficacia, y que los medicamentos se utilizarán en las mismas condiciones

⁽³¹⁾ El Reglamento (CEE) n° 541/95 no es aplicable a las autorizaciones nacionales de comercialización independientes que no hayan sido objeto de ningún procedimiento comunitario.

en el conjunto de la Unión Europea. En segundo lugar, proporciona a la industria farmacéutica un acceso rápido al mercado único europeo, ya sea a través de la autorización comunitaria única o del reconocimiento mutuo. Por último, al eliminar la repetición de evaluaciones que caracterizaba al antiguo sistema, permite una utilización más racional de los recursos destinados a la autorización y vigilancia de los medicamentos.

Sin embargo, la intervención de las autoridades públicas a los niveles nacional y comunitario se limita al establecimiento de unas condiciones económicas y reglamentarias adecuadas, tras lo cual corresponde a los agentes económicos extraer el máximo provecho del mercado único. Así pues, es esencial que las empresas farmacéuticas se integren por completo al nuevo entorno jurídico y reglamentario, para lo cual habrán de tener debidamente en cuenta las nuevas «reglas del juego» a la hora de establecer proyectos y estrategias comerciales.

Los Estados miembros han dado prueba de diligencia al adoptar la legislación sobre mercado único y en la apli-

cación de las orientaciones comunitarias relativas a la obtención de medicamentos. Sin embargo, las divergencias de interpretación en el seno de las administraciones nacionales, unidades a una cierta renuencia a confiar en la evaluación científica de los demás Estados miembros y a los prolongados procedimientos administrativos suplementarios (adopción de decisiones administrativas) han impedido sacar el máximo provecho de los nuevos procedimientos. Estos retrasos a nivel nacional siguen limitando la positiva contribución del mercado único al acceso de la población y los pacientes a los medicamentos.

Para corregir esta situación y mejorar, en general, el funcionamiento de los procedimientos, puede ser necesario recurrir a la modificación de los textos jurídicos vigentes, en el marco de la revisión general del nuevo sistema prevista para el año 2000. La Comisión espera con interés las contribuciones que deseen efectuar las administraciones nacionales, la AEEM y todas las demás partes interesadas (asociaciones de consumidores y pacientes, empresas farmacéuticas, asociaciones empresariales, etc.) al objeto de preparar el terreno.

No oposición a una concentración notificada

(Caso IV/M.1218 — Packaging International BV/NV Koninklijke KNP BT)

(98/C 229/04)

(Texto pertinente a los fines del EEE)

El 3 de julio de 1998, la Comisión decidió no oponerse a la concentración de referencia y declararla compatible con el mercado común. Esta decisión se basa en lo dispuesto en la letra b) del apartado 1 del artículo 6 del Reglamento (CEE) n° 4064/89 del Consejo. El texto completo de la decisión está disponible únicamente en inglés y se hará público después de liberado de cualquier secreto comercial que pueda contener. Estará disponible:

- en versión papel en las oficinas de ventas de la Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas (véase la lista en la última página),
- en formato electrónico, en la versión «CEN» de la base de datos CELEX, con el número de documento 398M1218. CELEX es el sistema de documentación automatizado de la legislación de la Comunidad Europea. Podrá obtenerse más información sobre la suscripción en la dirección siguiente:

EUR-OP
Información, Mercadotecnia y Relaciones Públicas (OP/4B)
2, rue Mercier
L-2985 Luxembourg
Tel. (352) 29 29-42455; fax (352) 29 29-42763.
