

UNIVERSIDAD DE NAVARRA  
FACULTAD DE DERECHO  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN DERECHO

**EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS EN ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Y LA  
UNIÓN EUROPEA**

**Alejandro Silva Ortiz**



**TESIS DOCTORAL**

Pamplona, 2011

Servicio de Publicaciones de la Universidad de Navarra

ISBN 84-8081-127-7



UNIVERSIDAD DE NAVARRA  
FACULTAD DE DERECHO  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN DERECHO

**EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS EN ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Y LA  
UNIÓN EUROPEA**

**Alejandro Silva Ortiz**

**TESIS DOCTORAL**

Vº Bº

PROF. DR. FRANCISCO DE BORJA LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO

Pamplona, 2011



## Índice

ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	13
CAPÍTULO I. EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	21
I. CONFIGURACIÓN HISTÓRICA DEL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS	23
1. Primera etapa de regulación: El Federal Food and Drugs Act de 1906, el caso “Sulfanilamida” y el Federal Food, Drug, and Cosmetic Act de 1938	23
1.1. El Federal Food and Drugs Act de 1906	24
1.2. La tragedia del Sufanilamida	26
1.3. El Federal Food, Drug, and Cosmetic Act de 1938	29
2. Segunda etapa de regulación: El caso de “Talidomida” y la modificación del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act de 1962 (Kefauver-Harris Amendment)	30
2.1. El caso de “Talidomida”	31
2.2. La modificación del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act de 1962 (Kefauver-Harris Amendment)	32

EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Y LA UNIÓN EUROPEA	
2	
<hr/>	
3. Tercera etapa de regulación: El caso de “Vioxx” y el Food and Drug Administration Amendments Act de 2007	34
3.1. El caso de “Vioxx”	34
3.2. Food and Drug Administration Amendments Act de 2007	39
4. La sentencia Industrial Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute y la Orden Ejecutiva 12866. Los principios regulatorios de las agencias federales	41
II. LA ORGANIZACIÓN Y COMPETENCIAS DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)	46
1. La Oficina de Nuevos Medicamentos	47
1.1. Oficina de Evaluación de Medicamentos I	49
1.2. Oficina de Evaluación de Medicamentos II	50
1.3. Oficina de Evaluación de Medicamentos III	52
1.4. Oficina de Evaluación de Medicamentos IV	53
1.5. Oficina de Medicamentos Antimicrobianos	54
1.6. Oficina de Medicamentos Oncológicos	55
2. La Oficina de Ciencia Farmacéutica	56
2.1. Oficina de Evaluación de la Calidad de Nuevos Medicamentos	58
3. La Oficina de Ciencia Traslacional	59
3.1. Oficina de Farmacología Clínica	60
3.2. Oficina de Bioestadísticas	64
4. La Oficina de Vigilancia y Epidemiología	67
5. Los Comités Asesores	70
III. EL PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS	72
1. Las reuniones preliminares entre el CDER y los laboratorios	74

---

2. La revisión y aprobación previa al procedimiento por parte de los Comités Éticos Supervisores	75
2.1. Naturaleza y conformación de los Comités Éticos Supervisores	76
2.2. La revisión de la información sobre los ensayos clínicos por parte del Comité Ético Supervisor	78
2.3. La decisión del Comité Ético Supervisor	80
3. El inicio del procedimiento de autorización de ensayos clínicos	82
3.1. La presentación de la solicitud de autorización de ensayos clínicos	82
3.2. La evaluación científica de la solicitud de autorización de ensayos clínicos	84
3.2.1. La identificación y apreciación técnica de los riesgos	86
3.2.2. Las apreciaciones sociales y económicas en torno a los medicamentos experimentales	96
3.2.3. El examen riesgo-beneficio	99
3.2.4. La decisión de la solicitud de autorización de ensayos clínicos	100
4. La actividad de seguimiento de los efectos causados por los medicamentos experimentales	103
4.1. Los reportes de eventos adversos	104
4.1.1. Los reportes anuales	106
4.2. Las funciones de seguimiento de los riesgos por parte de los comités éticos supervisores	107
5. Las medidas de suspensión y revocación de la autorización de los ensayos clínicos	109

IV. EL PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS	111
1. La solicitud de autorización de comercialización y su admisibilidad	112
2. La evaluación científica de las solicitudes de autorización de comercialización	114
2.1. Las apreciaciones técnicas sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos	116
2.1.1. La evaluación de la información técnica del medicamento	117
2.1.2. La evaluación de la calidad y su incidencia en la eficacia y seguridad del medicamento	119
2.1.3. La evaluación de la información contenida en el etiquetado del medicamento	121
2.2. Las apreciaciones económicas y sociales en torno al medicamento	124
2.3. El examen riesgo-beneficio	128
2.3.1. La Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos	129
3. La decisión de autorización de comercialización	132
4. La actividad de farmacovigilancia	135
4.1. Los reportes de eventos adversos	138
4.2. Las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos requeridas post-autorización	140
4.3. Los estudios y ensayos clínicos post-autorización	143
5. Las potestades de modificación, suspensión y revocación de las autorizaciones	147
5.1. La modificación del etiquetado	147

---

5.2.	La suspensión y revocación de las autorizaciones. El principio de precaución	151
V.	LAS SOLICITUDES ESPECIALES DE ACCESO A FÁRMACOS EXPERIMENTALES Y DE CALIFICACIÓN DE PRODUCTOS DE VÍA EXPEDITA	157
1.	La solicitud de acceso a medicamentos experimentales	158
2.	La solicitud de calificación de un medicamento como “producto de vía expedita”	161
2.1.	Elementos probatorios	162
2.1.1.	Enfermedades graves o que amenacen la vida	163
2.2.	La decisión de calificación de un medicamento como “producto de vía expedita”	165
2.3.	Las modalidades de revisión expedita	167
2.3.1.	La revisión prioritaria	167
2.3.2.	Autorización acelerada	169
	<b>CAPÍTULO II EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN LA UNIÓN EUROPEA</b>	175
I.	CONFIGURACIÓN HISTÓRICA DEL PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO DE AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS	177
1.	Primera etapa de regulación: Los primeros intentos de armonización de los criterios de autorización.	178
1.1.	El procedimiento de mutuo reconocimiento y el Comité de Especialidades Farmacéuticas	180
1.2.	La unificación de los criterios de evaluación científica	182
2.	Segunda etapa de regulación: Las decisiones de autorización vinculantes para los Estados miembros y la regulación de los efectos adversos sobrevenidos	183
2.1.	El procedimiento arbitral y el procedimiento centralizado	184

2.2.	La regulación de los efectos adversos sobrevenidos y el principio de precaución	187
3.	Tercera etapa de regulación: La autorización de los ensayos clínicos y las nuevas funciones y técnicas ejercidas en el procedimiento centralizado	190
II. ORGANIZACIÓN Y COMPETENCIAS DE LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO Y DE LA COMISIÓN EUROPEA EN EL PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO		192
1. La Agencia Europea del Medicamento		193
1.1.	Los Grupos de Trabajo	195
1.1.1.	Grupo de Trabajo sobre Seguridad	196
1.1.2.	Grupo de Trabajo de Consultoría Técnica	199
1.1.3.	Grupo de Trabajo sobre Calidad	202
1.1.4.	Grupo de Trabajo sobre Farmacovigilancia	203
1.1.5.	Grupo de Trabajo sobre las relaciones entre los Comités Científicos de la Agencia Europea del Medicamento y las Organizaciones de Pacientes y Consumidores	204
1.2.	Los Grupos de Asesoría Científica	205
2. La Comisión Europea		206
2.1.	El Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano	208
III. EL PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS		212
1. Naturaleza y funciones de los comités éticos		213
2. La evaluación científica de los medicamentos experimentales		215
2.1.	Las apreciaciones técnicas de los medicamentos experimentales	216

---

2.2.	Las apreciaciones sociales de los medicamentos experimentales	221
2.3.	El examen riesgo-beneficio y el dictamen del comité ético	223
3.	La decisión de autorización de los ensayos clínicos	224
IV.	EL PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO DE AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS	227
1.	Reuniones preliminares entre el CMUH y los laboratorios	227
2.	La presentación y admisión de la solicitud de autorización	229
3.	La evaluación científica del medicamento	232
3.1.	La evaluación de la información técnica del medicamento	237
3.2.	La evaluación de la calidad	237
3.3.	La evaluación del etiquetado y prospecto del medicamento	238
3.4.	Sistema de farmacovigilancia y gestión de riesgos	240
3.4.1.	La especificación de la seguridad	243
3.4.2.	El plan de farmacovigilancia	244
3.4.3.	Las técnicas de minimización de riesgos	245
3.5.	El examen riesgo-beneficio y el dictamen técnico del Comité de Medicamentos de Uso Humano	246
4.	La decisión de autorización por parte de la Comisión Europea	249
4.1.	Circunstancias políticas y sociales en torno a los medicamentos	251
4.2.	Circunstancias económicas en torno a los medicamentos	252
4.3.	Las relaciones entre los dictámenes técnicos del Comité de Medicamentos de Uso Humano y las decisiones de la Comisión Europea	254
5.	La aplicación del principio de precaución	258
5.1.	Casos de aplicación del principio de precaución	266

<b>CAPÍTULO III ESPECIALIDADES REGULATORIAS EN EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS</b>	<b>271</b>
<b>I. PRINCIPALES SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN LOS SISTEMAS AMERICANO Y EUROPEO</b>	<b>272</b>
1. Similitudes y diferencias respecto a la organización interna de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento	274
1.1. Distribución de funciones	274
1.2. Relaciones internas	278
2. Similitudes y diferencias respecto al procedimiento de autorización de ensayos clínicos	280
2.1. Los criterios de evaluación científica	281
2.2. La labor de los comités éticos	282
2.3. La adopción de cláusulas accesorias como técnica de seguimiento	284
3. Similitudes y diferencias respecto al procedimiento de autorización de comercialización de nuevos medicamentos	285
3.1. Los criterios de evaluación científica	285
3.2. La colaboración de la sociedad en el procedimiento: los Comités Asesores y los Grupos de Trabajo	287
3.3. La relevancia de las apreciaciones políticas, sociales y económicas para la decisión de autorización	288
3.4. Las técnicas de farmacovigilancia	290
3.5. La aplicación del principio de precaución	292
4. Similitudes y diferencias respecto a las solicitudes especiales de autorización de medicamentos	294
4.1. Acceso a medicamentos experimentales	295
4.2. Solicitudes de revisión acelerada	296

---

II. FUNCIONES ADMINISTRATIVAS ESPECIALES EJERCIDAS EN EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS	298
1. Limitaciones de las categorías jurídicas generales para explicar las funciones administrativas ejercidas en el ámbito especial de referencia	299
2. Criterios ordenadores del ámbito especial de referencia	301
3. Identificación de las funciones administrativas ejercidas en el ámbito especial de referencia	305
3.1. La función de dirección	307
3.1.1. La auto-organización de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento.	308
3.1.2. Los planes y estrategias de gestión y mitigación de riesgos	310
3.2. La función de interlocución entre la Administración y la sociedad	313
3.2.1. Los comités multidisciplinares y la obtención de información de agrupaciones privadas	316
3.2.2. La asesoría prestada a los laboratorios	319
3.2.3. Los planes y estrategias de gestión y mitigación de riesgos	321
III. LA CENTRALIDAD DEL PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO EN EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS	323
1. Los efectos de la regulación de los riesgos sobre el modo de entender el procedimiento administrativo	324
2. La noción de procedimiento administrativo aplicada en el régimen de autorización de nuevos medicamentos	330
2.1. La función racionalizadora del procedimiento administrativo	330

2.2.	Los procedimientos de autorización de nuevos medicamentos como procedimientos administrativos de tercera generación	332
3.	Consideraciones finales	338
	<b>CONCLUSIONES</b>	341
	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	351

## Abreviaturas

CDER. — Center for Drug Evaluation and Research

CFR. — Code of Federal Regulations

CMUH. — Comité de Medicamentos de Uso Humano

FDA.— Food and Drug Administration

FDAAA. — Food and Drug Administration Amendments Act

FFDCA. — Federal Food, Drug, and Cosmetic Act

STJCE. — Sentencia del Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas

STPI. — Sentencia del Tribunal de Primera Instancia



## Introducción

La intervención del Estado para controlar los efectos generados por los productos farmacéuticos no es un fenómeno nuevo. Al menos desde 1906, las primeras normativas en la materia regulaban la eficacia y seguridad de los medicamentos mediante un control *ex post*, como es el caso del *Federal Food and Drugs Act* en Estados Unidos de América<sup>1</sup>. Años después, comenzaron a aplicarse técnicas

---

<sup>1</sup> Sobre el procedimiento de autorización establecido en el *Federal Food and Drugs Act* de 1906, véanse CECCOLI, Stephen J.: *Pill politics. Drugs and the FDA*, Lynne Rienner Publishers, Boulder, 2004, p. 59 y ss.; SWANN, John P.: "History of the FDA", en *The Food and Drug Administration*, HICKMANN, Meredith (Ed.), Nova Science Publishers, Nueva York, 2003, p. 10 y ss.; YOUNG, James Harvey: "The long struggle for the 1906 Law", en *The Food and Drug Administration*, HICKMANN, Meredith (Ed.), Nova Science Publishers, Nueva York, 2003, p. 18 y ss.; JANSSEN, Wallace F.: "The story of the laws behind the labels", en *The Food and Drug Administration*, HICKMANN, Meredith (Ed.), Nova Science Publishers, Nueva York, 2003, p. 23 y ss.; y DUNN, Charles Wesley: "Original Federal Food and Drugs Act of June 30, 1906 as Amended: its legislative history", en *Food Drug Cosmetic Law Quarterly*, Volumen 1, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., septiembre, 1946, p. 304.

preventivas mediante el procedimiento de autorización instaurado en 1938 en dicho sistema jurídico<sup>2</sup>.

Lo que resulta ciertamente novedoso es la posición del Derecho frente a la incertidumbre científica asociada a los efectos de los fármacos. Al igual que otras actividades tecnológicas, la invención y desarrollo de medicamentos lleva consigo determinados riesgos imposibles de predecir. Esta característica ha modificado la perspectiva regulatoria. La Administración Pública ejerce nuevas funciones que buscan adaptarse a la realidad técnica del sector, así como promover la participación y cooperación de los diversos grupos de interés vinculados con el ámbito de regulación.

Tradicionalmente, el procedimiento administrativo cumple con la finalidad de revestir de formalidad las actuaciones de la Administración Pública, asegurando una adecuada ejecución de la ley y la tutela de los derechos de los ciudadanos<sup>3</sup>. A dicha función auxiliar de la legalidad material, sin embargo, se suman nuevas funciones. Así, en

---

<sup>2</sup> En relación al procedimiento de autorización establecido por el *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* de 1938, el cual constituye el núcleo de la regulación vigente, véanse KLEINFELD, Vincent A.: "Legislative history of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act" en *Food Drug Cosmetic Law Quarterly*, Volumen 1, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., diciembre, 1946, p. 569 y ss.; JANSSEN, W.: *Ob. Cit.*, p. 24 y ss.; y YOUNG, J. H.: "The government and the consumer: Evolution of food and drug laws. The Food and Drug Cosmetic Act", en *Journal of Public Law*, Volumen 13, Sweet and Maxwell, Londres, 1964, p. 203.

<sup>3</sup> BARNÉS, Javier: "Sobre el procedimiento administrativo: Evaluación y perspectivas", en *Innovación y Reforma en el Derecho Administrativo*, BARNÉS, J. (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2006, p. 277.

el régimen de autorización de nuevos medicamentos, el legislador establece programas abiertos y finalistas que requieren de una función creativa de concreción por parte de los organismos reguladores.

El procedimiento administrativo constituye, así, el cauce para racionalizar la referida actividad, por medio de la aportación sustancial de la información recabada en las distintas incidencias procedimentales. En este sentido, la actividad legislativa y la de aplicación de la ley conforman un mismo *circuito directivo* en el que el procedimiento administrativo cumple con la función de compensar la indeterminación de la disposición legal de naturaleza abierta y finalista<sup>4</sup>.

El referido ejercicio de concreción requiere atender las diversas circunstancias en torno a los medicamentos. Como se ha señalado, los efectos de dichos productos siempre estarán asociados a espacios de incertidumbre, por lo que su autorización supone también la introducción de un riesgo en la sociedad. Se hace necesario valorar, por tanto, no sólo las consideraciones y recursos técnicos probatorios del laboratorio interesado, sino también las circunstancias políticas, económicas y sociales en torno a la autorización del medicamento en cuestión.

En el procedimiento administrativo se llevan a cabo dos tipos de valoraciones. Por una parte, se determina mediante el conocimiento científico, los conceptos de

---

<sup>4</sup> SCHMIDT-ASSMANN, E.: *La teoría general del Derecho Administrativo como sistema*, Marcial Pons, Madrid, 2003, p. 210.

eficacia, seguridad y calidad de los fármacos. Y, por otra, se valora la tolerabilidad de la sociedad frente a los posibles efectos adversos asociados a las zonas de incertidumbre científica existentes. Tales apreciaciones, en conjunto, aportan una comprensión integral del riesgo. Incluso debe considerarse que en casos de amplia incertidumbre científica, las valoraciones políticas, sociales y económicas poseen una relevancia determinante para la autorización de comercialización, ya que, ante el vacío técnico producido por la situación de incertidumbre, deberá atenderse a criterios de experiencia, prudencia o lógica que permitan adoptar la decisión más razonable, óptima o plausible para el bienestar general.

La labor de los organismos reguladores en el régimen de autorización de nuevos medicamentos consiste, de este modo, en un proceso creativo dirigido a cumplir con la doble finalidad del Derecho Administrativo: ordenación, disciplina y limitación del poder, así como la eficacia y efectividad de la acción administrativa<sup>5</sup>.

Resulta necesario dedicar unas palabras para justificar el ámbito de estudio elegido: los sistemas jurídicos de Estados Unidos de América y la Unión Europea en materia de autorización de nuevos medicamentos. Por una parte, la regulación americana constituye una de las primeras normativas en establecer el procedimiento administrativo de autorización de comercialización. Asimismo, la experiencia regulatoria

---

<sup>5</sup> SCHMIDT-ASSMANN, E.: *Ob. Cit.*, p. 26.

frente a casos como los de Sulfanilamida, en 1937, Talidomida, en 1962, y Vioxx, en 2004, entre otros, ha contribuido a diseñar técnicas novedosas que han servido de referencia para otros ordenamientos jurídicos. Por otra parte, el procedimiento centralizado y la creación de la Agencia Europea del Medicamento, han constituido un gran paso para la integración de la regulación farmacéutica en el ámbito comunitario, concentrándose en un sólo organismo la adopción de las autorizaciones de mayor relevancia, como lo son aquellas relativas a medicamentos innovadores<sup>6</sup>.

Dentro del referido marco jurídico, decidimos referirnos a las solicitudes de autorización de nuevos medicamentos por tratarse del principal producto de la industria farmacéutica. La razón fundamental por la que no entramos a analizar los medicamentos biotecnológicos, se debe a la complejidad de su proceso de invención y desarrollo, así como a las diferencias regulatorias existentes entre Estados Unidos y la Unión Europea. En efecto, las fases no clínicas y clínicas de tales fármacos requerían profundizar en aspectos técnicos que, en nuestro criterio, no aportarían conclusiones distintas a las obtenidas en este trabajo. Asimismo, su estudio hubiera supuesto una desproporción entre los sistemas jurídicos analizados, pues, en Estados Unidos, la decisión de autorización de los medicamentos biotecnológicos es adoptada por un organismo de la *Food and Drug*

---

<sup>6</sup> Artículo 3 del Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004.

*Administration* (FDA) distinto al encargado de los nuevos medicamentos. Estudio que, de llevarse a cabo, suponía aumentar la extensión y complejidad del ámbito americano, aun cuando nos hubiese llevado a las mismas conclusiones obtenidas en esta investigación.

El presente trabajo se compone de tres capítulos. En el primero y segundo son analizados, en paralelo, el régimen de autorización de nuevos medicamentos de los sistemas americano y europeo. En un primer momento, nos referiremos a la configuración histórica del régimen de autorización de ambos sistemas. El objeto de esto es determinar la evolución de las funciones y técnicas administrativas en atención al advenimiento del riesgo y la incertidumbre científica. Asimismo, analizaremos los casos más relevantes de experiencias adversas relacionadas a productos farmacéuticos y que influyeron en la identificación de las necesidades regulatorias, así como en el diseño de las actuales técnicas de gestión de riesgos aplicadas en los procedimientos de autorización.

Luego, estudiaremos la organización y funciones de la FDA y de la Agencia Europea del Medicamento. Complejos orgánicos conformados por oficinas especializadas en las distintas áreas relacionadas a los elementos técnicos de los fármacos: eficacia, clase terapéutica, procesos de calidad, farmacodinámica, farmacocinética, seguridad, prognosis, técnicas de gestión y minimización de riesgos, etiquetado, entre otros.

Posteriormente, abordaremos los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de

nuevos medicamentos, así como las solicitudes especiales de autorización. Nos centraremos en el análisis de la actividad de evaluación científica y decisión, haciendo un especial énfasis en las apreciaciones técnicas, políticas, económicas y sociales llevadas a cabo para considerar los efectos de los medicamentos y la tolerabilidad social de los riesgos a los que éstos se encuentran asociados.

Por último, en el tercer capítulo, después de comparar las características propias del régimen de autorización de nuevos medicamentos en la Unión Europea y Estados Unidos, analizaremos las funciones administrativas especiales aplicadas en ambos sistemas para regular los riesgos asociados a los fármacos. Estas son, la actividad de dirección y la interlocución entre los organismos reguladores y la sociedad.

Para ello, determinamos, primero, las principales similitudes y diferencias entre el régimen de autorización americano y europeo. Luego, llevamos a cabo un estudio sobre las nuevas tendencias regulatorias que explican el funcionamiento de la Administración Pública frente a la regulación del riesgo tecnológico. Análisis que realizamos por medio de estudios deductivos e inductivos entre las categorías jurídicas generales aplicadas en el ámbito especial de referencia y las funciones ejercidas por la FDA, la Agencia Europea del Medicamento y la Comisión. Finalmente, nos referiremos a la centralidad del procedimiento administrativo en el régimen de autorización de nuevos medicamentos. Este estudio ha requerido contrastar la noción clásica de dicha institución

con las técnicas de regulación del riesgo, a fin de identificar el modelo de procedimiento que mejor se adapta a la realidad jurídico-administrativa del ámbito especial de referencia estudiado.

## **Capítulo I**

### **El régimen de autorización de nuevos medicamentos en Estados Unidos de América**

El régimen de autorización de nuevos medicamentos en Estados Unidos de América ha ido configurándose desde 1906. En este proceso han resultado de fundamental influencia las graves experiencias vinculadas a Sulfanilamida, en los años treinta, Talidomida, en los sesenta y, más recientemente, Vioxx. Aunque tales medicamentos afectaron a miles de personas, su regulación contribuyó a corregir y diseñar funciones y técnicas administrativas dirigidas a determinar la eficacia y seguridad de los fármacos.

En efecto, la invención y desarrollo de nuevos medicamentos se encuentra asociada a márgenes de incertidumbre científica que impiden conocer sus efectos con suficiente precisión, extendiéndose tal situación incluso con posterioridad a su entrada al mercado. El

objeto de este Capítulo es, por tanto, analizar las funciones y técnicas empleadas en los procedimientos administrativos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos, con el fin de enfrentar tales complejas circunstancias.

Para cumplir con dicho cometido, el presente Capítulo se ha dividido en cinco apartados. En el primero, se lleva a cabo un análisis histórico sobre la influencia de determinados casos en la configuración legal del régimen de autorización de este ámbito especial. Concretamente, nos referiremos a los graves efectos causados por Sulfanilamida en 1937, Talidomida en 1962 y Vioxx en 2004. El segundo apartado se centra en el estudio de la organización de la *Federal Food and Drug Administration* (FDA), agencia que posee una complejidad orgánica en la que se distribuyen las funciones de evaluación científica y las potestades de decisión sobre la autorización de los ensayos clínicos y la comercialización de nuevos medicamentos. Seguidamente, el tercer apartado se refiere al procedimiento administrativo de autorización de ensayos clínicos, ya que en éstos son recabadas las principales pruebas para demostrar la eficacia y seguridad de los fármacos. En el cuarto apartado se estudia el procedimiento de autorización de comercialización de nuevos medicamentos. Y, finalmente, el quinto apartado versa sobre las solicitudes especiales de autorización, relativas a fármacos vinculados a circunstancias excepcionales.

## **I. CONFIGURACIÓN HISTÓRICA DEL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS**

Las experiencias adversas relacionadas con productos farmacéuticos han influido de forma determinante en la configuración legal del régimen americano de autorización de nuevos medicamentos y, más concretamente, en el modelo de procedimiento administrativo adoptado por el legislador. A continuación se analizarán las relaciones entre los casos de los productos Sulfanilamida, Talidomida y Vioxx y la adopción de las distintas normas ordenadoras de este ámbito especial de regulación. Para ello, dividimos en tres etapas la configuración histórica del régimen de autorización de nuevos medicamentos: la primera está comprendida entre 1906 y 1938, la segunda entre 1938 y 1962, y la tercera va desde 1962 a 2007. Asimismo, en relación a ello, nos referiremos finalmente a los principios jurídicos y criterios jurisprudenciales relacionados a la regulación de las actividades riesgosas, aplicables en este ámbito especial.

### **1. Primera etapa de regulación: El Federal Food and Drugs Act de 1906, el caso “Sulfanilamida” y el Federal Food, Drug, and Cosmetic Act de 1938**

La primera etapa de regulación se caracterizó por (i) la promulgación de la primera ley sobre comercio interestatal de fármacos; y (ii) la creación del

procedimiento de autorización de comercialización de nuevos medicamentos. Dicha etapa estuvo especialmente influenciada por la tragedia del “Sulfanilamida”, elixir que causó más de cien muertes en Estados Unidos de América

### 1.1. *El Federal Food and Drugs Act de 1906*

En 1906 se promulgó en Estados Unidos el *Federal Food and Drugs Act*, normativa que reguló por primera vez el comercio interestatal de fármacos. Esta ley no requería autorizaciones administrativas previas a su comercialización, así como tampoco exigía a los laboratorios demostrar las condiciones de eficacia y seguridad de sus productos. Las regulaciones fundamentales del *Federal Food and Drugs Act* consistían en sancionar las prácticas de falsificación y adulteración de los fármacos por medio de investigaciones administrativas y un posterior proceso judicial<sup>1</sup>. En la práctica de

---

<sup>1</sup> Sobre el Federal Food and Drugs Act de 1906, véanse: CECCOLI, Stephen J.: *Pill politics. Drugs and the FDA*, Lynne Rienner Publishers, Boulder, 2004, p. 59 y ss.; SWANN, John P.: “History of the FDA”, en *The Food and Drug Administration*, HICKMANN, Meredith (Ed.), Nova Science Publishers, Nueva York, 2003, p. 10 y ss.; YOUNG, James Harvey: “The long struggle for the 1906 Law”, en *The Food and Drug Administration*, HICKMANN, Meredith (Ed.), Nova Science Publishers, Nueva York, 2003, p. 18 y ss.; JANSSEN, Wallace F.: “The story of the laws behind the labels”, en *The Food and Drug Administration*, HICKMANN, Meredith (Ed.), Nova Science Publishers, Nueva York, 2003, p. 23 y ss.; y DUNN, Charles Wesley: “Original Federal Food and Drugs Act of June 30, 1906 as Amended: its legislative history”, en *Food Drug Cosmetic Law Quarterly*, Volumen 1, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., septiembre, 1946, p. 304.

adulteración incurrieran los laboratorios que incumplieran con los procedimientos de elaboración de fármacos preestablecidos en los formularios nacionales<sup>2</sup>. Mientras que incidían en la práctica de falsificación, los laboratorios cuyos productos poseyeran características y funciones terapéuticas distintas a las indicadas en su etiquetado<sup>3</sup>. El *Federal Food and Drugs Act* no establecía un sistema preventivo de estas prácticas, sino represivo. Su comisión era, por tanto, investigada y, en su caso, sancionada con ocasión a la comercialización de los productos. Esta regulación colocaba a la sociedad en una situación de vulnerabilidad, pues los efectos adversos vinculados a los medicamentos sólo podían ser controlados una vez que se evidenciara su peligrosidad sobre los consumidores.

Debido a tales deficiencias, a partir de 1933 se ejercieron presiones en Estados Unidos para dictar una nueva ley sobre alimentos y medicamentos. El 12 de junio de ese año, el Departamento de Agricultura presentó ante el Congreso el primer proyecto de ley<sup>4</sup>. En éste se resaltaba la urgencia de crear una nueva normativa, debido a diversos casos de efectos adversos causados por cosméticos en los años anteriores<sup>5</sup>. Entre 1933 y 1937 el proyecto de ley estuvo discutiéndose en el Congreso sin

---

<sup>2</sup> Federal Food and Drugs Act de 1906 § 7.

<sup>3</sup> Federal Food and Drugs Act de 1906 § 8.

<sup>4</sup> Este proyecto de ley fue conocido como *Tugwell bill*, en referencia al nombre del asistente del secretario del Departamento de Agricultura, Rexford Tugwell, uno de sus principales impulsores.

<sup>5</sup> JANSSEN, W.: *Ob. Cit.*, p. 23 y ss.

que se llegara a un acuerdo. La FDA y la industria farmacéutica ejercían presiones políticas contrapuestas. La mayor diatriba entre éstos la constituía, por una parte, el alcance de las competencias regulatorias de la FDA y, por otra, el endurecimiento de los controles sobre los medicamentos (en materia de etiquetado, publicidad y prácticas prohibidas)<sup>6</sup>. Paralelamente a las discusiones del proyecto de ley, en 1937 se produjo una de las mayores tragedias de efectos adversos asociados a fármacos en la historia de Estados Unidos: el caso de “Sulfanilamida”. Este hecho puso en evidencia la real necesidad de una nueva legislación que estableciera mayores controles sobre la elaboración y comercialización de fármacos. Finalmente, el 25 de junio de 1938, se promulgó el *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, el cual contempló por primera vez el procedimiento de autorización de comercialización de nuevos medicamentos<sup>7</sup>.

### 1.2. *La tragedia del Sufanilamida*

El Sufanilamida era un elixir con efectos antibacterianos producido por el laboratorio Massengill

---

<sup>6</sup> YOUNG, J. H.: “The government and the consumer: Evolution of food and drug laws. The Food and Drug Cosmetic Act”, en *Journal of Public Law*, Volumen 13, Sweet and Maxwell, Londres, 1964, p. 201 y ss.

<sup>7</sup> KLEINFELD, Vincent A.: “Legislative history of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act” en *Food Drug Cosmetic Law Quarterly*, Volumen 1, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., diciembre, 1946, p. 569 y ss.; JANSSEN, W.: *Ob. Cit.*, p. 24 y ss.; y YOUNG, J. H.: *The government and the consumer...*, p. 203.

Company. Este producto trataba las infecciones estreptocócicas, relativas a bacterias que, entre otras consecuencias, causan trastornos a las mujeres durante el embarazo<sup>8</sup>. Fue comercializado bajo la vigencia del *Federal Food and Drugs Act*, normativa que, como señalamos antes, no requería a los laboratorios presentar previamente pruebas sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos. Para 1937, Sulfanilamida había alcanzado un gran éxito de ventas en Estados Unidos, así que, para hacer al producto comercialmente más atractivo, el laboratorio Massengill realizó nuevas pruebas de aroma, apariencia y sabor sobre el mismo, resolviendo disolverlo en un químico denominado "dietilenglicol". Este cambio en los componentes del producto fue realizado sin siquiera demostrarse previamente su seguridad en animales. No obstante, para septiembre de ese año, Massengill distribuyó por todo el país las nuevas presentaciones de Sulfanilamida<sup>9</sup>.

En octubre de 1937, la Asociación Médica Americana fue notificada de diversas muertes aparentemente

---

<sup>8</sup> BALLENTINE, Carol: "Taste of raspberries, taste of death: The 1937 elixir Sulfanilamide incident", en *FDA Consumer*, Volumen 15, Food and Drug Administration, Maryland, junio, 1981, p. 18 y ss.; y WAX, Paul M.: "Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act", en *Annals of Internal Medicine*, Volumen 122, American College of Physicians, Filadelfia, 15 de marzo de 1995, p. 456 y ss.

<sup>9</sup> YOUNG, J. H.: *The government and the consumer...*, p. 203; y CAVERS, David F.: "The Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938: Its legislative history and its substantive provisions", en *Law and Contemporary Problems*, Duke University School of Law, Durham, Winter, 1939, p. 20.

asociadas al consumo de Sulfanilamida. A causa de ello, la Asociación analizó los componentes del medicamento y determinó que el “dietilenglicol” era la sustancia tóxica que se encontraba causando las muertes y efectos adversos a los consumidores. En su mayoría, los afectados fueron niños que, en un período de siete a veintiún días después de su consumo, presentaban los siguientes síntomas: obstrucción de la orina, dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos, estupor y convulsiones. Como consecuencia de tales evidencias, la FDA fue notificada de los efectos adversos de Sulfanilamida. Ésta organizó, en este sentido, un plan de emergencia para el seguimiento e incautación de los productos a través de las agencias de salud estatales y locales. Asimismo, el peligro fue comunicado a la población a través de la Asociación Médica Americana y los medios de comunicación. No obstante, a pesar de los esfuerzos de la FDA y de las sociedades de científicos, médicos y farmacéuticos, la tragedia del Sulfanilamida causó más de cien muertes en todo el país<sup>10</sup>. En 1938, una corte federal declaró que el laboratorio Massengill había incurrido en la práctica de falsificación, imponiéndole una multa pecuniaria<sup>11</sup>.

---

10 BALLENTINE, C.: *Ob. Cit.*, p. 18 y ss.

11 JACKSON, Charles O.: *Food and Drug Legislation in the New Deal*, Princeton University Press, Nueva Jersey, 1970, p. 161.

### 1.3. *El Federal Food, Drug, and Cosmetic Act de 1938*

El *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* de 1938 constituye el núcleo de la actual legislación farmacéutica. A partir de su promulgación, se creó por primera vez un sistema preventivo de autorización de medicamentos que (i) condiciona su comercialización a la obtención de una autorización administrativa; (ii) exige la consignación de pruebas sobre la seguridad de los fármacos; y (iii) otorga a la FDA potestades de vigilancia post-autorización para hacer seguimiento a los efectos de los medicamentos en el mercado<sup>12</sup>.

El FFDCA estableció, en efecto, que en el procedimiento de autorización de nuevos medicamentos, los laboratorios debían presentar junto a su solicitud: pruebas de seguridad; una lista de los componentes químicos; información sobre los métodos y controles aplicados en la elaboración, desarrollo y empaquetado; y muestras de etiquetado. El lapso de evaluación científica y decisión se fijó en ciento ochenta días, dentro del cual podía requerirse información adicional al laboratorio solicitante sobre los datos consignados, tales como los resultados de las pruebas de seguridad o las metodologías y controles aplicados en el proceso de invención y desarrollo. Asimismo, el FFDCA le concedió potestades a la FDA para recabar información y realizar inspecciones

---

12 Véase DUNN, C. W.: "Some observations on the food and drug law", en *Food Drug Cosmetic Law Journal*, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 1953, p. 43 y ss.

administrativas en los establecimientos donde se llevara a cabo la manufactura, desarrollo, empaquetado y distribución de los medicamentos<sup>13</sup>. La adopción de este sistema preventivo representó una clara reacción frente a la tragedia provocada por Sulfanilamida. Comenzó, así, a revelarse la relevancia del flujo de información entre la FDA y los laboratorios, como función fundamental para prevenir y controlar los efectos adversos graves asociados a los fármacos.

## **2. Segunda etapa de regulación: El caso de “Talidomida” y la modificación del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act de 1962 (Kefauver-Harris Amendment)**

La segunda etapa de regulación de los medicamentos estuvo influenciada por el caso de “Talidomida”, medicamento que causó graves defectos de nacimiento a más de diez mil niños en Europa. Ello provocó reacciones en Estados Unidos, generándose los siguientes cambios en este ámbito especial de regulación: (i) la creación de un procedimiento de autorización de ensayos clínicos; y (ii) la exigencia de presentar pruebas de eficacia terapéutica en el procedimiento de autorización de comercialización de nuevos medicamentos.

---

<sup>13</sup> FFDCa de 1938 §§ 702, 703 y 704.

### 2.1. *El caso de "Talidomida"*

El Talidomida fue un fármaco con efectos calmantes producido por el laboratorio alemán Grünental, el cual tenía como efectos terapéuticos el tratamiento de los nervios, la tos, el resfriado y el asma. Asimismo, este medicamento era recetado a las mujeres embarazadas para combatir las náuseas. Desde 1959, el Talidomida fue colocado en el mercado europeo como un producto elevadamente seguro, pues no presentó efectos adversos importantes durante las pruebas que de éste se realizaron en la etapa de ensayos preclínicos en animales<sup>14</sup>.

En 1961, el laboratorio Richardson-Merck presentó ante la FDA la solicitud de autorización de Talidomida, bajo la denominación comercial de "Kevadon". Con el objeto de confirmar la seguridad de este medicamento, se distribuyeron gran cantidad de muestras entre miles de científicos en Estados Unidos, para luego ser probadas en pacientes en fase experimental. No obstante, en 1962, dicha evaluación científica de Talidomida fue interrumpida debido a numerosos reportes en Europa identificando graves efectos adversos asociados al producto. Debido a ello, una comisión de expertos de la FDA viajó a Inglaterra y Alemania para determinar la magnitud de la crisis, así como para recabar pruebas que permitieran decidir sobre

---

<sup>14</sup> ASSOCIATION OF SCHOOLS OF PUBLIC HEALTH: "Thalidomide", en *Public Health Reports*, Volumen 77, Association of Schools of Public Health, Washington D.C., noviembre, 1962, p. 946.

la solicitud de autorización<sup>15</sup>. La conclusión de la FDA fue su denegación, lo cual representó un importante logro para ésta, al evitar la entrada en el mercado americano de un medicamento con elevados efectos adversos<sup>16</sup>. El consumo de Talidomida afectó alrededor de diez mil niños en Europa, causándoles, desde su nacimiento, desórdenes neurológicos y deformaciones físicas (“focomelia”). Algunos efectos adversos también se presentaron en Estados Unidos como causa de su uso en tratamientos experimentales<sup>17</sup>.

## 2.2. *La modificación del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act de 1962 (Kefauver-Harris Amendment)*

En julio de 1962, el Comité Judicial del Congreso de Estados Unidos propuso un conjunto de modificaciones al FFDCA con el propósito de mejorar los controles de seguridad y eficacia de los medicamentos. El proyecto también establecía, entre otros cambios, regular las fases de elaboración y desarrollo de los fármacos.

---

<sup>15</sup> JACOBS, S.: Sharon B.: “Crises, Congress, and Cognitive Biases: A critical examination of food and drug legislation in the United States”, en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 64, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2009, p. 609.

<sup>16</sup> CECCOLI, S.: *Ob. Cit.*, p. 77.

<sup>17</sup> GILLIS, Leon: “Thalidomide Babies: Management of limbs defects”, en *British Medical Journal*, Volumen 2, BMJ Publishing Group, Londres, 8 de septiembre de 1962, p. 647 y ss.; y SOULES, Betty J.: “Thalidomide Victims in a Rehabilitation Center”, en *The American Journal of Nursing*, Volumen 66, Lippincott Williams & Wilkins, Nueva York, septiembre, 1966, p. 2023 y ss.

Concretamente, la etapa de ensayos clínicos. Así, el 10 de octubre de 1962, el Congreso aprobó por unanimidad el proyecto presentado por el Comité Judicial sobre modificaciones al FFDCA, estableciendo, fundamentalmente (i) un procedimiento administrativo de autorización de ensayos clínicos<sup>18</sup>; y (ii) la necesidad de demostrar la eficacia terapéutica de los medicamentos en el procedimiento de autorización de comercialización ya existente<sup>19</sup>. La regulación de los ensayos clínicos fue, evidentemente, una reacción ante la tragedia de Talidomida en Europa, por lo que se pretendía organizar la información y la calidad de los datos que los laboratorios presentan sobre sus productos<sup>20</sup>. Exigiéndose, por tanto, la implementación de técnicas orientadas a demostrar unas adecuadas condiciones de seguridad, así como “evidencia sustancial” de la eficacia terapéutica de los fármacos<sup>21</sup>.

---

<sup>18</sup> FFDCA § 505(i).

<sup>19</sup> FFDCA § 505(d).

<sup>20</sup> KELLY, John T.: “The Drug Amendments of 1962”, en *Food Drug Cosmetic Law Journal*, Volumen 18, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., marzo, 1963, p. 148 y ss.

<sup>21</sup> GOODRICH, William W.: “FDA’s regulations under the Kefauver-Harris Drug Amendments of 1962”, en *Food Drug Cosmetic Law Journal*, Volumen 18, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., octubre, 1963, p. 566 y ss.; JUROW, Irving H.: “The effect on the pharmaceutical industry of the ‘effectiveness’ provisions of the 1962 Drug Amendments”, en *Food Drug Cosmetic Law Journal*, Volumen 19, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., febrero, 1964, p. 111; y KELLY, J. T.: *Ob. Cit.*, p. 147 y ss.

### **3. Tercera etapa de regulación: El caso de “Vioxx” y el Food and Drug Administration Amendments Act de 2007**

La tercera etapa de regulación de los medicamentos en Estados Unidos de América estuvo influenciada por el caso de “Vioxx”, medicamento que causó efectos adversos graves alrededor de cien mil personas. Los principales cambios introducidos en esta etapa estuvieron centrados, fundamentalmente, en crear técnicas de farmacovigilancia para detectar oportunamente los riesgos sobrevenidos generados por los productos con posterioridad a su autorización. El caso de Vioxx constituyó, así, una manifestación de la incertidumbre científica asociada a los efectos de los fármacos, realidad que impide precisar con suficiente certeza los elementos de eficacia y seguridad de los productos durante el procedimiento administrativo.

#### *3.1. El caso de “Vioxx”*

El 20 de mayo de 1999, la FDA le concedió al laboratorio Merck la autorización de comercialización de Vioxx, medicamento para el tratamiento de la artritis, los dolores agudos a corto plazo y la dismenorrea primaria. La FDA consideró favorable el examen riesgo-beneficio del medicamento<sup>22</sup>, pues de las investigaciones clínicas

---

<sup>22</sup> Véase el contenido de la notificación de la FDA dirigida a Merck sobre la autorización de Vioxx, en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/nda/99/02104252vioxx\\_appltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/nda/99/02104252vioxx_appltr.pdf). (Última entrada 10 de abril de 2011).

realizadas sobre Vioxx, se evidenció que éste causaba menores efectos adversos que los otros medicamentos de la misma clase terapéutica presentes en el mercado<sup>23</sup>. Vioxx alcanzó rápidamente éxitos de venta, llegando a ser consumido por alrededor de ochenta millones de personas y reportando ganancias anuales de hasta dos mil quinientos millones de dólares<sup>24</sup>. No obstante, en febrero de 2001, la FDA elaboró dos informes sobre notificaciones de posibles casos de efectos adversos cardiovasculares asociados al producto<sup>25</sup>. Asimismo, desde ese año, la FDA requirió información adicional a Merck sobre la seguridad de Vioxx, pero su examen riesgo-beneficio resultaba

---

<sup>23</sup> BOMBARDIER, Claire, LAINE, Loren, REICIN, Alise, SHAPIRO, Deborah, BURGOS-VARGAS, Ruben, DAVIS, Barry, DAY, Richard, BOSI FERRAZ, Marcos, HAWKEY, Christopher J., HOCHBERG, Marc C., KVIEN, Tore K. y SCHNITZER, Thomas J.: "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 343, Massachusetts Medical Society, Boston, 23 de noviembre de 2000, p. 1520 y ss.

<sup>24</sup> EISENBERG, Rebecca S.: "Learning the Value of Drugs - Is Rofecoxib a Regulatory Success Story?", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 12 de marzo de 2005, p. 1285 y ss.

<sup>25</sup> Los informes de la FDA sobre los casos de eventos adversos por el consumo de Vioxx se encuentran publicados en las páginas web: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b111thrombo.doc>; y [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b206cardiopdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b206cardiopdf). (Última entrada 10 de abril de 2011).

invariable, exigiéndosele únicamente incorporar precauciones en su etiquetado<sup>26</sup>.

Por su parte, la comunidad científica consideró insuficientes las acciones de la FDA para prevenir los riesgos asociados a Vioxx, por lo que se publicaron estudios y comentarios críticos en diversas revistas especializadas de prestigio internacional, principalmente americanas y europeas, sobre las deficiencias metodológicas de los estudios clínicos realizados sobre Vioxx, así como alertando sobre su vinculación a riesgos cardiovasculares graves<sup>27</sup>.

---

<sup>26</sup> Las etiquetas de Vioxx y la correspondencia entre Merck y la FDA pueden revisarse en la página web: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.LabelApprovalHistory#apphist>, (última entrada 10 de abril de 2011). Asimismo, véase GILHOOLEY, Margaret: "Vioxx's history and the need for better procedures and better testing", en *Seton Hall Law Review*, Volumen 37, Seton Hall University School of Law, Nueva Jersey, 2006-2007, p. 948 y ss.

<sup>27</sup> MUKHERJEE, Debabrata, NISSEN, Steven E. y TOPOL, Eric J.: "Risk of cardiovascular events associated with selective cox-2 inhibitors", en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 286, American Medical Association, Chicago, 22-29 de agosto de 2001, p. 958; SOLOMON, Daniel H., SCHNEEWEISS, Sebastian, GLYNN, Robert J., KIYOTA, Yuka, LEVIN, Raisa, MOGUN, Helen y AVORN, Jerry: "Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults", en *Circulation*, Volumen 109, American Heart Association, Dallas, 4 de mayo de 2004, p. 2068 y ss.; WHELTON, Andrew, WHITE, William B., BELLO, Alfonso E., PUMA, Joseph A., FORT, John G. y SUCCESS-VII Investigators: "Effects of Celecoxib and Rofecoxib on blood pressure and edema in patients  $\geq$  65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis", en *The American Journal of Cardiology*, Volumen 90, Elsevier, Nueva York, 1 de noviembre de 2002, p. 959 y ss.; SPIEGEL, Brennan,

Mientras Vioxx continuaba en el mercado, Merck se encontraba analizando mediante un ensayo clínico denominado “APPROVe”<sup>28</sup>, si el medicamento funcionaba para prevenir el cáncer de colon. Para 2004 se evidenció en dicho estudio que Vioxx causaba consecuencias cardiovasculares negativas graves<sup>29</sup>. Merck notificó de tales conclusiones a la FDA y, seguidamente, el 30 de septiembre de 2004, retiró voluntariamente a Vioxx del mercado<sup>30</sup>. La FDA no actuó previamente pues desconocía

---

TARGOWNIK, Laura, DULAI, Gareth S. y GRALNEK, Ian M.: “The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis”, en *Annals of Internal Medicine*, Volumen 138, American College of Physicians, Filadelfia, 20 de mayo de 2003, p. 795 y ss.; JÜNI, Peter, RUTJES, Anne, DIEPPE, Paul A.: “Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs?”, en *British Medical Journal*, Volumen 324, British Medical Association, Londres, 1 de junio de 2002, p. 1288 y ss.; TOPOL, E. J. y FALK, Gary W.: “A Coxib a day won’t keep the doctor away”, en *The Lancet*, Volumen 364, Elsevier, Londres, 21 de agosto de 2004, p. 639 y ss.; y TOPOL, E. J.: “Failing the public health – Rofecoxib, Merck, and the FDA”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 351, Massachusetts Medical Society, Boston, 21 de octubre de 2004, p. 1707 y ss.

<sup>28</sup> Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe).

<sup>29</sup> BRESALIER, Robert S., SANDLER, Robert S., QUAN, Hui, BOLOGNESE, James A., OXENIUS, Bettina, HORGAN, Kevin, LINES, Christopher, RIDDELL, Robert, MORTON, Dion, LANAS, Angel, KONSTAM, Marvin A. y BARON, John A.: “Cardiovascular events associated with Rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 17 de marzo de 2005, p. 1092 y ss.

<sup>30</sup> La comunicación de prensa de Merck anunciando el retiro de Vioxx puede verse en: <http://www.merck.com/newsroom/vioxx/pdf/vioxxpressreleasefinal.pdf>, (última entrada 10 de abril de 2011).

los resultados del estudio “APPROVe”, por lo que confirmó la decisión de Merck y coordinó junto a ésta su retirada del mercado<sup>31</sup>. Con posterioridad a ello, el 6 de abril de 2005, la FDA publicó un memorándum en el que confirmó los graves efectos adversos asociados a Vioxx, así como a otros dos medicamentos autorizados y de la misma clase terapéutica: Celebrex (Celecoxib) y Bextra (Valdecoxib). Las acciones regulatorias tomadas por la FDA expuestas en dicho memorándum fueron las siguientes: (i) retirar a Bextra del mercado por encontrarse asociado a riesgos cardiovasculares graves; (ii) incluir nuevas precauciones sobre el etiquetado de Celebrex, advirtiendo que su consumo se encontraba vinculado a riesgos cardiovasculares graves; y (iii) revisar cuidadosamente cualquier nueva solicitud de Merck sobre la autorización de Vioxx<sup>32</sup>.

Los efectos adversos vinculados a Vioxx afectaron a alrededor de cien mil pacientes, por lo que, hasta el momento, las indemnizaciones a las víctimas pagadas por Merck han ascendido a cientos de millones de dólares.

---

<sup>31</sup> Sobre la posición de la FDA frente el retiro voluntario de Vioxx del mercado el 30 de septiembre de 2004, véase: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106290.htm>, (última entrada 10 de abril de 2011).

<sup>32</sup> El memorándum de la FDA puede revisarse en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/ucm106201.pdf>, (última entrada 10 de abril de 2011). También véase EPSTEIN, Richard A.: *Overdose. How excessive government regulation stifles pharmaceutical innovation*, Yale University Press, New Heaven, 2006, p. 133 y ss.

Hasta 2007, existían más de treinta mil demandas judiciales relacionadas al caso Vioxx en los tribunales de Estados Unidos de América<sup>33</sup>. En atención a las graves circunstancias generadas por este caso, podríamos decir que el principal aporte de esta experiencia, fue fortalecer y sistematizar las técnicas regulatorias post-autorización que permitan hacerle seguimiento a los efectos de los medicamentos una vez colocados en el mercado. El caso de Vioxx puso en evidencia que, debido a la incertidumbre científica asociada a los fármacos, a veces la detección de los riesgos puede escapar a las evaluaciones realizadas dentro del procedimiento administrativo.

### 3.2. *Food and Drug Administration Amendments Act de 2007*<sup>34</sup>

El 27 de septiembre de 2007 fue promulgado el *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA), el cual entre otras modificaciones al FFDCA, estableció nuevas técnicas de farmacovigilancia para hacerle seguimiento a

---

<sup>33</sup> KRUMHOLZ, Harlan: "What have we learnt from Vioxx?", en *British Medical Journal*, Volumen 334, British Medical Association, Londres, 20 de enero de 2007, p. 120 y ss.; LENZER, Jeanne: "FDA is incapable of protecting US 'against another Vioxx'", en *British Medical Journal*, Volumen 329, British Medical Association, Londres, 27 de noviembre de 2004, p. 1253, y "FDA advisers warn: Cox 2 inhibitors increase risk of Herat attack and stroke", en *British Medical Journal*, Volumen 330, British Medical Association, Londres, 26 de febrero de 2005, p. 440; y KIM, Peter S. y REICIN, Alise S.: "Discontinuation of Vioxx", en *The Lancet*, Volumen 365, Elsevier, Londres, 1 de enero de 2005, p. 23.

<sup>34</sup> Public Law 110-85, 121 Stat. 823.

los efectos de los medicamentos con posterioridad a su autorización. El FDAAA trastocó la tradicional importancia concedida a la estabilidad del acto administrativo definitivo en el procedimiento (la autorización), transfiriéndole relevancia al flujo de información entre los laboratorios y la FDA.

El FDAAA, en este sentido, facultó a la FDA para requerir a los laboratorios responsables de la comercialización de medicamentos, la realización de estudios o ensayos clínicos post-autorización con el objeto de evaluar los riesgos graves conocidos o, bien, los indicios de riesgos graves sobrevenidos<sup>35</sup>. Asimismo, el FDAAA creó un sistema de estrategias de evaluación y mitigación de riesgos<sup>36</sup>. De tal forma que, con el objeto de garantizar la estabilidad del examen riesgo-beneficio, la FDA puede condicionar la concesión de una autorización al cumplimiento de determinadas cargas accesorias que permitan hacerle seguimiento a los efectos de un producto, tales como la elaboración de registros sobre los pacientes que consumen un medicamento; planes de divulgación de información sobre los riesgos de un producto y su uso adecuado; evaluaciones periódicas del examen riesgo-beneficio, entre otros.

Las modificaciones introducidas por el FDAAA, como puede apreciarse, tienen la finalidad de transmitir datos a la FDA sobre el desarrollo de los medicamentos en el

---

<sup>35</sup> FFDCA § 505(o).

<sup>36</sup> FFDCA § 505-1.

mercado. No cabe duda que el objeto de ello es controlar oportunamente cualquier efecto adverso grave sobrevenido que haya escapado a la evaluación científica realizada en el procedimiento. Asimismo, estas normas también programan o dirigen de algún modo la discrecionalidad de la FDA en materia de autorización de medicamentos, pues le permiten obtener mayor información sobre la eficacia y seguridad de los fármacos, elementos que determinan su entrada o permanencia en el mercado.

**4. La sentencia *Industrial Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute* y la Orden Ejecutiva 12866. Los principios regulatorios de las agencias federales**

Los anteriores análisis de los casos de Sulfanilamida, Talidomida y Vioxx, demuestran la influencia que produjeron distintas situaciones de riesgo sobre la configuración del régimen de autorización de nuevos medicamentos. En efecto, las innovaciones tecnológicas aportadas por la ciencia durante las últimas décadas, han influido sustancialmente en el proceso de elaboración de fármacos y, gracias a su implementación, se han producido importantes beneficios a la salud humana, transformándose la prognosis de diversos virus y

enfermedades<sup>37</sup>. No obstante, junto a los beneficios que brinda la tecnología, han surgido también nuevos riesgos cualitativamente distintos a los producidos en el pasado. Esto es lo que se conoce como “sociedad del riesgo”<sup>38</sup>, en atención a la tensa relación de convivencia que se produce en las sociedades tecnológicas entre el hombre y los riesgos creados por él. Ya no es posible alcanzar el estado ideal de riesgo cero procurado por la Administración Pública durante años. Los riesgos son ahora una consecuencia del progreso, que la sociedad está dispuesta a asumir y que, muchas veces, resultan imposibles de detectar oportunamente y erradicar por completo<sup>39</sup>.

Debido al advenimiento de estas actividades tecnológicas riesgosas en la sociedad (medicamentos, alimentos, organismos manipulados genéticamente, energía, medioambiente, transporte aéreo, etc.), la Corte Suprema y el Poder Ejecutivo han diseñado un conjunto de criterios y principios que deben inspirar las regulaciones de las agencias federales. Así, en la sentencia *Industrial Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute* del 2

---

<sup>37</sup> WOOD, Alastair J. J.: “A proposal for radical changes in the drug-approval process”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 355, Massachusetts Medical Society, Boston, 10 de agosto de 2006, p. 618.

<sup>38</sup> Término acuñado por BECK, Ulrich: *La sociedad del riesgo*, Paidós, Barcelona, 1998.

<sup>39</sup> WIENER, Jonathan B.: “The rethoric of precaution”, en *The reality of precaution. Comparing risk regulation in the United States and Europe*, WIENER, Jonathan B., ROGERS, Michael D., HAMMITT, James K. y SAND, Peter H. (Eds.), RFF Press, Washington D.C., 2011, p. 3 y ss.

de julio de 1980, también conocida como el caso *Benzene*<sup>40</sup>, se estableció que no es posible regular el “riesgo cero” en las actividades asociadas a altos niveles de riesgo<sup>41</sup>, como, por ejemplo, la invención y desarrollo de medicamentos. Asimismo, la Corte Suprema estableció que, antes de adoptarse una decisión administrativa, las agencias deben demostrar mediante pruebas sustanciales la vinculación entre la actividad regulada y los riesgos identificados. La apreciación y determinación de los riesgos en Estados Unidos, por tanto, no puede realizarse a través de conjeturas o sospechas. Es necesario establecer con certeza los riesgos existentes, para luego adoptar decisiones administrativas en un determinado sector<sup>42</sup>.

---

<sup>40</sup> 448 U.S. 607 (1980).

<sup>41</sup> 448 U.S. 607, 608 (1980); APPLGATE, John S.: “The precautionary preference: An American perspective on the precautionary principle”, en *Human and Ecological Risk Assessment: An international Journal*, Volumen 6, Taylor & Francis, Oxfordshire, mayo, 2000, p. 434 y ss.

<sup>42</sup> 448 U.S. 607, 655 (1980). Asimismo, posteriormente, la Corte Suprema, en el caso *Steadman v. SEC*, 450 U.S. 91 (1981), confirmó dicho criterio probatorio, estableciendo que la existencia de “evidencia preponderante” (*proponderance of evidence*) es el estándar general exigido en los procedimientos administrativos en Estados Unidos. También véase WIENER, J. B.: “Convergence, Divergence, and Complexity in US and European risk regulation”, en *Green Giants? Environmental policies of the United States and the European Union*, VIG, Norman J. y FAURE, Michael G. (Eds.), MIT Press, Cambridge, 2004, p. 82 y ss. y “Whose precaution after all? A comment on the comparison and evolution of risk regulatory systems”, en *Duke Journal of Comparative & International Law*, Volumen 13, Duke University School of Law, Durham, 2003, p. 212 y ss.; VOGEL, David: “Comparing environmental governance: Risk regulation in the EU and the US”, en *Working Paper Series*, Center for Responsible Business, University of California Berkeley, 9 de

Posteriormente, el 30 de septiembre de 1993, el Presidente de Estados Unidos, William H. Clinton, dictó la Orden 12866<sup>43</sup>, mediante la cual estableció un conjunto de principios que deben orientar la actividad administrativa de las agencias federales. Entre los principios establecidos se encuentran los siguientes: (i) la discrecionalidad para medir mediante criterios de razonabilidad el nivel y la naturaleza de los riesgos asociados a una actividad<sup>44</sup>; (ii) la eficacia de las técnicas regulatorias aplicadas en el procedimiento administrativo, en orden a incentivar la innovación, la predictibilidad, la flexibilidad y la equidad<sup>45</sup>; (iii) la evaluación de la actividad mediante el examen riesgo-beneficio<sup>46</sup>; (iv) promover el flujo de información sobre los beneficios y riesgos asociados a la actividad, basando las decisiones en la mejores criterios técnicos, económicos y sociales obtenidos<sup>47</sup>; (v) diseñar las decisiones con el objeto de imponer la menor carga posible a la sociedad, tomando en cuenta los intereses individuales

---

enero de 2003, p. 18; APPLGATE, J., *Ob. Cit.*, p. 417; CRANOR, Carl F.: "Asymmetric information, the precautionary principle, and burdens of proof", en *Protecting Public Health and the Environment: Implementing the Precautionary Principle*, RAFFENSPERGER, Carolyn, TICKNER, Joel JACKSON, Wes (Eds.), Island Press, Covelo, 1999, p. 91.

<sup>43</sup> Publicada en el Registro Federal, Volumen 58, N° 190, del 4 de octubre de 1993. En lo sucesivo será referida como la "Orden Ejecutiva 12866". Véase también WIENER, J.: *Whose precaution after all? A comment on the comparison...*, p. 220 y ss.

<sup>44</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(4).

<sup>45</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(5).

<sup>46</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(6).

<sup>47</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(7).

y económicos<sup>48</sup>; y (vi) la transparencia de las regulaciones administrativas<sup>49</sup>.

La FDA ha orientado, en este sentido, la actividad de regulación de los medicamentos hacia el cumplimiento de los anteriores principios y criterios establecidos en el caso *Benzene* y la Orden Ejecutiva 12866. Así, con el objeto de obtener información sobre los riesgos y beneficios asociados a los fármacos, el Código de Reglamento Federales recoge normas dictadas por la FDA como, por ejemplo, aquellas dirigidas a flexibilizar las relaciones con los laboratorios<sup>50</sup>; introducir criterios sociales y económicos en los procedimientos administrativos de autorización<sup>51</sup>; determinar patrones de valoración que contribuyan a adoptar decisiones razonables y en base a pruebas sustanciales<sup>52</sup>; entre otros. En los siguientes Apartados de este trabajo, podrá apreciarse la manifestación de estos principios en la actividad administrativa de la FDA, bien sea en el procedimiento de autorización de ensayos clínicos o de comercialización de nuevos medicamentos.

---

<sup>48</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(10).

<sup>49</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(11).

<sup>50</sup> 21 C.F.R. § 312.47.

<sup>51</sup> 21 C.F.R. Parte 56; y *Guidance for Industry. Advisory Committees: Implementing Section 120 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*, Food and Drug Administration, octubre, 1998.

<sup>52</sup> 21 C.F.R. § 312.42.

## II. LA ORGANIZACIÓN Y COMPETENCIAS DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

En el presente apartado sólo se analizarán las funciones de los organismos de la FDA que participan en el régimen de autorización de nuevos medicamentos. Refiriéndonos, concretamente, a la admisión, evaluación científica, decisión y farmacovigilancia de las solicitudes presentadas por la industria farmacéutica. En este sentido, el *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) es el organismo que se encarga de dirigir los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos. Esta labor es realizada en atención a las distintas disciplinas científicas vinculadas al análisis de los fármacos, tales como eficacia, seguridad, calidad, prognosis, riesgos, farmacodinámica, farmacocinética, etiquetado, entre otros. El CDER se encuentra, así, dividido en un amplio número de oficinas especializadas que participan en el procedimiento de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos. Estas son: (i) la Oficina de Nuevos Medicamentos; (ii) la Oficina de Ciencia Farmacéutica; (iii) la Oficina de Ciencia Traslacional; (iv) la Oficina de Vigilancia y Epidemiología; y (v) los Comités Asesores. A continuación se analizarán las funciones de cada una de estos organismos en el marco de los procedimientos administrativos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos.

## 1. La Oficina de Nuevos Medicamentos

La Oficina de Nuevos Medicamentos<sup>53</sup> dirige los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevas entidades químicas. Tiene potestades para admitir las solicitudes, evaluar la eficacia y seguridad de los productos y decidir sobre su autorización. Las labores de evaluación y decisión son llevadas a cabo por medio de un grupo de órganos en los que la Oficina de Nuevos Medicamentos se subdivide, los cuales se especializan en las distintas clases terapéuticas de los fármacos: (a) Oficina de Evaluación de Medicamentos I; (b) Oficina de Evaluación de Medicamentos II; (c) Oficina de Evaluación de Medicamentos III; (d) Oficina de Evaluación de Medicamentos IV; (e) Oficina de Medicamentos Antimicrobianos; y (f) Oficina de Medicamentos Oncológicos<sup>54</sup>.

La actividad de evaluación científica de la Oficina de Nuevos Medicamentos se reduce únicamente a la determinación de la eficacia y seguridad de los fármacos, pues, en coordinación con ésta, otras oficinas del CDER se encargan de evaluar elementos como la calidad, riesgos, prognosis, farmacodinámica y farmacocinética de los productos, como se analizará en las siguientes secciones.

La potestad de decisión sí es, en cambio, exclusiva de la Oficina de Nuevos Medicamentos, salvo en caso de

---

<sup>53</sup> Office of New Drugs.

<sup>54</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.1, Food and Drug Administration, 25 de enero de 2010.

identificarse riesgos graves asociados a los fármacos. En tales situaciones, la decisión debe ser adoptada conjuntamente con la Oficina de Vigilancia y Epidemiología<sup>55</sup>. No obstante, de acuerdo con la política interna del CDER, para adoptar una decisión debe tomarse en cuenta el criterio de los demás organismos especializados que participan en la evaluación científica. En este sentido, la Oficina de Nuevos Medicamentos (y, en su caso, la Oficina de Vigilancia y Epidemiología) se reunirá con aquéllos para llegar a un acuerdo sobre los aspectos relevantes de las decisiones de autorización de ensayos clínicos o de comercialización de un medicamento. En caso de producirse diferencias importantes, participarán en estas reuniones los directores de cada una de las oficinas y, de persistir las discrepancias, en último término, la decisión será adoptada por el director del CDER o por quien éste haya delegado<sup>56</sup>.

Con posterioridad al procedimiento administrativo, las Oficinas de Nuevos Medicamentos y de Vigilancia y

---

<sup>55</sup> *Memorandum of Agreement between the Office of New Drugs and the Office of Surveillance and Epidemiology in the Center for Drug Evaluation and Research*, Director del Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Director de la Oficina de Nuevos Medicamentos y Director de la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, 16 de junio de 2009.

<sup>56</sup> Esta política del CDER es conocida como "equal voice". Actualmente, el CDER se encuentra elaborando la normativa que regulará las relaciones entre la Oficina de Nuevos Medicamentos y las oficinas especializadas que participan en la evaluación científica para adoptar la decisión de autorización (*Manual of Policy and Procedures (MaPPs) for Equal Voice, Differing Professional Opinions (DPO), and Dispute Resolution*).

Epidemiología se encargarán conjuntamente de realizar el seguimiento de los efectos de los medicamentos. Bien sea durante la ejecución de los ensayos clínicos o su comercialización. Tales oficinas gozan, por tanto, de potestades para modificar, suspender o revocar las autorizaciones concedidas<sup>57</sup>. Sobre ello nos referiremos más detalladamente en la sección cuarta de este apartado, donde analizaremos las funciones de la Oficina de Vigilancia y Epidemiología.

### 1.1. *Oficina de Evaluación de Medicamentos I*

La Oficina de Evaluación de Medicamentos I<sup>58</sup> evalúa y decide las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos, siempre que la finalidad terapéutica de estos últimos se encuentre dirigida a tratamientos cardiovasculares, renales, de neurología o psiquiatría<sup>59</sup>. Esta Oficina ejerce sus funciones por medio de tres divisiones: (i) División de Medicamentos

---

<sup>57</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.1, Food and Drug Administration, 28 de septiembre de 2007; y *Memorandum of Agreement between the Office of New Drugs and the Office of Surveillance and Epidemiology in the Center for Drug Evaluation and Research*, Director del Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Director de la Oficina de Nuevos Medicamentos y Director de la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, 16 de junio de 2009..

<sup>58</sup> Office of Drug Evaluation I.

<sup>59</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.20, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

Renales y Cardiovasculares<sup>60</sup>; (ii) División de Medicamentos Neurológicos<sup>61</sup>; y (iii) División de Medicamentos Psiquiátricos<sup>62</sup>.

Tales Divisiones se encargan a su vez de revisar de forma especializada las solicitudes de autorización según la clase terapéutica que corresponda. Cada una de ellas evalúa la eficacia y seguridad de los medicamentos y presenta luego un informe técnico preceptivo a la Oficina de Evaluación de Medicamentos I, quien decidirá finalmente sobre su autorización<sup>63</sup>, bien sea en materia de ensayos clínicos o de comercialización. Asimismo, este órgano posee, en coordinación con la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, potestades de seguimiento post-autorización sobre los efectos de los medicamentos en los que se encuentra especializado<sup>64</sup>.

## 1.2. *Oficina de Evaluación de Medicamentos II*

La Oficina de Evaluación de Medicamentos II<sup>65</sup> evalúa y decide las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos, siempre

---

<sup>60</sup> Division of Cardiovascular and Renal Products.

<sup>61</sup> Division of Neurology Products.

<sup>62</sup> Division of Psychiatry Products.

<sup>63</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.21; 1263.23; y 1263.25, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>64</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.20, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>65</sup> Office of Drug Evaluation II.

que la finalidad terapéutica de estos últimos se encuentre dirigida a tratamientos metabólicos, de endocrinología, pulmonares, antialérgicos, anestésicos, analgésicos o de reumatología<sup>66</sup>. Esta Oficina ejerce sus funciones por medio de tres divisiones: (i) División de Medicamentos Metabólicos y Endocrinos<sup>67</sup>; (ii) División de Medicamentos Antialérgicos y Pulmonares<sup>68</sup>; y (iii) División de Medicamentos Analgésicos, Anestésicos y Reumáticos<sup>69</sup>.

Tales Divisiones se encargan a su vez de revisar de forma especializada las solicitudes de autorización según la clase terapéutica que corresponda. Cada una de ellas evalúa la eficacia y seguridad de los medicamentos y presenta luego un informe técnico preceptivo a la Oficina de Evaluación de Medicamentos II, quien decidirá finalmente sobre su autorización<sup>70</sup>, bien sea en materia de ensayos clínicos o de comercialización. Asimismo, este órgano posee, en coordinación con la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, potestades de seguimiento post-autorización sobre los efectos de los medicamentos en los que se encuentra especializado<sup>71</sup>.

---

<sup>66</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.30, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>67</sup> Division of Metabolism and Endocrinology Products.

<sup>68</sup> Division of Pulmonary, Allergy and Rheumatology Products.

<sup>69</sup> Division of Anesthesia and Analgesia Products.

<sup>70</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.31; 1263.32; y 1263.34, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>71</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.30, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

### 1.3. *Oficina de Evaluación de Medicamentos III*

La Oficina de Evaluación de Medicamentos III<sup>72</sup> evalúa y decide las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos, siempre que la finalidad terapéutica de estos últimos se encuentre dirigida a tratamientos de gastroenterología, reproductivos, urológicos, dermatológicos o dentales<sup>73</sup>. Esta Oficina ejerce sus funciones por medio de tres divisiones: (i) División de Medicamentos Gastrointestinales<sup>74</sup>; (ii) División de Medicamentos Urológicos y para la Fertilidad<sup>75</sup>; y (iii) División de Medicamentos Dermatológicos y Dentales<sup>76</sup>.

Tales Divisiones se encargan a su vez de revisar de forma especializada las solicitudes de autorización según la clase terapéutica que corresponda. Cada una de ellas evalúa la eficacia y seguridad de los medicamentos y presenta luego un informe técnico preceptivo a la Oficina de Evaluación de Medicamentos III, quien decidirá finalmente sobre su autorización<sup>77</sup>, bien sea en materia de ensayos clínicos o de comercialización. Asimismo, este

---

<sup>72</sup> Office of Drug Evaluation III.

<sup>73</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.40, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>74</sup> Division of Gastroenterology Products.

<sup>75</sup> Division of Reproductive and Urologic Products.

<sup>76</sup> Division of Dermatology and Dental Products.

<sup>77</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.42; 1263.44; y 1263.45, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

órgano posee, en coordinación con la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, potestades de seguimiento post-autorización sobre los efectos de los medicamentos en los que se encuentra especializado<sup>78</sup>.

#### 1.4. *Oficina de Evaluación de Medicamentos IV*

La Oficina de Evaluación de Medicamentos IV<sup>79</sup> evalúa y decide las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos de venta libre, así como las solicitudes de modificación de las autorizaciones de productos facultativos a medicamentos de venta libre<sup>80</sup>. Esta Oficina ejerce sus funciones por medio de dos divisiones: (i) División de Evaluación Clínica de Medicamentos de Venta Libre<sup>81</sup>; y (ii) División para el Desarrollo Regulatorio de los Medicamentos de Venta Libre<sup>82</sup>.

La primera de las anteriores divisiones se encarga de evaluar la eficacia y seguridad de tales fármacos. Posteriormente, debe presentar un informe técnico preceptivo a la Oficina de Evaluación de Medicamentos IV, quien decidirá finalmente sobre su autorización, bien

---

<sup>78</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.40, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>79</sup> Office of Drug Evaluation IV.

<sup>80</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.60, Food and Drug Administration, 12 de enero de 2010.

<sup>81</sup> Division of Nonprescription Clinical Evaluation.

<sup>82</sup> Division of Nonprescription Regulation Development.

sea en materia de ensayos clínicos o de comercialización<sup>83</sup>. Por su parte, la función de la División para el Desarrollo Regulatorio de los Medicamentos de Venta Libre, consiste en desarrollar políticas, normas, procedimientos y guías para crear regulaciones actualizadas sobre este tipo de productos<sup>84</sup>. Asimismo, la Oficina de Evaluación de Medicamentos IV posee, en coordinación con la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, potestades de seguimiento post-autorización sobre los efectos de los medicamentos en los que se encuentra especializada<sup>85</sup>.

#### 1.5. *Oficina de Medicamentos Antimicrobianos*

La Oficina de Medicamentos Antimicrobianos<sup>86</sup>, evalúa y decide las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos, siempre que la finalidad terapéutica de estos últimos se encuentre dirigida a tratar las infecciones causadas por microorganismos<sup>87</sup>. Esta Oficina ejerce sus funciones por medio de tres divisiones: (i) División de Medicamentos

---

<sup>83</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.64, Food and Drug Administration, 12 de enero de 2010.

<sup>84</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.65, Food and Drug Administration, 12 de enero de 2010.

<sup>85</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.60, Food and Drug Administration, 12 de enero de 2010.

<sup>86</sup> Office of Antimicrobial Products.

<sup>87</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volume I, 1263.50, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

Anti-infecciosos y Oftalmológicos<sup>88</sup>; (ii) División de Medicamentos Antivirales<sup>89</sup>; y (iii) División de Medicamentos Patogénicos Especiales y para Trasplantes<sup>90</sup>.

Cada una de estas Divisiones evalúa la eficacia y seguridad de los medicamentos y presenta luego un informe técnico preceptivo a la Oficina de Medicamentos Antimicrobianos, quien decidirá finalmente sobre su autorización, bien sea en materia de ensayos clínicos o comercialización<sup>91</sup>. Asimismo, este órgano posee, en coordinación con la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, potestades de seguimiento post-autorización sobre los efectos de los medicamentos en los que se encuentra especializada<sup>92</sup>.

#### 1.6. *Oficina de Medicamentos Oncológicos*

La Oficina de Medicamentos Oncológicos<sup>93</sup>, evalúa y decide las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos, siempre que la finalidad terapéutica de estos últimos se encuentre

---

<sup>88</sup> Division of Anti-Infective and Ophthalmology Products.

<sup>89</sup> Division of Anti-Viral Products.

<sup>90</sup> Division of Special Pathogen and Transplant Products.

<sup>91</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.51; 1263.52; y 1263.53, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>92</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.50, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>93</sup> Division of Drug Oncology Products.

dirigida a tratar la enfermedad del cáncer<sup>94</sup>. Esta Oficina ejerce sus funciones por medio de dos divisiones: (i) División de Medicamentos Oncológicos<sup>95</sup>; y (ii) División de Medicamentos Hematológicos<sup>96</sup>.

Cada una de estas Divisiones evalúa la eficacia y seguridad de los fármacos y presenta luego un informe técnico preceptivo a la Oficina de Medicamentos Oncológicos, quien decidirá finalmente sobre su autorización, bien sea en materia de ensayos clínicos o de comercialización<sup>97</sup>. Asimismo, este órgano posee, en coordinación con la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, potestades de seguimiento post-autorización sobre los efectos de los medicamentos en los que se encuentra especializada<sup>98</sup>.

## **2. La Oficina de Ciencia Farmacéutica**

La Oficina de Ciencia Farmacéutica<sup>99</sup> se encarga de supervisar la evaluación de la calidad de los medicamentos referidos a las solicitudes de autorización

---

<sup>94</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.70, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>95</sup> Division of Drug Oncology Products.

<sup>96</sup> Division of Hematology Products.

<sup>97</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.74; y 1263.75, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>98</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.70, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

<sup>99</sup> Office of Pharmaceutical Science.

de ensayos clínicos y de comercialización. Esta actividad es llevada a cabo por uno de los organismos en la cual esta Oficina se subdivide: la Oficina de Evaluación de la Calidad de Nuevos Medicamentos. Esta labor debe realizarse, fundamentalmente, en coordinación con la Oficina de Nuevos Medicamentos, pues resulta necesario evaluar la influencia de la calidad de los productos sobre su eficacia y seguridad<sup>100</sup>.

Si bien es cierto que los riesgos de los medicamentos son normalmente identificados durante la evaluación de su eficacia y seguridad, las deficiencias asociadas a las técnicas de manufactura, proceso y empaquetado de los productos pueden afectar también su constitución y, por tanto, la conformación de los efectos y fines terapéuticos que pretendan generar. Un error en este proceso de elaboración podría modificar los efectos terapéuticos del principio activo de un producto, causando graves riesgos para la salud pública. Para ello, la Oficina de Ciencia Farmacéutica debe supervisar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los solicitantes de las autorizaciones<sup>101</sup>.

---

<sup>100</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1264.1, Food and Drug Administration, 14 de marzo de 2005.

<sup>101</sup> Sobre la evaluación de la calidad nos remitimos a lo expuesto en la sección 2.1.2, cuarto apartado, del presente Capítulo.

## 2.1. *Oficina de Evaluación de la Calidad de Nuevos Medicamentos*

La Oficina de Evaluación de la Calidad de Nuevos Medicamentos<sup>102</sup> se encarga de evaluar las condiciones químicas, formulación, procesos de fabricación, formas de dosificación, disolución y rendimiento de los nuevos medicamentos relacionados a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de comercialización<sup>103</sup>. Esta Oficina ejerce sus funciones por medio de tres divisiones: (i) División de Evaluación de la Calidad de Nuevos Medicamentos I<sup>104</sup>; (ii) División de Evaluación de la Calidad de Nuevos Medicamentos II<sup>105</sup>; y (iii) División de Evaluación de la Calidad de Nuevos Medicamentos III<sup>106</sup>.

Cada una de las referidas Divisiones se encarga de evaluar la calidad de los productos según su clase terapéutica. Así, la primera, conoce de las solicitudes relativas a medicamentos cardiovasculares, neurológicos, psiquiátricos, oncológicos y hematológicos. La segunda División ejerce sus funciones de evaluación sobre las solicitudes que versen sobre medicamentos gastrointestinales, para la fertilidad, urológicos,

---

<sup>102</sup> Office of New Drug Quality Assessment.

<sup>103</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1264.40, Food and Drug Administration, 12 de enero de 2010.

<sup>104</sup> Division of New Drug Quality Assessment I.

<sup>105</sup> Division of New Drug Quality Assessment II.

<sup>106</sup> Division of New Drug Quality Assessment III.

dermatológicos, dentales, antivirales, antibióticos, oftalmológicos y para patologías especiales. Finalmente, la tercera División se encarga de conocer las solicitudes relacionadas a medicamentos para imagen médica, de venta libre, endocrinológicos, pulmonares, antialérgicos, anestésicos, analgésicos y reumáticos<sup>107</sup>. Las anteriores evaluaciones son presentadas a la Oficina de Evaluación de la Calidad de Nuevos Medicamentos, quien emitirá un informe técnico preceptivo y no vinculante para la Oficina de Nuevos Medicamentos sobre la calidad del producto respectivo<sup>108</sup>.

### 3. La Oficina de Ciencia Traslacional

La Oficina de Ciencia Traslacional<sup>109</sup> promueve y colabora en la elaboración de informes científicos y estadísticos que permitan predecir la eficacia y seguridad de los medicamentos<sup>110</sup>. Tales estudios predictivos son llevados a cabo por dos organismos en los que se subdivide la Oficina de Ciencia Traslacional: (i) Oficina de Bioestadísticas; y (ii) Oficina de Farmacología Clínica. Esta labor ejerce un rol preponderante en la determinación del

---

<sup>107</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1264.41; 1264.42; y 1264.43, Food and Drug Administration, 12 de enero de 2010.

<sup>108</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1264.40; 1264.41; 1264.42; y 1264.43, Food and Drug Administration, 12 de enero de 2010.

<sup>109</sup> Office of Translational Science.

<sup>110</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.1, Food and Drug Administration, 9 de mayo de 2006.

balance de los efectos positivos y negativos de los productos (examen riesgo-beneficio), pues la información técnica de los medicamentos siempre se encuentra vinculada a un margen de incertidumbre científica. Por ejemplo, los estudios clínicos son realizados durante períodos de tiempo determinados y sobre un número de pacientes con características físicas y biológicas más o menos homogéneas y controladas. Situación que variará significativamente una vez que el medicamento sea autorizado y colocado en el mercado. En efecto, tanto la duración del tratamiento como el número y características de los pacientes serán exponencialmente superiores y variados con respecto a las analizadas durante los ensayos clínicos. Resultando posible, por tanto, que los productos manifiesten efectos inesperados<sup>111</sup>.

### 3.1 *Oficina de Farmacología Clínica*

La Oficina de Farmacología Clínica<sup>112</sup> se encarga de evaluar, fundamentalmente, la farmacocinética y farmacodinámica en los estudios preclínicos y clínicos de los medicamentos relativos a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de comercialización. Con base a las conclusiones alcanzadas durante tal evaluación, esta Oficina elabora un informe técnico

---

<sup>111</sup> Sobre el procedimiento de autorización de ensayos clínicos nos remitimos a lo expuesto en el apartado tercero del presente Capítulo.

<sup>112</sup> Office of Clinical Pharmacology.

preceptivo mediante el cual podrán predecirse los efectos positivos y negativos asociados a un producto<sup>113</sup>.

La Oficina de Farmacología Clínica está conformada por seis divisiones: (i) División de Farmacología Clínica I<sup>114</sup>; (ii) División de Farmacología Clínica II<sup>115</sup>; (iii) División de Farmacología Clínica III<sup>116</sup>; (iv) División de Farmacología Clínica IV<sup>117</sup>; (v) División de Farmacología Clínica V<sup>118</sup>; y (vi) División de Farmacometría<sup>119</sup>. Estos organismos realizan individualmente la evaluación de los productos y luego presentan sus conclusiones a la Oficina de Farmacología Clínica. Esta última, a su vez, elaborará un informe preceptivo y no vinculante expresando sus recomendaciones a la Oficina de Nuevos Medicamentos sobre la autorización de un producto<sup>120</sup>.

La labor de la Oficina de Farmacología Clínica requiere analizar los estudios de farmacocinética y

---

<sup>113</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.4, Food and Drug Administration, 14 de enero de 2009.

<sup>114</sup> Division of Clinical Pharmacology I.

<sup>115</sup> Division of Clinical Pharmacology II.

<sup>116</sup> Division of Clinical Pharmacology III.

<sup>117</sup> Division of Clinical Pharmacology IV.

<sup>118</sup> Division of Clinical Pharmacology V.

<sup>119</sup> Division of Pharmacometrics.

<sup>120</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.4, Food and Drug Administration, 14 de enero de 2009; *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.41; 1268.42; 1268.43; 1268.44; y 1268.45, del 9 de mayo de 2006; y *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.46, Food and Drug Administration, 22 de diciembre de 2008.

farmacodinámica realizados por los laboratorios. Esto es, los datos relativos a la distribución e interacción de los medicamentos en el organismo humano. Asimismo, debe apreciarse la variabilidad genética de los pacientes que participan en los ensayos clínicos, su respuesta al consumo del fármaco, así como determinar la relación entre una enfermedad y la situación concreta de una sociedad<sup>121</sup>.

De los anteriores análisis se identifican los denominados “marcadores biológicos” de las enfermedades. En otras palabras, las características apreciadas por los científicos para medir el normal funcionamiento del organismo humano, el surgimiento de una enfermedad o la reacción a los efectos de un medicamento<sup>122</sup>. Por ejemplo, mediante la observación de la presión arterial puede determinarse la existencia de una enfermedad cardiovascular; o bien, a través de la temperatura del cuerpo humano puede establecerse la existencia de un tipo de fiebre. En tales casos, la “presión arterial” y la “temperatura” serían los marcadores biológicos de las enfermedades.

La evaluación de la Oficina de Farmacología Clínica consiste, entonces, en apreciar las características farmacológicas y farmacocinéticas de los medicamentos en combinación con los marcadores biológicos de las enfermedades. Ello con la finalidad de establecer la

---

<sup>121</sup> Sobre estos estudios nos remitimos a lo expuesto en el apartado tercero del presente Capítulo.

<sup>122</sup> *Guidance for Industry. Pharmacogenomic Data Submissions*, Food and Drug Administration, marzo, 2005, p. 17.

prognosis sobre la eficacia y seguridad de un producto. Muchas veces, sin embargo, los marcadores biológicos se manifiestan cuando la enfermedad ya se encuentra desplegando sus efectos adversos más graves. Así, los síntomas indicadores del cáncer, por ejemplo, pueden detectarse cuando el tumor ya es pronunciado o, incluso, cuando éste hace metástasis. Se ha recurrido, por ello, a nuevas técnicas que permitan detectar marcadores biológicos en fase molecular, para predecir con mayor certeza y anterioridad la producción de una enfermedad. Se trata de diferenciar las moléculas saludables y enfermas del organismo humano, con el objeto de detectar y neutralizar estas últimas. Para ello se aplican anticuerpos (hormonas, proteínas, células, enzimas, moléculas) en los pacientes, lo cual contribuye a identificar una enfermedad o a determinar cómo ésta puede desarrollarse en un caso individual. Tal información permite tomar las acciones necesarias para atacar eficazmente el padecimiento y, por tanto, medir los efectos del medicamento que pretenda tratarlo<sup>123</sup>.

Adicionalmente, la Oficina de Farmacología Clínica también posee potestades para llevar a cabo estas

---

<sup>123</sup> Véanse BUYSE, Marc, SARGENT, Daniel J., GROTHEY, Axel, MATHESON, Alastair y DE GRAMONT, Aimery: "Biomarkers and surrogate end points – the challenge of statistical validation", en *Nature Reviews. Clinical Oncology*, Volumen 7, Macmillan, Londres, junio, 2010, p. 309 y ss.; SIDDIQUI, Ohidul: "Statistical methods to analyze adverse events data of randomized clinical trials", en *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, Volumen 19, Taylor & Francis, Oxfordshire, septiembre-octubre, 2009, p. 889 y ss.

evaluaciones con posterioridad a la concesión de una autorización de ensayos clínicos o de comercialización de medicamentos. Ello se debe a que el estado del conocimiento científico puede variar, por lo que resulta posible que se descubran nuevos marcadores biológicos de una enfermedad que permitan concluir que un medicamento no es eficaz o seguro para tratarla<sup>124</sup>.

### 3.2. *Oficina de Bioestadísticas*

La Oficina de Bioestadísticas<sup>125</sup> se encarga de prestar servicios técnicos a la Oficina de Nuevos Medicamentos, con el objeto de predecir los riesgos que los fármacos producirán en el futuro. Esta labor consiste en aplicar técnicas estadísticas, matemáticas e informáticas sobre la información analizada por las Oficinas de Farmacología Clínica y de Nuevos Medicamentos, relativa a la eficacia y seguridad de los fármacos, así como a su prognosis<sup>126</sup>. La Oficina de Bioestadísticas realiza estas funciones por medio de siete divisiones: (i) División de Biometría I<sup>127</sup>; (ii) División de Biometría II<sup>128</sup>; (iii) División de Biometría III<sup>129</sup>;

---

<sup>124</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.4, Food and Drug Administration, 14 de enero de 2009.

<sup>125</sup> Office of Biostatistics.

<sup>126</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.3, Food and Drug Administration, 9 de mayo de 2006.

<sup>127</sup> Division of Biometrics I.

<sup>128</sup> Division of Biometrics II.

<sup>129</sup> Division of Biometrics III.

(iv) División de Biometría IV<sup>130</sup>; (v) División de Biometría V<sup>131</sup>; (vi) División de Biometría VI<sup>132</sup>; y (vii) División de Biometría VII<sup>133</sup>.

Las funciones de cada uno de estos organismos se dividen según la clase terapéutica de los medicamentos referidos a las solicitudes de autorización. La División de Biometría I se encarga, así, de prestar servicios estadísticos, matemáticos e informáticos para la evaluación de los medicamentos cardiovasculares, renales, neurológicos y psiquiátricos. La División de Biometría II se refiere a los productos para tratamientos metabólicos, de endocrinología, pulmonares, antialérgicos, anestésicos, analgésicos y de reumatología. La División de Biometría III ejerce sus funciones sobre los medicamentos para tratamientos de gastroenterología, reproductivos, urológicos, dermatológicos y dentales. La División de Biometría IV presta sus servicios sobre las solicitudes relativas a medicamentos antimicrobianos. La División de Biometría V se refiere a los productos oncológicos<sup>134</sup>. Y, finalmente, la División de Biometría VII aplica las técnicas

---

<sup>130</sup> Division of Biometrics IV.

<sup>131</sup> Division of Biometrics V.

<sup>132</sup> Division of Biometrics VI.

<sup>133</sup> Division of Biometrics VII.

<sup>134</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.31; 1268.32; 1268.33; 1268.34; 1268.35; y 1268.36, Food and Drug Administration, 9 de mayo de 2006.

estadísticas y matemáticas sobre los datos de seguridad de los medicamentos en general<sup>135</sup>.

Los servicios técnicos prestados por la Oficina de Bioestadísticas son de gran utilidad técnica para la adopción de la decisión final en los procedimientos administrativos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización. En efecto, las proyecciones estadísticas de los efectos de los medicamentos contribuyen a apreciar el nivel de los riesgos asociados a los productos, cuestión de gran relevancia para determinar la conveniencia de su entrada al mercado o exposición a una población de pacientes. Asimismo, esta labor también es ejercida por la Oficina de Bioestadísticas con posterioridad a la concesión de tales autorizaciones, en caso de que surjan nuevos datos que modifiquen las circunstancias por las cuales éstas sean otorgadas<sup>136</sup>.

---

<sup>135</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.37, Food and Drug Administration, 22 de diciembre de 2008. Decidimos no referirnos a la División de Biometría VI, pues se encarga de prestar servicios técnicos en materia de estadística, matemática e informática para evaluar las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos genéricos. En virtud que este capítulo versa sobre el análisis del procedimiento de autorización de comercialización de nuevos medicamentos, ello escapa del objeto de este trabajo.

<sup>136</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.3, del 9 de mayo de 2006.

#### 4. La Oficina de Vigilancia y Epidemiología

La Oficina de Vigilancia y Epidemiología<sup>137</sup> se encarga de evaluar los riesgos asociados a los medicamentos relativos a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos o de comercialización. Esta oficina también posee potestades para decidir sobre la autorización, junto a la Oficina de Nuevos Medicamentos, sólo en caso de identificarse la existencia de riesgos graves vinculados a un producto. También debe realizar el seguimiento de los efectos de los medicamentos autorizados, diseñar las medidas de farmacovigilancia y decidir conjuntamente con la Oficina de Nuevos Medicamentos sobre la modificación, suspensión o revocación de las autorizaciones<sup>138</sup>. Como señalamos en la sección primera del presente apartado, la Oficina de Vigilancia y Epidemiología debe llegar a un acuerdo con los organismos del CDER que participan en la evaluación científica para adoptar una decisión. De existir diferencias sustanciales, los directores de tales oficinas del CDER serán convocados a las reuniones para resolver las referidas discrepancias. En caso de persistir, la decisión

---

<sup>137</sup> Office of Surveillance and Epidemiology.

<sup>138</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1261.5, Food and Drug Administration, 28 de septiembre de 2007; y *Memorandum of Agreement between the Office of New Drugs and the Office of Surveillance and Epidemiology in the Center for Drug Evaluation and Research*, Director del Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Director de la Oficina de Nuevos Medicamentos y Director de la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, 16 de junio de 2009.

será adoptada en último término por el director del CDER o por quien éste delegue tal potestad<sup>139</sup>.

La Oficina de Vigilancia y Epidemiología ejerce sus funciones por medio de cinco divisiones: (i) División de Prevención y Análisis de Medicaciones Erróneas; (ii) División de Análisis de Eventos Adversos I; (iii) División de Análisis de Eventos Adversos II; (iv) División de Gestión de Riesgos; y (v) División de Epidemiología. La *División de Vigilancia, Investigación y Comunicación* recibe las notificaciones relativas a la identificación sobrevenida de riesgos vinculados a los medicamentos. Asimismo, cumple la función de comunicar a la sociedad de la existencia de dichas situaciones y de su significancia sobre la salud pública<sup>140</sup>. La *División de Gestión de Riesgos* evalúa los efectos adversos potenciales asociados a los medicamentos y dirige el seguimiento post-autorización de tales riesgos<sup>141</sup>. Las *Divisiones de Farmacovigilancia I y II* se encargan de evaluar los riesgos identificados con posterioridad a la entrada de los fármacos en el

---

<sup>139</sup> *Memorandum of Agreement between the Office of New Drugs and the Office of Surveillance and Epidemiology in the Center for Drug Evaluation and Research*, Director del Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Director de la Oficina de Nuevos Medicamentos y Director de la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, 16 de junio de 2009.

<sup>140</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1261.51, Food and Drug Administration, 9 de mayo de 2006.

<sup>141</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1261.55, Food and Drug Administration, 28 de septiembre de 2007.

mercado<sup>142</sup>. Y finalmente, la *División de Epidemiología* realiza estudios epidemiológicos sobre los productos autorizados. Esta última División se encarga, por tanto, de evaluar las causas y características de las enfermedades y su relación con los efectos terapéuticos que los medicamentos prometen generar<sup>143</sup>.

En conclusión, la principal actividad realizada por esta Oficina, conjuntamente con la Oficina de Nuevos Medicamentos, es la adopción de las decisiones de autorización, así como determinar las técnicas de farmacovigilancia que deben adoptarse para gestionar los riesgos asociados a un medicamento. Así, por ejemplo, entre las medidas que permiten realizar un seguimiento de los efectos de los fármacos, son de fundamental importancia las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos<sup>144</sup> y la realización de estudios o ensayos clínicos post-autorización<sup>145</sup>. Tales acciones contribuyen a recabar pruebas sustanciales sobre los riesgos de un medicamento, en caso de adoptarse una eventual decisión de

---

<sup>142</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1261.53; y 1261.54, Food and Drug Administration, 11 de julio de 2008.

<sup>143</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1261.56, Food and Drug Administration, 28 de septiembre de 2007.

<sup>144</sup> FFDCA § 505-1.

<sup>145</sup> FFDCA § 505(o)(3).

modificación, suspensión o revocación de una autorización<sup>146</sup>.

## 5. Los Comités Asesores

Los Comités Asesores son organismos de consulta que aportan criterios técnicos, económicos y sociales para la evaluación científica y decisión de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos<sup>147</sup>. De acuerdo con la sección 505(n) del FFDCa, en cada procedimiento de autorización debe participar un Comité Asesor, organizado en atención a la clase terapéutica del medicamento sobre el cual verse la solicitud de autorización (productos cardiovasculares, renales, pulmonares, etc.)<sup>148</sup>. Este organismo se encuentra integrado por (i) expertos cualificados y con experiencia en la evaluación de la eficacia, seguridad y calidad de medicamentos; (ii) expertos en materia de medicina clínica, farmacia, farmacología, farmacoeconomía, biología, física y otras profesiones relacionadas; (iii) representantes de los intereses de los consumidores y de la industria

---

<sup>146</sup> Sobre las técnicas de farmacovigilancia y la modificación, suspensión y revocación de las autorizaciones, nos remitimos a lo expuesto en la sección cuarta, apartado cuarto, del presente Capítulo.

<sup>147</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1267.13, Food and Drug Administration, 3 de febrero de 2010.

<sup>148</sup> *Guidance for Industry. Advisory Committees: Implementing Section 120 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*, Food and Drug Administration, octubre, 1998, p. 2.

farmacéutica; y (iv) expertos en la enfermedad que el medicamento objeto de la autorización pretenda tratar.

El Comité Asesor posee un lapso de sesenta días para reunirse y elaborar recomendaciones preceptivas y no vinculantes sobre la conveniencia de conceder una autorización administrativa. Tales reuniones del Comité Asesor son abiertas al público, para lo cual éste realiza convocatorias generales<sup>149</sup>. De esta forma, su labor contribuye a afectar de aceptabilidad social la evaluación científica y la decisión adoptada en el procedimiento administrativo de autorización, aportando criterios técnicos, sociales y económicos independientes a los del CDER<sup>150</sup>. Así, por ejemplo, los representantes de los intereses de los consumidores y de la industria farmacéutica, miembros de los Comités Asesores, así como el público en general que participa en sus reuniones, pueden aportar elementos sociales y económicos que muchas veces escapan del criterio técnico que poseen los organismos del CDER. Al respecto, sobre el ejercicio de sus funciones en la fase de evaluación científica de los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización, nos remitimos a lo expuesto en los apartados tercero y cuarto de este Capítulo.

---

<sup>149</sup> Federal Advisory Committee Act (Pub. L. 92-463) § 2.

<sup>150</sup> *Guidance for Industry. Advisory Committees: Implementing Section 120 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*, Food and Drug Administration, octubre, 1998, p. 1.

### III. EL PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

El proceso de invención y desarrollo de los medicamentos llevado a cabo por la industria farmacéutica, se divide en tres etapas: (i) los estudios iniciales *in vitro* realizados sobre las moléculas activas de las cuales se constituyen los medicamentos; (ii) los ensayos preclínicos de las sustancias terapéuticas en animales; y (iii) los ensayos clínicos de los medicamentos en humanos, dividiéndose estos últimos en tres fases subsecuentes (fases I, II y III)<sup>151</sup>. La propia industria farmacéutica autorregula los métodos que deben aplicarse en tal proceso de invención y desarrollo. No obstante, el legislador ha decidido regular la fase de ensayos clínicos, imponiendo a los laboratorios la obligación de obtener una autorización administrativa previa a su ejecución. El objetivo de ello es proteger la salud y derechos de los pacientes que se someten a los tratamientos experimentales, así como garantizar la calidad de las técnicas aplicadas para demostrar la eficacia y seguridad de los fármacos<sup>152</sup>.

Debe tomarse en cuenta que la fase de ensayos clínicos constituye la más relevante y compleja del proceso de invención y desarrollo de medicamentos, pues supone la realización de pruebas sobre seres humanos.

---

<sup>151</sup> Sobre los estudios previos que deben haber llevado a cabo los solicitantes para iniciar el procedimiento de autorización de ensayos clínicos, véanse FFDCA § 505(i)(1)(A); y 21 C.F.R. § 312.22(c).

<sup>152</sup> 21 C.F.R. § 312.22(a).

Circunstancia que, si bien permite conocer con mayor precisión los efectos que producirán los medicamentos, también engendra la posibilidad de que los pacientes sufran los efectos adversos de los productos. En efecto, las personas que participan en los estudios clínicos son expuestas a un medicamento en plena fase de desarrollo. Es decir, fármacos sobre los que existen mayores márgenes de incertidumbre.

El presente apartado se refiere, así, al procedimiento administrativo de autorización de ensayos clínicos. Para ello se analizarán las técnicas aplicadas por el CDER para identificar y valorar los riesgos asociados a los productos experimentales, así como para decidir sobre la conveniencia de autorizar la ejecución de un ensayo clínico. El estudio que se desarrollará en este apartado seguirá el siguiente orden: (i) las reuniones preliminares entre el CDER y los laboratorios; (ii) la labor de los comités éticos supervisores; (iii) la solicitud de autorización de ensayos clínicos; (iv) la fase de evaluación científica de los medicamentos experimentales; (v) la decisión de la solicitud de autorización de ensayos clínicos; y (vi) la actividad de seguimiento de los efectos de los medicamentos experimentales durante la ejecución de los ensayos clínicos.

## **1. Las reuniones preliminares entre el CDER y los laboratorios**

Los medicamentos experimentales siempre se encontrarán vinculados a incertidumbres científicas y riesgos. Por tanto, promover el flujo de información entre el CDER y el laboratorio solicitante constituye una estrategia necesaria para alcanzar el fin de este procedimiento: autorizar la ejecución de ensayos clínicos asociados a razonables niveles de riesgo. La FDA, en este sentido, ha dictado normas que prevén la celebración de reuniones preliminares al procedimiento entre el CDER y el laboratorio solicitante<sup>153</sup>. El objeto de ello es incentivar la flexibilidad de las relaciones entre éstos, para generar un mayor flujo de información acerca de los beneficios y riesgos asociados a los medicamentos experimentales.

En estas reuniones, los laboratorios pueden discutir con el CDER sobre las pruebas que serán requeridas en el procedimiento administrativo de autorización de ensayos clínicos, así como cualquier otra cuestión técnica relevante para presentar debidamente la solicitud<sup>154</sup>. Los laboratorios realizan, así, acuerdos con el CDER sobre la suficiencia de los estudios preclínicos en animales desarrollados hasta el momento, en decir, aquellos que corresponde realizar previamente a la fase de ensayos clínicos<sup>155</sup>. Esta técnica

---

<sup>153</sup> 21 C.F.R. § 312.47.

<sup>154</sup> *Ibidem*.

<sup>155</sup> DELCAMPO, Lil G., BRATCHER, Stacy Rummel y KRAMER, Bradley I.: "The FDA approval process for new drugs", en *Pharmaceutical Law*.

constituye una participación más directa de los laboratorios en la configuración de la actividad administrativa. Circunstancia que se encuentra orientada a la consecución de decisiones más eficaces y razonables. En efecto, por una parte, se satisfacen los intereses de los laboratorios, debido a que se les permite conocer los criterios de admisibilidad del CDER en el caso concreto. Y, por otra, el CDER logra que los laboratorios se ajusten oportunamente (ahorrando costes y tiempo) a los más adecuados criterios de seguridad, en beneficio de la salud pública. Produciéndose, de este modo, una relación de cooperación e interacción orientada hacia la atención y satisfacción de los intereses presentes en el ámbito especial de regulación.

## **2. La revisión y aprobación previa al procedimiento por parte de los Comités Éticos Supervisores**

Una vez que los laboratorios han recabado la información necesaria para presentar las solicitudes de autorización de ensayos clínicos ante el CDER, deben obtener la aprobación de un Comité Ético Supervisor (*Institutional Review Board*) que avale la seguridad de los ensayos clínicos para la protección de la salud y derechos de los pacientes que se someterán a ellos<sup>156</sup>.

---

*Regulation of research, development, and marketing*, CLARK, Michael E. (Ed.), The American Bar Association, Arlington, 2007, p. 524.

<sup>156</sup> 21 C.F.R. §§ 56.102(g) y 56.103.

## 2.1. *Naturaleza y conformación de los Comités Éticos Supervisores*

Los comités éticos supervisores pueden formar parte de instituciones públicas o privadas (hospitales, clínicas o universidades) que se comprometan a promover la protección de la salud y los derechos de los pacientes que participen en estudios clínicos. Deben registrarse ante el Departamento de Salud y Servicios Sociales y es necesario que los comités se encuentren conformados por cinco miembros, al menos uno de ellos experto en materia científica y otro en materias de otra índole. Los comités deben caracterizarse por la pluralidad de sus integrantes: diversidad de raza, sexo y cultura, así como suficiente experiencia y experticia para promover la protección de la salud y derechos de los pacientes que participen en ensayos clínicos<sup>157</sup>. En este sentido, las instituciones patrocinadoras de los comités éticos supervisores deben cumplir como mínimo con los siguientes requisitos:

- (i) Presentar una declaración de principios éticos que rijan al comité y dirijan el desempeño de sus responsabilidades para proteger la salud y los derechos de los pacientes;
- (ii) Designar uno o más comités éticos supervisores con personal de apoyo y herramientas suficientes para desarrollar la labor de revisión y aprobación de los ensayos clínicos;

---

<sup>157</sup> 21 C.F.R. § 56.107.

- (iii) Elaborar una lista de miembros que demuestren su cualificación y experiencia;
- (iv) Diseñar procedimientos escritos para (a) realizar una evaluación de las investigaciones clínicas e informar sobre sus conclusiones, (b) determinar los proyectos que requieran una especial revisión periódica durante su ejecución y (c) garantizar que los laboratorios le notifiquen sin demora sobre los cambios propuestos en los ensayos clínicos; y
- (v) Diseñar procedimientos escritos para garantizar que se informe al comité, a la FDA y a cualquier otro organismo competente, sobre (a) los riesgos sobrevenidos para los pacientes u otras personas y (b) cualquier decisión adoptada por el comité<sup>158</sup>.

En atención a las anteriores características, debe concluirse que las decisiones de aprobación de los ensayos clínicos por parte de los comités éticos, son verdaderos actos administrativos, elaborados en un procedimiento en el que puede afectarse la situación jurídica de los laboratorios interesados en llevarlos a cabo<sup>159</sup>. Por ello, para garantizar el adecuado cumplimiento de estas funciones, los comités éticos son supervisados por el

---

<sup>158</sup> 45 C.F.R. § 46.103.

<sup>159</sup> Véase 56 C.F.R. § 109(a), el cual señala que los comités éticos supervisores tienen potestades para aprobar, denegar o requerir modificaciones sobre las investigaciones clínicas que pretendan realizar los laboratorios sobre sus medicamentos experimentales.

CDER, concretamente, por la División de Investigación Científica de la Oficina de Cumplimiento<sup>160</sup>.

2.2. *La revisión de la información sobre los ensayos clínicos por parte del Comité Ético Supervisor*

Los ensayos clínicos en humanos requieren de la participación voluntaria de poblaciones de pacientes, los cuales, dependiendo de la fase de los estudios, pueden llegar a ser miles. De acuerdo con el FFDCA y el Código de Reglamentos Federales, para ello es necesario informar previamente a los pacientes sobre los riesgos vinculados a los medicamentos experimentales. La labor de los comités supervisores es, en este sentido, revisar y evaluar la información entregada a los pacientes relativa a tales efectos adversos. Así, entre los datos que los pacientes deben conocer antes de participar en los ensayos clínicos, se encuentran:

- (i) El propósito de la investigación, metodología y duración de la participación en los ensayos clínicos;
- (ii) La información sobre cualquier riesgo previsible al cual serán expuestos;
- (iii) Una descripción de los beneficios terapéuticos que obtendrán;
- (iv) La divulgación de los tratamientos alternativos que podrían resultar ventajosos;

---

<sup>160</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1262.5, *Food and Drug Administration*, 16 de octubre de 2008.

(v) Una declaración de confidencialidad sobre la información personal de los pacientes en la investigación; y

(vi) En caso que la investigación implique un riesgo mínimo, una explicación acerca de la eventual indemnización pecuniaria y los tratamientos médicos disponibles si se produce una lesión<sup>161</sup>.

La anterior información, como puede apreciarse, es principalmente de naturaleza técnica y versa sobre materia de riesgos. Por ello, de acuerdo con el Código de Reglamentos Federales, el comité debe evaluar (a) que los riesgos a que se expondrán los pacientes se reduzcan al mínimo, de manera que no sean sometidos a efectos adversos innecesarios; (b) que los riesgos sean razonables en relación con los beneficios que se espera que produzcan los estudios clínicos; y (c) que la selección de los sujetos haya sido equitativa conforme al propósito de los ensayos clínicos y el lugar donde serán desarrollados, poniendo especial atención en las poblaciones de pacientes más vulnerables, tales como niños, reclusos, mujeres embarazadas, personas discapacitadas, con enfermedades mentales o económica y educativamente desfavorecidas<sup>162</sup>.

No obstante, consideramos que los comités éticos supervisores también llevan a cabo apreciaciones sociales durante la revisión de la información, aun cuando no lo señalen así las regulaciones del FFDCA y el Código de

---

<sup>161</sup> 21 C.F.R. §§ 56.109, 50.25 y 50.27.

<sup>162</sup> 21 C.F.R. § 56.111.

Reglamentos Federales. En efecto, los comités éticos supervisores tienen la particularidad de poseer integrantes de diversas categorías profesionales, dentro de los cuales al menos uno debe ser científico y otro experto en una materia diferente a dicho ámbito. La intención de tal pluralidad de miembros es que puedan también llevarse a cabo valoraciones sobre la tolerabilidad social de los riesgos que asumirán los pacientes. Esta labor contribuye a afectar de aceptabilidad social las futuras decisiones que dictará el CDER sobre la autorización de ensayos clínicos<sup>163</sup>.

### 2.3. *La decisión del comité ético supervisor*

Las decisiones sobre la aprobación o no del inicio de los ensayos clínicos requieren del acuerdo de la mayoría de los miembros del comité ético supervisor, resultando necesario que al menos se encuentre presente un miembro experto en una materia distinta al ámbito científico<sup>164</sup>. Las decisiones del comité deben ser motivadas, señalándose las razones de la aprobación o la denegación. Para ello

---

<sup>163</sup> Sobre las apreciaciones sociales de los comités supervisores, véanse FEELEY, Malcolm M.: "Legality, social research, and the challenge of Institutional Review Boards", en *Law & Society Review*, Volumen 41, The Law and Society Association, Massachusetts, 4 de noviembre de 2007, p. 762; y BORENSTEIN, Jason: "The expanding purview: Institutional Review Boards and the review of human subjects research", en *Accountability in Research: Policies & Quality Assurance*, Volumen 15, Taylor & Francis, Oxfordshire, julio-septiembre, 2008, p. 190 y ss.

<sup>164</sup> 21 C.F.R. §§ 56.108(c), 56.109(a) y (e), y 56.113.

resulta necesario que consten por escrito los elementos analizados durante la revisión de la información sobre los ensayos clínicos: las reuniones con los investigadores, las guías y normas tomadas en cuenta para adoptar la decisión, las minutas de las reuniones del comité y todos los documentos que contribuyan a demostrar los análisis realizados sobre la seguridad de los ensayos clínicos en protección de la salud y los derechos de los pacientes<sup>165</sup>. La decisión de los comités éticos supervisores supone una participación de la sociedad en la actividad administrativa de regulación de medicamentos. La finalidad de este procedimiento preliminar es aportar mayor eficacia, razonabilidad y legitimidad a los actos administrativos que dictará el CDER en el procedimiento de autorización de ensayos clínicos. Lo cual se adecúa a los principios establecidos en la Orden 12866, concretamente, en aquel que exige que las regulaciones administrativas sean adoptadas en atención a los mejores criterios técnicos, económicos y sociales que puedan obtenerse<sup>166</sup>.

---

<sup>165</sup> 21 C.F.R. §§ 56.108 y 56.115. También véase POPA, Andra M.: "The importance of IRB meeting minutes, review guides, and other documentation", en *Journal of Health Care Compliance*, Volumen 10, Aspen Publishers, Nueva York, noviembre-diciembre, 2008, p. 15 y ss.

<sup>166</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(7).

### **3. El inicio del procedimiento de autorización de ensayos clínicos**

Este procedimiento se encuentra previsto en la sección 505(i) del FFDCA<sup>167</sup>. Tiene una duración de treinta días, dentro de los cuales debe llevarse a cabo la evaluación científica de los ensayos clínicos y adoptarse la decisión de autorización. Debido al breve lapso en el que transcurre el procedimiento, opera el silencio administrativo positivo. Por tanto, en caso de que el CDER no se pronuncie sobre la autorización en el tiempo preestablecido, se entenderá que los laboratorios podrán ejecutar los ensayos clínicos<sup>168</sup>. El análisis del procedimiento que se realizará a continuación, seguirá el siguiente orden: (i) la presentación de la solicitud de autorización de ensayos clínicos; (ii) la fase de evaluación científica mediante apreciaciones técnicas y sociales; (iii) la fase de decisión; y (iv) la actividad de seguimiento de los efectos de los medicamentos experimentales durante la ejecución de los ensayos clínicos.

#### *3.1. La presentación de la solicitud de autorización de ensayos clínicos*

De acuerdo con el FFDCA<sup>169</sup>, la solicitud de autorización de ensayos clínicos debe ser acompañada con

---

<sup>167</sup> 21 C.F.R. § 312.20-38.

<sup>168</sup> FFDCA § 505(i)(2); y 21 C.F.R. § 312.20(c).

<sup>169</sup> FFDCA § 505(i)(2); y 21 C.F.R. § 312.23.

información relativa a estudios farmacológicos y toxicológicos en animales; información de manufactura; protocolos clínicos y datos del investigador. Los *estudios farmacológicos y toxicológicos* versan sobre los resultados obtenidos en los ensayos preclínicos, en los cuales deben determinarse los efectos positivos y negativos producidos por el medicamento en animales. La *información de manufactura* es aquella relativa a los datos de elaboración del producto: condiciones físicas, químicas y biológicas, así como los métodos utilizados para garantizar su calidad, pureza y estabilidad. Los *protocolos clínicos* se refieren a la información técnica mediante la cual son evaluados los riesgos asociados al medicamento experimental. En estos protocolos se indican los objetivos esperados de los ensayos clínicos, duración, metodología, número de pacientes y los riesgos e incertidumbres conocidos. Y, finalmente, los laboratorios deben aportar los *datos de los investigadores* que participarán en la elaboración de los ensayos clínicos, su experiencia y experticia para desarrollar tales investigaciones<sup>170</sup>.

El CDER examina, en principio, el cumplimiento de tales requisitos técnicos mediante el ejercicio de potestades regladas. Así, en caso de que estas pruebas se encuentren incompletas, se denegará la admisión de la solicitud. No obstante, también debe entenderse que existe un margen de discrecionalidad sobre la admisión de las solicitudes. En efecto, resulta necesario que el CDER aprecie si las pruebas técnicas aportadas por los laboratorios son

---

<sup>170</sup> DELCAMPO, L., BRATCHER, S. y KRAMER, B.: *Ob. Cit.*, p. 525.

adecuadas, en atención a la clase de medicamento sobre el que versa la solicitud. Dependiendo de su clase terapéutica o, bien, de la enfermedad que el producto pretenda tratar, la complejidad de las anteriores pruebas podrá variar, requiriendo ello la manifestación de un parecer científico sobre las circunstancias técnicas e incertidumbres asociadas al caso concreto.

En nuestro criterio, la denegación de las solicitudes sólo ocurrirá en casos excepcionales, pues en las reuniones preliminares al procedimiento administrativo, el CDER y el laboratorio solicitante discuten sobre la suficiencia y procedencia de las pruebas técnicas que deben acompañar a la solicitud, estableciéndose los criterios de admisibilidad del CDER. Por tanto, en principio, las solicitudes de autorización son admitidas de forma expedita, prosiguiendo la fase de evaluación científica del medicamento experimental.

### 3.2. *La evaluación científica de la solicitud de autorización de ensayos clínicos*

El FFDCA le concede amplias potestades discrecionales al CDER para evaluar la solicitud de autorización de ensayos clínicos, estableciendo en la sección 505(i)(3) que ésta será denegada cuando el medicamento experimental se encuentre asociado a “riesgos no razonables” que afecten la seguridad de los pacientes. Por su parte, la FDA desarrolló esta norma reglamentariamente, precisando que el “riesgo no

razonable” debe ser también “significativo”<sup>171</sup>. Si bien los anteriores conceptos no fueron definidos, revelan implícitamente que los medicamentos experimentales siempre se encontrarán asociados a algún margen mínimo de riesgo permitido. No es posible, por tanto, pretender alcanzar el “riesgo cero” en este procedimiento administrativo<sup>172</sup>. La evaluación científica consiste, así, en (i) identificar los riesgos vinculados a los productos; (ii) evaluar los efectos que produzcan; y, finalmente, (iii) caracterizar el tipo de riesgo al que se encuentren asociados.

Asimismo, el CDER debe demostrar mediante pruebas sustanciales la vinculación entre un medicamento experimental y el riesgo identificado. En efecto, de acuerdo con la jurisprudencia de la Corte Suprema de Estados Unidos<sup>173</sup>, la regulación del riesgo no puede realizarse por medio de conjeturas o sospechas. Debe basarse en los mejores criterios técnicos, económicos y sociales, entendidos éstos como la mejor alternativa regulatoria

---

<sup>171</sup> 21 C.F.R. § 312.42.

<sup>172</sup> Véase, *Industrial Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute*, 448 U.S. 607, 608 (1980); y APPLGATE, John S.: “The precautionary preference: An American perspective on the precautionary principle”, en *Human and Ecological Risk Assessment: An international Journal*, Volumen 6, Taylor & Francis, Oxfordshire, mayo, 2000, p. 434 y ss.

<sup>173</sup> *Industrial Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute*, 448 U.S. 607, 655 (1980); WIENER, Jonathan B.: *Convergence, Divergence, and Complexity...*, p. 82 y ss., y *Whose precaution after all? A comment on the comparison...*, p. 212 y ss.; VOGEL, D.: *Ob. Cit.*, p. 18; APPLGATE, J., *Ob. Cit.*, p. 417; y CRANOR, C.: *Ob. Cit.*, p. 91.

valorada en el procedimiento administrativo<sup>174</sup>. Para comprender debidamente la evaluación de los riesgos llevada a cabo por el CDER, a continuación analizaremos las apreciaciones realizadas sobre los medicamentos experimentales en dicha fase.

### 3.2.1. *La identificación y apreciación técnica de los riesgos*

El legislador americano, como señalamos antes, no definió lo que debía entenderse por “riesgo no razonable”. Sin embargo, estableció los elementos que debe evaluar el CDER para identificar y apreciar los efectos asociados a los medicamentos. Estos son: (i) la cualificación de los investigadores; (ii) la información técnica sobre el medicamento; (iii) el diseño de los ensayos clínicos; (iv) la enfermedad que el medicamento pretenda tratar; y (v) el estado de salud de los pacientes. Se trata de un conjunto de patrones técnicos que confluyen en torno a los medicamentos experimentales y que, por tanto, permiten conocer el nivel de riesgo que engendra la actividad. Seguidamente nos referiremos a cada uno de ellos:

---

<sup>174</sup> NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Science and decisions: advancing risk assessment*, National Academies Press, Washington, D.C., 2009, p. 196 y ss. Asimismo, véase ABT, Eileen, RODICKS, Joseph V., LEVY, Jonathan I., ZEISE, Lauren y BURKE, Thomas A.: “Science and decisions: Advancing risk assessment”, en *Risk Analysis. An International Journal*, Volumen 30, Wiley-Blackwell, West Sussex, julio, 2010, p. 1030.

A. *La cualificación de los investigadores*

Este patrón de valoración se refiere a la adecuada experiencia, experticia e independencia de criterio que deben poseer los científicos que dirijan los ensayos clínicos. Usualmente, los laboratorios contratan a centros médicos académicos para desarrollar tales estudios. Ambos resultan beneficiados de esta relación, pues, por una parte, los laboratorios financian las investigaciones y, por otra, los centros médicos ofrecen los pacientes y voluntarios necesarios para realizarlos<sup>175</sup>. Los centros médicos académicos suelen ser instituciones de prestigio públicamente reconocido. Dentro de su cuerpo de investigadores participan expertos de gran trayectoria en la comunidad científica. Por tanto, su labor también brinda transparencia y objetividad a la metodología aplicada, así como a los resultados de los ensayos clínicos<sup>176</sup>.

---

<sup>175</sup> BODENHEIMER, Thomas: "Uneasy Alliance. Clinical Investigators and the pharmaceutical industry", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 342, Massachusetts Medical Society, Boston, 18 de mayo de 2000, p. 1539 y ss.; y MIROWSKY, Philip y VAN HORN, Robert: *Ob. cit.*, p. 508 y ss.

<sup>176</sup> En este sentido, LENZER, Jeanne: "Truly independent research?", en *British Medical Journal*, Volumen 337 (a1332), British Medical Association, Londres, 21 de agosto de 2008, p. 2 y ss. Debe destacarse que a medida que aumentan los compromisos académicos y profesionales de los centros médicos, los ensayos clínicos han comenzado a ser menos expeditos. Situación que afecta los intereses económicos de los laboratorios, pues retrasa la colocación de sus productos en el mercado. Por ello, ha aumentado la contratación de organizaciones privadas de investigación (también conocidas como *Contract Research Organizations*). Éstas funcionan

Para seleccionar a los investigadores deben tomarse en cuenta datos como la clase terapéutica de los medicamentos, el tipo de enfermedad que el producto pretenda tratar o el estado de salud de los pacientes. Es necesario que el CDER evalúe estas circunstancias, pues de no elegirse investigadores con adecuadas cualidades y experticia en el área específica de investigación, podrían, por ejemplo, no ser detectados determinados riesgos que puedan manifestarse con posterioridad a la autorización. Exponiendo, así, a los pacientes a la posibilidad de que sufran eventos adversos inesperados. En efecto, los investigadores de los ensayos clínicos suponen una garantía de que éstos serán ejecutados debidamente en protección de los pacientes.

#### B. *La información técnica del medicamento*

Los datos técnicos sobre el medicamento experimental permiten determinar o predecir los riesgos que puedan generarse sobre los pacientes que participan en los ensayos clínicos. Por ello, en atención a la distinta clase terapéutica del producto, el CDER debe evaluar el principio activo, las entidades físicas, químicas y biológicas, la dosis y vía de administración del

---

como contratistas independientes y se encargan de diseñar, seleccionar y controlar las investigaciones; evaluar los informes; y preparar los materiales requeridos para realizar las solicitudes de comercialización ante las agencias reguladoras (véase, 21 C.F.R. § 312.3(b); ANGELL, Marcia: *The truth about drug companies*, Random House Trade Paperbacks, Nueva York, 2005, p. 27 y ss.; y BODENHEIMER, T.: *Ob. cit.*, p. 1539 y ss.).

medicamento experimental. En base a los resultados de los estudios preclínicos en animales, deben también predecirse las toxicidades que se manifestarán en la fase de ensayos clínicos<sup>177</sup>. No obstante, sobre ello siempre existirá un margen de incertidumbre, debido a la posibilidad de que el producto genere efectos diferentes en animales y humanos. Así, existen casos de medicamentos experimentales que han producido graves efectos adversos en humanos, aun cuando los resultados de los ensayos preclínicos indicaban que serían seguros. Entre este tipo de productos se pueden mencionar los casos de “fialuridina”, “troglitazone”<sup>178</sup> y “torcetrabip”<sup>179</sup>, los cuales estuvieron asociados a decenas de muertes.

---

<sup>177</sup> JOHNSON, Dale E. y GRUSHENKA, H.I. Wolfgang: “Predicting human safety: screening and computational approaches”, en *Drug Discovery Today*, Volumen 5, Elsevier, Oxford, 10 de octubre de 2000, p. 445 y ss.; y OLSON, Harry, BETTON, Graham, STRITAR, Jeffrey y ROBINSON, Denise: “The predictivity of the toxicity of pharmaceuticals in humans from animal data – an interim assessment”, en *Toxicology Letters*, Volúmenes 102-103, Elsevier, Oxford, 28 de diciembre de 1998, p. 535 y ss.

<sup>178</sup> MCKENZIE, Robin, FRIED, Michael, SALLIE, Richard, CONJEEVARAM, Hari, DI BISCEGLIE, Adrian, PARK, Yoon, SAVARESE, Barbara, KLEINER, David, TSOKOS, Maria, LUCIANO, Carlos, PRUETT, Timothy, STOTKA, Jennifer, STRAUS, Stephen y HOOFNAGLE, Jay: “Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 333, Massachusetts Medical Society, Boston, 26 de octubre de 1995, p. 1099 y ss.; TENNANT, Bud, BALDWIN, Betty, GRAHAM, Lou Ann, ASCENZI, Mary, HORNBuckle, William, ROWLAND, Peter, TOCHKOV, Ilia, YEAGER, Amy, ERB, Hollis, COLACINO, Joseph, LÓPEZ, Carlos, ENGELHARDT, Jeffery, BOWSHER, Ronald, RICHARDSON, Frank, LEWIS, William, COTE, Paul, KORBA, Brent y GERIN, John: “Antiviral

Adicionalmente, en la evaluación científica también resulta necesario comparar los efectos terapéuticos y los riesgos del medicamento experimental con aquellos de igual clase terapéutica presentes en el mercado. De tal manera que si el producto aporta inferiores beneficios terapéuticos y mayores riesgos que otro medicamento de igual clase terapéutica ya aprobado, deberá considerarse que no satisface las condiciones técnicas para ser autorizado. El CDER evaluará, en este sentido, el valor agregado que aporta a la salud pública la realización de los ensayos clínicos objeto del procedimiento administrativo<sup>180</sup>.

C. *El tipo de enfermedad que el medicamento pretenda tratar*

El estado del conocimiento científico sobre una enfermedad y su tratamiento, permite determinar los riesgos a los que posiblemente se encontrará asociado un medicamento experimental. No podrían ser iguales, por ejemplo, los ensayos clínicos realizados sobre un

---

activity and toxicity of Fialuridine in the woodchuck model of hepatitis B virus infection", en *Hepatology*, Volumen 28, Julio 1998, p. 179 y ss.

<sup>179</sup> JENSEN, Gorm Boje: "Early termination of drug trials", en *British Medical Journal*, British Medical Association, Volumen 334, 17 de febrero de 2007, p. 326.

<sup>180</sup> En este sentido, 21 C.F.R. § 312.42(4). También véase GARATTINI, Silvio y BERTELE', Vittorio: "How can we regulate medicines better?", en *British Medical Journal*, Volumen 335, British Medical Association, Londres, 20 de octubre de 2007, p. 803 y ss.

medicamento para tratar el resfriado, que aquellos para tratar un tipo de cáncer. Un medicamento oncológico se encontrará asociado a muchos mayores riesgos que un producto para tratar la gripe común, pues el estado de los conocimientos científicos sobre tales tratamientos varía en uno y otro caso. En base a esto, es posible realizar pronósticos y predicciones dependiendo de la información y experiencia sobre la forma de manifestarse una enfermedad o virus, su reacción ante determinados tratamientos, los marcadores biológicos y los efectos que se manifiesten en las distintas fases de un padecimiento. Como se expondrá en la sección 3.2.2 de este apartado, este factor de valoración posee una gran influencia en la determinación de la tolerabilidad social de los riesgos asociados a un medicamento experimental.

#### D. *El diseño de los ensayos clínicos*

Es necesario que el CDER evalúe el diseño de los ensayos clínicos, pues los riesgos a los que estarán expuestos los pacientes podrán manifestarse de distinta forma, dependiendo de la metodología utilizada durante su ejecución. Comúnmente, los estudios clínicos deben cumplir con las siguientes características metodológicas: ser aleatorios, controlados y seguir procedimientos ciegos o doble-ciegos<sup>181</sup>. El primer requisito consiste en que los

---

<sup>181</sup> SZALADOS, James E.: "Statutory and regulatory controls for drug development", en *Pharmaceutical Law. Regulation of research, development, and*

estudios sean realizados sobre grupos de pacientes elegidos al azar, de manera que representen a la población que desea dirigirse el tratamiento terapéutico evaluado. En segundo lugar, estos estudios son controlados debido a que se encuentran organizados en dos grupos. Así, a uno de éstos se les suministran dosis de las sustancias experimentales y, al mismo tiempo, a otro grupo se le proporcionan placebos u otros fármacos autorizados de la misma clase terapéutica al evaluado. Como tercer requisito, para lograr una mayor objetividad en los resultados, estos experimentos son realizados mediante procedimientos ciegos o doble-ciegos. El procedimiento ciego consiste en ocultarle a los grupos controlados de pacientes si la sustancia que consumen es el medicamento experimental o no. Mientras que en el procedimiento doble-ciego se busca ocultarles lo anterior tanto a los pacientes como a los científicos que evalúan los resultados<sup>182</sup>.

La finalidad de estas técnicas es discriminar los resultados de los pacientes que consumen los medicamentos experimentales y de los que consumen placebos u otros productos. De esta manera, los científicos pueden apreciar los cambios sintomáticos y compararlos

---

*marketing*, CLARK, Michael E. (Ed.), The American Bar Association, Arlington, 2007, p. 65.

<sup>182</sup> CHOW, S Shein-Chung y LIU, Jean-Pei: *Design and analysis of clinical trials. Concepts and methodologies*, Willey-Interscience, Hoboken, 2004, p. 93 y ss.; LEE, Chi-Jen, LEE, Lucia H. y LU, Cheng-Hsiung: *Development and evaluation of drugs. From de laboratory through licensure to market*, CRC Press, Washington D.C., 2003, p. 70 y ss.; y SZALADOS, J.: *Ob. Cit.*, p. 63.

con los que se les ha suministrado placebos y que, por tanto, presentan los signos de la progresión natural de una enfermedad. O bien, compararlos con aquellos que consuman un medicamento autorizado de la misma clase terapéutica, determinándose los efectos de ese otro tratamiento en relación con el experimental.

Tan sólo a título ilustrativo y con el objeto de apreciar la importancia de la metodología aplicada en los ensayos clínicos, en la siguiente tabla pueden apreciarse los resultados positivos (de eficacia y seguridad) encontrados en medicamentos mediante estudios controlados y no controlados<sup>183</sup>:

Áreas Terapéuticas	Porcentaje de los resultados positivos obtenidos	
	No controlados	Controlados
Psiquiatría	83%	25%
Antidepresivos	57%	29%
Antidepresivos	58%	33%
Síndrome de desorden respiratorio	89%	50%
Artritis reumática	62%	25%

<sup>183</sup> SPILKER, Bert: *Guide to clinical trials*, Raven Press, Nueva York, 1991, tomado de CHOW, S. y LIU, J.: *Ob. Cit.*, p. 101.

Resulta evidente la radical diferencia entre los resultados obtenidos en estudios controlados y no controlados. Estos últimos no manejan datos sobre qué sucedería si los pacientes no consumen el medicamento experimental. Lo cual impide determinar de una forma clínica y estadísticamente confiable, cuáles son los resultados positivos que generan los fármacos experimentales frente al desarrollo de una enfermedad u otras alternativas terapéuticas<sup>184</sup>. Por ello, puede concluirse que una inapropiada selección de la población a la cual será destinada un medicamento experimental, un deficiente control de los estudios o un insuficiente número de pacientes, imposibilitará obtener en los ensayos clínicos resultados acordes con la realidad, corriéndose el riesgo de colocar luego en el mercado medicamentos que amenacen a la salud pública.

E. *El estado de salud o condición de los pacientes*

Finalmente, el CDER debe evaluar la salud de los pacientes que participen en los ensayos clínicos, ya que de esto muchas veces dependerá la manifestación de los riesgos asociados a un producto experimental. Los pacientes que, por ejemplo, padezcan enfermedades que

---

<sup>184</sup> CHOW, S. y LIU, J.: *Ob. Cit.*, p. 101. Véase también SHUCHMAN, Miriam: "Commercializing clinical trials — Riks and benefits of the CRO boom", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 357, Massachusetts Medical Association, Boston, 4 de octubre de 2007, p. 1365 y ss.

atentan gravemente contra la vida, no pueden ser controlados mediante placebos en los estudios clínicos. Dicha situación sería éticamente cuestionable, pues empeoraría manifiestamente su situación. De manera que, dependiendo del tipo de enfermedad que padezcan los pacientes (enfermedades terminales o leves), deberá variarse el tipo de tratamiento que reciban en los ensayos clínicos. Resulta muchas veces difícil, sin embargo, determinar los riesgos mediante la evaluación de la salud de los pacientes, pues los ensayos clínicos son controlados, quedando excluidos de cualquier apreciación, los efectos que generará un producto en situaciones como, por ejemplo, los casos de pacientes que consuman medicaciones concomitantes, así como las distintas enfermedades que en un mismo momento tengan éstos (comorbilidades). Tales circunstancias podrían hacer modificar los verdaderos efectos de un medicamento experimental, asociándolo a riesgos inesperados<sup>185</sup>.

---

<sup>185</sup> BERLIN, Jesse A., GLASSER, Susan C. y ELLENBERG, Susan S.: "Adverse event detection in drug development: Recommendations and obligations beyond phase 3", en *American Journal of Public Health*, Volumen 98, American Public Health Association, Washington D.C., agosto, 2008, p. 1366; y ROSENBERG, Michael: "Risk management during clinical development", en *Pharmaceutical Risk Management: Practical Applications*, FETTERMAN, Jeffrey E., PINES, Wayne L. y SLATKO, Gary H. (Eds.), The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 30 y ss.

### 3.2.2. *Las apreciaciones sociales y económicas en torno a los medicamentos experimentales*

Una vez que se ha realizado la evaluación de los aspectos técnicos e identificado los riesgos existentes, el CDER debe apreciar las circunstancias sociales y económicas en torno a los medicamentos experimentales. Para ello es necesario tomar en cuenta que estos productos siempre se encontrarán asociados a un margen de incertidumbre científica. En efecto, las pruebas que sustentan una solicitud de autorización son, fundamentalmente, los resultados obtenidos en los ensayos preclínicos en animales. Información que podrá variar cuando el medicamento sea suministrado a los pacientes de los ensayos clínicos, por tratarse de organismos distintos. Siempre existirá, así, una zona de incertidumbre científica sobre los efectos que causará un producto<sup>186</sup>. La evaluación de los medicamentos experimentales requiere, por tanto, que sean apreciados los riesgos permitidos a los que quedarán expuestos los pacientes en los ensayos clínicos. El CDER debe tomar en cuenta la tolerabilidad de tales riesgos, mediante criterios de experiencia y de percepción de los intereses de la sociedad en una situación concreta<sup>187</sup>.

---

<sup>186</sup> Sobre la los riesgos e incertidumbres vinculados a los ensayos clínicos, véase JENSEN, G. B. y HAMPTON, J.: *Ob Cit.*, p. 323 y ss.

<sup>187</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(7) y (11). Véase también ABRAHAM, John: "Drug safety and the safety of patients: the challenge to medicine and health from permissive expert risk assessments of triazolam (Halcion)", en *Health, Risk & Society*, Volumen 4, Routledge, Oxfordshire, marzo, 2002, p. 19 y ss.; y

En esta labor resultan de gran utilidad los criterios aportados por el Comité Ético Supervisor y el Comité Asesor. De acuerdo con lo expuesto en la sección segunda del presente apartado, un *Comité Ético Supervisor* debe pronunciarse sobre la seguridad de los ensayos clínicos con anterioridad al inicio de este procedimiento administrativo. Entre los miembros de tal comité ético se encuentran personas especializadas en áreas no científicas, las cuales aportan criterios sociales y económicos a la evaluación de la seguridad de los estudios clínicos. Por otra parte, el *Comité Asesor* es un órgano de consulta del CDER, al cual nos referimos en el segundo apartado del presente Capítulo. Este organismo participa en la evaluación científica de las solicitudes y emite recomendaciones no vinculantes sobre la autorización de los ensayos clínicos. Entre sus integrantes se encuentran representantes de la industria farmacéutica y de los consumidores, es decir, sujetos que poseen cualidades para aportar valoraciones de tipo social y económico a la evaluación científica realizada por el CDER. Asimismo, sus reuniones están abiertas al público en general.

En este sentido, uno de los patrones de evaluación establecidos por el FFDCA para determinar la razonabilidad y significancia de un riesgo, es tomar en cuenta el tipo de enfermedad que el medicamento

---

VILSACK, Tom: "Acceptable and unacceptable risk: anticipation and accountability", en *Drake Law Review*, Volumen 56, Drake University Law School, Des Moines, 2007-2008, p. 582.

experimental pretenda tratar<sup>188</sup>. El Comité Ético Supervisor y el Comité Asesor aportan, así, criterios al CDER sobre las circunstancias e intereses de los pacientes y la sociedad. Como ejemplo de ello, puede considerarse lo siguiente: un paciente que padezca de una grave modalidad de cáncer, posiblemente, estará dispuesto a asumir los riesgos asociados a cualquier producto experimental que mejore su situación. Incluso cuando éstos causen graves efectos adversos (pérdida del cabello, decoloración de la piel, adelgazamiento, malestar general, etc.), debido a que el medicamento no producirá un mayor efecto adverso que el que puede generar la enfermedad: la muerte. A diferencia de ello, un paciente que padezca de un resfriado común, no estará dispuesto a consumir un medicamento experimental que provoque mayores riesgos que los que genera la enfermedad. Consideramos, por tanto, que la tolerabilidad de un riesgo es proporcional al tipo de enfermedad que padezca un paciente. Valoración que sólo puede realizarse desde una perspectiva social, atendiendo a la posición en la que se encuentre la sociedad o, bien, un grupo de pacientes frente a un padecimiento concreto.

Adicionalmente, el CDER también debe apreciar las circunstancias económicas en torno al medicamento experimental evaluado. La Orden Ejecutiva 12866 establece, así, que las decisiones de las agencias federales deben tomar en cuenta el interés existente en promover la innovación tecnológica<sup>189</sup>. La invención y desarrollo de

---

<sup>188</sup> FFDCA § 505(i)(3)(B).

<sup>189</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(5).

nuevos medicamentos es, en este sentido, una actividad que produce un sustancial beneficio a la salud humana, transformando la prognosis de diversos virus y enfermedades<sup>190</sup>. El CDER debe apreciar, por tanto, qué efectos pueden causar determinadas regulaciones sobre dicha actividad, a fin de, por ejemplo, incentivar a la industria farmacéutica a desarrollar una determinada línea de investigación de interés general o de especial relevancia.

### 3.2.3. *El examen riesgo-beneficio*

La Orden Ejecutiva 12866 establece que las agencias federales deben adoptar sus decisiones en atención a los riesgos y beneficios asociados a la actividad que se encuentren regulando. Se trata del examen riesgo-beneficio, técnica conclusiva de la fase de evaluación científica y que consiste en confrontar los efectos generados por los productos. De precisarse la existencia de mayores riesgos que beneficios, puede concluirse que los medicamentos experimentales producen riesgos no razonables y significativos. En caso contrario, éstos probablemente se considerarán razonables<sup>191</sup>. Para ello, cada uno de los órganos del CDER que participa en la fase de evaluación, presenta sus conclusiones y recomendaciones sobre la eficacia, seguridad, calidad, riesgos, prognosis, farmacodinámica y farmacocinética.

---

<sup>190</sup> WOOD, A.: *Ob. Cit.*, p. 618.

<sup>191</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(6).

Unificándose, en este sentido, los criterios sobre los efectos generados por el medicamento experimental<sup>192</sup>.

Como se ha señalado antes, los ensayos clínicos constituyen la primera exposición de un fármaco experimental en humanos. No es posible, por tanto, conocer con exactitud cómo se manifestarán los efectos del producto. El examen riesgo-beneficio debe realizarse, por ello, en atención a los mejores criterios técnicos, económicos y sociales obtenidos durante la evaluación científica. Es decir, con base en las pruebas y valoraciones que mejor evidencien la existencia y caracterización de determinados riesgos y, por tanto, reduzcan la incertidumbre en torno a los efectos que generarán los productos<sup>193</sup>.

#### 3.2.4. *La decisión de la solicitud de autorización de ensayos clínicos*

La decisión del CDER sobre la autorización de los medicamentos estará influenciada por el resultado que arroje el examen riesgo-beneficio. En efecto, es un mismo

---

<sup>192</sup> Sobre las potestades de las distintas oficinas del CDER que participan en la evaluación científica de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos, véase el apartado segundo de este trabajo.

<sup>193</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(7); ABT, E., RODICKS, J., LEVY, J., ZEISE, L. y BURKE, T.: *Ob. Cit.*, p. 1030; NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Ob. Cit.*, p. 196 y ss.; y KEENEY, Ralph L. y VON WINTERFELDT, Detlof: "Appraising the precautionary principle — a decision analysis perspective", en *Journal of Risk Research*, Volumen 4, Routledge, Oxfordshire, 2001, p. 191 y ss.

órgano, el CDER, quien se encarga de llevar a cabo la evaluación científica y decisión de las solicitudes de autorización. Por tanto, una vez que se conoce el balance entre los beneficios y riesgos de un producto, el CDER debe evaluar las alternativas regulatorias que puedan ejecutarse frente al medicamento experimental, concluyéndose finalmente sobre la conveniencia o no de autorizar la ejecución de los ensayos clínicos<sup>194</sup>.

En los casos en los que se estime conveniente, el CDER podrá ordenar retrasar la ejecución de un estudio clínico cuando resulte necesario recabar mayor información sobre los riesgos asociados al producto<sup>195</sup>. Posponiéndose la decisión de autorización hasta obtener mejores criterios técnicos, económicos y sociales que contribuyan a apreciar la razonabilidad y significancia de los riesgos.

En todo caso, el pronunciamiento del CDER siempre podrá contener dos tipos de errores. El primero es relativo a aquellos medicamentos asociados a riesgos significativos, pero que en el futuro se manifestarán como riesgos menores. El segundo tipo de error se refiere a aquellos medicamentos en los que se identifiquen riesgos menores y, por tanto, permitidos, pero que en el futuro se convertirán en efectos adversos graves. Estas dos situaciones pueden causar perjuicios a los pacientes, debido a que, en el primer caso, la sociedad se verá

---

<sup>194</sup> *Ibidem*.

<sup>195</sup> FFDCA § 505(i)(3); y 21 C.F.R. § 312.42.

privada de los beneficios terapéuticos que generaría el desarrollo de un nuevo fármaco. Mientras que en el segundo caso, los pacientes sufrirán los efectos adversos graves que los fármacos produzcan<sup>196</sup>. Ambos errores estarán siempre latentes, pues, como hemos dicho, la incertidumbre científica sobre los riesgos muchas veces sólo será superada con ocasión a la ejecución de los ensayos clínicos.

Como ejemplo del error tipo II en las decisiones del CDER, puede apreciarse el caso de “Torcetrapib”. En 2006, este medicamento experimental producido por Pfizer para el tratamiento del colesterol, fue interrumpido en fase de ensayos clínicos debido a que se encontraba asociado a la muerte de más de ochenta pacientes. Torcetrapib produjo resultados satisfactorios en las fases I y II de los estudios clínicos, demostrándose la seguridad y eficacia del tratamiento. Seguidamente, se inició la fase III de los ensayos, denominada por Pfizer “estudio ILLUMINATOR” y para la cual se reclutaron más de quince mil pacientes. No obstante, el comité ético

---

<sup>196</sup> NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Ob. Cit.*, p. 66; CECCOLI, S.: *Ob. Cit.*, p. 11 y ss.; y WIENER, J.: *Whose precaution after all? A comment on the comparison...*, p. 223 y ss.; DEKAY, Michael, SMALL, Mitchell J., FISHBECK, Paul S., FARROW, R. Scott, CULLEN, Alison, KADANE, Joseph B., LAVE, Lester B., MORGAN, M. Granger y TAKEMURA, Kazuhisa: “Risk-based decision analysis in support of precautionary policies”, en *Journal of Risk Research*, Volumen 5, Routledge, Oxfordshire, 2002, p. 391 y ss.; GRAHAM, John D.: “Decision-analytic refinements of the precautionary principle”, en *Journal of Risk Research*, Volumen 4, Routledge, Oxfordshire, 2001, p. 127 y ss.; y KEENEY, R. y VON WINTERFELDT, D: *Ob. Cit.*, p. 191 y ss.

supervisor encargado de realizar el seguimiento de los efectos de Torcetrapib, identificó graves efectos adversos cardiovasculares y un exceso significativo de la tasa de mortalidad asociada al medicamento. Debido a ello, Pfizer decidió interrumpir los estudios clínicos y notificar al CDER al respecto, confirmándose finalmente la revocación de la autorización<sup>197</sup>.

#### **4. La actividad de seguimiento de los efectos causados por los medicamentos experimentales**

Normalmente, la conclusión lógica y más significativa del procedimiento de autorización es la adopción del acto administrativo autorizador definitivo. Sin embargo, en este ámbito especial de regulación, el flujo de información entre el CDER y la industria farmacéutica adquiere una especial relevancia. Resulta interesante considerar, en este sentido, que un setenta por ciento de los medicamentos logra superar los estudios en fase I y, posteriormente, sólo alrededor de un treinta por ciento de los productos

---

<sup>197</sup> FDA News Release: *Pfizer stops all Torcetrapib clinical trials in interest of patient safety*, 3 de diciembre de 2006, en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108792.htm>, (última entrada 20 de marzo de 2011); JENSEN, G. y HAMPTON, J.: *Ob. Cit.*, p. 326; y PSATY, Bruce M. y LUMLEY, Thomas: "Surrogate end points and FDA approval: A tale of 2 lipid-altering drugs", en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 299, American Medical Association, Chicago, 26 de marzo de 2008, p. 1475.

culminan los ensayos clínicos en fases II y III<sup>198</sup>. Tales datos evidencian la incertidumbre existente en el procedimiento administrativo y que sólo será develada con posterioridad a la autorización. Dicha situación hace necesario extender la regulación de los ensayos clínicos, con el objeto de proteger los derechos y salud de los pacientes, así como garantizar la elaboración de medicamentos eficaces y seguros. El legislador, por ello, le concede potestades al CDER para aplicar técnicas de seguimiento que permitan determinar cualquier riesgo sobrevenido que se manifieste durante la ejecución de los estudios. Estas medidas de seguimiento son: (i) los reportes de eventos adversos; (ii) los reportes anuales; y (iii) las funciones de vigilancia de los comités éticos supervisores.

#### 4.1. *Los reportes de eventos adversos*

Los laboratorios se encuentran obligados a notificar al CDER de cualquier evento adverso producido por un medicamento experimental durante la ejecución de los ensayos clínicos. Para ello, debe evaluarse con prontitud cualquier información obtenida durante los estudios o recibida de cualquier fuente externa, bien provenga de otras investigaciones preclínicas o clínicas, literatura y revistas científicas, de la comercialización de un

---

<sup>198</sup> ABAD SANTOS, Francisco, MARTÍNEZ SANCHO, Esther y NOVALBOS REINA, Jesús: "Ensayos Clínicos con Medicamentos", en *Ensayos Clínicos en España*, SÁNCHEZ-CARO, Javier y ABELLÁN, Fernando (Coord.), Editorial Comares, Granada, 2006, p. 38 y ss.; SZALADOS, J.: *Ob. Cit.*, p. 64; CHOW, S. y LIU, J.: *Ob. Cit.*, p. 14; y LEE, C., LEE, L. y LU, C.: *Ob. Cit.*, p. 73 y ss.

medicamento similar o de agencias regulatorias de otros países. La FDA, en este sentido, ha definido tres tipos de eventos adversos: los que amenazan gravemente la vida; los graves; y los inesperados.

Los *eventos adversos que amenazan gravemente la vida* son los efectos producidos sobre los pacientes que, a juicio de los investigadores de los ensayos clínicos, constituyan un grave riesgo de muerte. Los *eventos adversos graves* son la muerte o peligro de muerte, así como la hospitalización o producción de alguna discapacidad, anomalía o defecto congénito sobre los pacientes. Y, finalmente, los *eventos adversos inesperados* son aquellos no conocidos previamente por no haber sido detectados o pronosticados durante el procedimiento administrativo<sup>199</sup>.

La principal diferencia entre los anteriores conceptos se presenta con la “experiencia adversa que amenace gravemente la vida” y la “experiencia adversa grave”. Mientras que la primera constituye una probabilidad de que se produzca una lesión sobre los pacientes, la segunda constituye un daño ya efectivamente materializado sobre éstos (muerte, lesiones, anomalías, etc.)<sup>200</sup>. A su vez, la experiencia adversa inesperada puede constituir tanto una

---

<sup>199</sup> 21 C.F.R. § 312.32(a). Asimismo, sobre la definición de una experiencia adversa asociada a los medicamentos, véase U.S. GENERAL ACCOUNTABILITY OFFICE: “Adverse Drug Events. The magnitude of health risk is uncertain because of limited incidence data”, en *Report to Congressional Requesters*, U.S. General Accountability Office, Washington D.C., 18 de enero de 2000, p. 26 y ss.

<sup>200</sup> Esto puede deducirse de los ejemplos señalados en 21 C.F.R. § 312.32(a).

probabilidad de daño como una lesión materializada. En efecto, la naturaleza de esta última situación sobrevenida puede poseer cualquiera de las dos anteriores vertientes, ya que, en este último caso, los efectos adversos no resultan previsibles para los investigadores que dirigen los ensayos clínicos.

Debe tomarse en cuenta, sin embargo, que existen circunstancias que no siempre permiten identificar la relación de causalidad entre un evento adverso y un medicamento. Así, por ejemplo, en los estudios clínicos sólo participa un número determinado de pacientes, hecho que impide precisar los riesgos que se manifiesten sobre mayores poblaciones. Otra circunstancia es que los estudios clínicos son realizados sobre grupos controlados de pacientes, lo cual impide predecir los efectos que producirá un fármaco cuando los pacientes ingieran medicamentos concomitantes o posean diversas enfermedades en un mismo momento<sup>201</sup>. En este sentido, muchas veces los riesgos se manifestarán cuando los fármacos sean introducidos en el mercado.

#### 4.1.1. *Los reportes anuales*

Los ensayos clínicos, desde la fase I a la III, pueden tener una duración de hasta cinco años. Por ello, con independencia a los reportes analizados en la sección anterior, los laboratorios están obligados a notificar al

---

<sup>201</sup> En este sentido, véase BERLIN, J., GLASSER, S. y ELLENBERG, S.: *Ob. Cit.*, p. 1366; y ROSENBERG, M.: *Ob. Cit.*, p. 30 y ss.

CDER, una vez al año, sobre la seguridad de los ensayos clínicos. Este reporte debe contener datos sobre (i) el objetivo de los estudios clínicos y los resultados obtenidos; (ii) las características de los pacientes (edad, sexo y raza); (iii) el más frecuente y significativo evento adverso grave producido; (iv) las muertes producidas durante la ejecución de los estudios clínicos; (v) cualquier dato, proveniente de otros países, sobre la retirada del mercado o suspensión de la autorización de un medicamento similar al estudiado; y (vi) el plan que se pretenda ejecutar en el siguiente año<sup>202</sup>.

La finalidad de este reporte anual es evaluar la posible reincidencia de los riesgos identificados. En efecto, la producción de un sólo evento adverso no siempre permite concluir que éste se encuentre asociado al medicamento experimental. Resultando, por ello, necesario evaluar globalmente todas las incidencias que se hayan producido durante la ejecución de un ensayo clínico. Dicho análisis permitirá establecer con mayor certeza la relación de causalidad entre los riesgos identificados y el medicamento experimental y, por tanto, concluir sobre la razonabilidad y significancia de los riesgos.

#### 4.2. *Las funciones de seguimiento de los riesgos por parte de los comités éticos supervisores*

Los comités éticos supervisores tienen la potestad de hacer un seguimiento sobre los efectos de los

---

<sup>202</sup> 21 C.F.R. § 312.33.

medicamentos experimentales, al menos una vez al año<sup>203</sup>. Podrán, así, suspender la ejecución de un ensayo clínico cuando detecten la existencia de eventos adversos inesperados o alguna otra situación que coloque en peligro la seguridad de los pacientes. Esta decisión debe estar suficientemente motivada y notificarse a los científicos que dirijan las investigaciones clínicas, así como al CDER<sup>204</sup>, quien se pronunciará posteriormente sobre la medida adoptada.

Casos como el de Vioxx en 2004, han afectado la credibilidad sobre el proceso de invención y desarrollo de medicamentos y su regulación por la FDA<sup>205</sup>. Esta actividad de seguimiento de los comités éticos supervisores, le otorga, por tanto, aceptabilidad social a la eventual medida que adopte el CDER sobre la autorización de un ensayo clínico. Es realizada, en efecto, por una institución distinta a la FDA, muchas veces de naturaleza privada y que, con independencia de criterio, contribuye a detectar y aportar elementos de valoración sobre los riesgos asociados a los productos experimentales. La labor de los comités éticos supervisores constituye, así, un mecanismo que aporta legitimidad a tales actividades de la

---

<sup>203</sup> 21 C.F.R. § 56.109(f).

<sup>204</sup> 21 C.F.R. §§ 56.108(b); y 56.113.

<sup>205</sup> CURFMAN, Gregory D., MORRISSEY, Stephen y DRAZEN, Jeffrey M.: "Expression of concern reaffirmed", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 354, Massachusetts Medical Society, Boston, 16 de marzo de 2006, p. 1193; y SLATER, Eve E.: "Today's FDA", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 20 de enero de 2005, p. 293.

industria farmacéutica y de la Administración Pública, promoviendo la seguridad de los pacientes, la objetividad de las investigaciones científicas y el ejercicio de la gestión de los riesgos asociados a los medicamentos<sup>206</sup>.

## **5. Las medidas de suspensión y revocación de la autorización de los ensayos clínicos**

Con base a la información contenida en los reportes de los laboratorios e informes de los comités éticos supervisores, el CDER debe evaluar la estabilidad del examen riesgo-beneficio de los medicamentos experimentales y decidir sobre una eventual suspensión o revocación de la autorización concedida. No obstante, antes de adoptarse cualquier medida desfavorable, el CDER se reunirá con los investigadores para discutir la posibilidad de corregir cualquier deficiencia identificada. En caso de no poder ser subsanada adecuadamente y de forma expedita, se adoptará la decisión que sea necesaria para la protección de la salud y los derechos de los pacientes<sup>207</sup>. Este tipo de reuniones preliminares buscan

---

<sup>206</sup> En este sentido, MOSS, Jonathan: "If Institutional Review Boards were declared unconstitutional, they would have to be reinvented", en *Northwestern University Law Review*, Volumen 101, Northwestern University School of Law, Chicago, 2007, p. 804 y ss. Sobre la legitimación a través del seguimiento, véase DOMÉNECH PASCUAL, Gabriel: "El seguimiento de normas y actos jurídicos", en *Revista de Administración Pública*, N<sup>o</sup> 167, Centro de Estudios Políticos y Constitucionales, Madrid, mayo-agosto, 2005, p. 101 y ss.

<sup>207</sup> 21 C.F.R. § 312.42(c) y (d).

obtener mejores criterios para adoptar una decisión, orientando las potestades del CDER hacia una verdadera protección de la salud pública, bien sea restringiendo el ejercicio de la autorización o corrigiendo sus deficiencias.

A diferencia de ello, no será necesario realizar las anteriores reuniones, cuando sea identificado mediante pruebas sustanciales algún riesgo grave e inmediato asociado a un medicamento experimental. Es decir, cuando exista información que permita reducir razonablemente el margen de incertidumbre sobre los efectos adversos de un medicamento. En tales situaciones de emergencia, el CDER podrá revocar la autorización administrativa inmediatamente. Para ello deben atenderse los principios establecidos en la Orden Ejecutiva 12866, tales como, por ejemplo, considerar el examen riesgo-beneficio; recabar los mejores criterios técnicos, económicos y sociales; y que la medida suponga la menor carga posible para la sociedad.

Debe resaltarse que el Código de Reglamentos Federales señala que, en estos casos, el CDER también podrá suspender la autorización del medicamento experimental vinculado a un riesgo grave e inmediato. Como hemos señalado, la potestad de revocación sólo puede ejercerse con base a pruebas sustanciales, regla general que deben cumplir las decisiones adoptadas por las agencias federales en Estados Unidos<sup>208</sup>. Sin embargo,

---

<sup>208</sup> Véase *Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute*, 448 U.S. 607, 655 (1980); Orden Ejecutiva 12866 § 1(7); NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Ob. Cit.*, p. 196 y ss; ABT, E., RODICKS, J., LEVY, J., ZEISE, L. y

puede interpretarse que, excepcionalmente, el CDER podrá suspender una autorización cuando existan sospechas o conjeturas sobre la asociación entre un riesgo grave e inmediato y un medicamento experimental. Tal medida de protección, relacionada con el principio de precaución, está establecida en el FFDCA para suspender la comercialización de los medicamentos autorizados. Nos remitimos, por ello, a lo expuesto sobre este tema en la sección 5.2, apartado cuarto, de este Capítulo.

#### IV. EL PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Este procedimiento se encuentra previsto en la sección 505(a) y (b)(1) del FFDCA<sup>209</sup>. Tiene una duración de ciento ochenta días, dentro de los cuales debe llevarse a cabo la evaluación científica de los medicamentos y adoptarse la decisión de autorización<sup>210</sup>. La dificultad de tal tarea se funda en la incertidumbre científica, siempre presente y no necesariamente esclarecida del todo durante la ejecución de los ensayos clínicos. Por ello, durante este procedimiento resulta necesario ejercer funciones que

---

BURKE, T.: *Ob. Cit.*, p. 1030; APPLGATE, J.: *Ob. Cit.*, p. 434 y ss.; WIENER, J.: *Convergence, Divergence, and Complexity...*, p. 82 y ss., y *Whose precaution after all? A comment on the comparison...*, p. 212 y ss.; VOGEL, D.: *Ob. Cit.*, p. 18; y CRANOR, C.: *Ob. Cit.*, p. 91.

<sup>209</sup> 21 C.F.R. § 312.20-38.

<sup>210</sup> FFDCA § 505(c).

promuevan el flujo de información con los laboratorios, a fin de establecer los mejores criterios técnicos, económicos y sociales que contribuyan a adoptar la decisión de autorización. El análisis del procedimiento que se realizará a continuación, seguirá el siguiente orden: (i) la presentación de la solicitud de autorización; (ii) la fase de evaluación científica mediante apreciaciones técnicas, económicas y sociales; (iii) la fase de decisión; (iv) la actividad de farmacovigilancia; y (v) las potestades de modificación, suspensión y revocación de las autorizaciones.

### **1. La solicitud de autorización de comercialización y su admisibilidad**

De acuerdo con el FFDCA, los laboratorios deben presentar la siguiente documentación técnica junto a la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento: (i) informes sobre las investigaciones preclínicas y clínicas; (ii) la declaración de los componentes y composición del producto; (iii) la descripción de los métodos utilizados durante su manufactura, proceso y empaquetado; (iv) muestras del medicamento y de los componentes utilizados para su elaboración; y (v) una propuesta de etiquetado<sup>211</sup>. Dentro de un lapso de sesenta días continuos después de presentada la solicitud, el CDER decidirá sobre su

---

<sup>211</sup> FFDCA § 505(b)(1); y 21 C.F.R. § 314.50.

admisibilidad<sup>212</sup>. Para ello deberá revisar fundamentalmente dos aspectos: el tipo de medicamento; y el carácter sustancial de la información técnica presentada<sup>213</sup>.

La primera causa de admisibilidad consiste en determinar si el medicamento constituye una nueva entidad química, tipo de fármaco sobre el cual versa exclusivamente este procedimiento. La segunda exige establecer si la información técnica es adecuada para ser analizada en la fase de evaluación científica del procedimiento. Si bien la primera causa de admisibilidad es de carácter reglado, la segunda concede un margen de apreciación al CDER, quien además de verificar la suficiencia de las pruebas que acompañan a la solicitud, debe valorar si éstas son cualitativamente adecuadas para ser sometidas a la evaluación científica. Potestad que exige atender a circunstancias del caso concreto, como, por ejemplo, la función terapéutica del medicamento, el estado del conocimiento científico, las incertidumbres y riesgos declarados, factores todos estos que influirán en la calificación de la información aportada en la solicitud.

En la práctica, la admisión de la solicitud sólo será denegada en caso de contener deficiencias graves. La incipiente relación entre el CDER y el laboratorio solicitante, originada desde el procedimiento de autorización de ensayos clínicos, le facilita a este último

---

<sup>212</sup> 21 C.F.R. § 314.101(a)(1).

<sup>213</sup> 21 C.F.R. § 314.101(a)(3) y (b).

aportar los datos que cumplan con los criterios de admisibilidad. Rechazándose las solicitudes cuando contengan severas deficiencias que impidan realizar la posterior labor de evaluación científica o, bien, presenten impedimentos manifiestos, como sería el caso de una solicitud que verse sobre la autorización de un medicamento genérico<sup>214</sup>.

## **2. La evaluación científica de las solicitudes de autorización de comercialización**

Una vez que el CDER ha admitido una solicitud de autorización, se inicia un lapso de ciento ochenta días para realizar la evaluación científica del medicamento y adoptar la decisión de autorización<sup>215</sup>. De acuerdo con el FFDCA, la eficacia terapéutica y la seguridad son los elementos esenciales que debe cumplir un medicamento para ser autorizado. Aun cuando el legislador no definió lo que debe entenderse por tales elementos técnicos, en el ámbito científico, la *eficacia* se refiere a la capacidad de un

---

<sup>214</sup> Véase CZABAN, James N. y LEVITT, Geoffrey M.: “Drugs: INDs and full NDAs”, en *Food and Drug Law and Regulation*, ADAMS, David G., COOPER, Richard M., HAHN, Martin J. y KAHAN, Jonathan S (Eds.), The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 337. Una norma que, por ejemplo, favorece esta situación es la 21 C.F.R. § 314.50(d)(1)(iv), según la cual una parte de la información técnica (la relativa a los datos químicos y de manufactura) puede ser presentada entre noventa y ciento veinte días antes de la solicitud de autorización. De tal forma que el laboratorio solicitante pueda prever cualquier insuficiencia con anterioridad a su presentación.

<sup>215</sup> FFDCA § 505(c)(1).

medicamento en desplegar satisfactoriamente sus efectos terapéuticos, bien sea previniendo o tratando patologías en el organismo humano. Mientras que la *seguridad* exige una adecuada relación entre los efectos adversos asociados a un medicamento y el organismo humano<sup>216</sup>. La actividad de evaluación científica consiste, así, en establecer mediante pruebas sustanciales la eficacia y seguridad de los medicamentos<sup>217</sup>. Para ello, debe tomarse en cuenta que no es posible alcanzar el “riesgo cero” en este

---

<sup>216</sup> RAVIÑA RUBIRA, E.: *Ob. Cit.*, p. 534; RIEß, Günter y VOGEL, Wolfgang F.: “Strategies in drug discovery and evaluation”, en *Drug discovery and evaluation*, VOGEL, H. Gerhard (Ed.), Springer, Heidelberg, 2002, p. 7.; LAHANA, Roger: “How many leads from HTS?”, en *Drug Discovery Today*, Volumen 4, Elsevier, Oxford, 10 de octubre de 1999, p. 447 y ss.; DREWS, Jürgen: “Drug discovery: a historical perspective”, en *Science Magazine*, Volumen 287, American Association for the Advancement of Science, Nueva York, 17 de marzo de 2000, p. 1961; y WUNBERG, Tobias, HENDRIX, Martin, HILLISCH, Alexander, LOBELL, Mario, MEIER, Heinrich, SCHMECK, Carsten, WILD, Hanno y HINZEN, Berthold: “Improving the hit-to-lead process: data-driven assessment of drug-like and lead-like screening hits”, en *Drug Discovery Today*, Volumen 11, Elsevier, Oxford, febrero 2006, p. 175 y ss.

<sup>217</sup> FFDCA § 505(d). Véase también, *Industrial Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute*, 448 U.S. 607, 655 (1980); *Statement Regarding the Demonstrations of Effectiveness of Human Drug Products and Devices*, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Federal Register, Volumen 60, Número 147, 1 de agosto de 1995, p. 39180 y ss.; CZABAN, J. y LEVITT, G.: *Ob. Cit.*, p. 340.; WIENER, Jonathan B.: *Convergence, Divergence, and Complexity...*, p. 82 y ss., y *Whose precaution after all? A comment on the comparison...*, p. 212 y ss.; VOGEL, D.: *Ob. Cit.*, p. 18; APPLGATE, J., *Ob. Cit.*, p. 417; y CRANOR, C.: *Ob. Cit.*, p. 91.

procedimiento administrativo<sup>218</sup>. Los medicamentos siempre estarán asociados a un margen de incertidumbre científica que impide conocer con exactitud los datos sobre su eficacia y seguridad. Para reducir esta zona de incerteza, el CDER debe recurrir a los mejores criterios técnicos, económicos y sociales que contribuyan a determinar la conveniencia de la autorización de un medicamento. A continuación, para comprender mejor el ejercicio de la actividad de evaluación científica, analizaremos detalladamente las apreciaciones técnicas, sociales y económicas llevadas a cabo por el CDER.

### 2.1. *Las apreciaciones técnicas sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos*

De acuerdo con el FFDCA, el CDER debe evaluar la siguiente información técnica para determinar los elementos de eficacia y seguridad: (i) los datos relativos al medicamento; (ii) la calidad de los métodos utilizados en la manufactura; y (iii) la información contenida en el etiquetado<sup>219</sup>. Cada uno de los anteriores datos está dirigido a determinar los efectos que producirán los fármacos, bien desde una perspectiva de su composición interna; de los agentes externos con capacidad de modificar a esta última; o de los elementos materiales accesorios que afecten la comunicación del riesgo a la

---

<sup>218</sup> *Industrial Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute*, 448 U.S. 607, 608 (1980); y APPLEGATE, J.: *Ob. Cit.*, p. 434 y ss.

<sup>219</sup> FFDCA § 505(d); y 21 C.F.R. § 314.2.

sociedad. A través de este análisis técnico podrán identificarse los riesgos asociados a un medicamento y conocerse el margen de incertidumbre científica existente en torno a sus efectos.

#### 2.1.1. *La evaluación de la información técnica del medicamento*

El CDER debe apreciar la información química, farmacológica y toxicológica, la farmacocinética, las investigaciones preclínicas y clínicas, así como los datos estadísticos relativos al medicamento, presentados junto a la solicitud de autorización de comercialización<sup>220</sup>. De la anterior documentación, los resultados de los estudios preclínicos y clínicos constituyen la información más importante. Un medicamento que ha superado exitosamente tales ensayos, se encuentra vinculado a menores riesgos e incertidumbres que con anterioridad a su ejecución. En efecto, los resultados obtenidos permiten conocer, dentro de cierto margen de certeza, los efectos que producirá un producto.

Los estudios de farmacocinética y farmacodinámica se refieren a la interacción entre el organismo humano y el principio activo del medicamento, lo cual contribuye a determinar su eficacia y seguridad mediante la apreciación de la distribución, metabolización y eliminación del fármaco. Asimismo, con base a la anterior información, el

---

<sup>220</sup> 21 C.F.R. § 314.50.

CDER realiza pronósticos y predicciones mediante estudios estadísticos sobre los efectos que generará el medicamento evaluado una vez que sea colocado en el mercado<sup>221</sup>.

Esta labor de evaluación científica es llevada a cabo de forma especializada, atendiendo a la función terapéutica del medicamento. Por ejemplo, un producto oncológico debe ser evaluado de forma distinta que un medicamento para tratar enfermedades cardíacas, en virtud que en ambos casos el estado de conocimientos científicos ha avanzado en diferentes sentidos, por lo que variarán los riesgos e incertidumbres asociados a estos fármacos. Igualmente, el CDER debe determinar si existe en el mercado algún medicamento de igual clase terapéutica al evaluado y que genere mayor eficacia y menores riesgos, pues tales datos contribuirán a determinar el valor que aporta el fármaco a la salud pública<sup>222</sup>.

---

<sup>221</sup> *The CDER Handbook*, Food and Drug Administration, 16 de marzo de 1998, p. 22 y ss.; y SHEININ, Eric y WILLIAMS, Roger: "Chemistry, manufacturing, and controls information in NDAs and ANDAs, Supplements, Annual Reports, and other regulatory filings", en *Pharmaceutical Research*, Volumen 19, Springer, Países Bajos, marzo, 2003, p. 219 y ss.

<sup>222</sup> GARATTINI, S. y BERTELE', V.: *Ob. Cit.*, p. 803 y ss.

### 2.1.2. *La evaluación de la calidad y su incidencia en la eficacia y seguridad del medicamento*

El CDER debe apreciar si los controles aplicados en los métodos de manufactura, proceso y empaquetado del medicamento cumplen con las disposiciones establecidas en las Buenas Prácticas de Manufactura. Estas últimas representan una de las manifestaciones de la autorregulación de la industria farmacéutica. Se trata de un conjunto de normas abiertas, creadas para garantizar que el proceso de elaboración de los productos no afecte la estabilidad de sus condiciones de eficacia y seguridad<sup>223</sup>. En atención a ello, la FDA ha establecido un conjunto de parámetros mínimos que deben contener las Buenas Prácticas de Manufactura, referidas a la cualificación del personal que participa en la elaboración de los medicamentos; las instalaciones donde se lleva a cabo esta actividad; los equipos empleados; los controles sobre los componentes que utilizan los productos y sobre las pruebas preclínicas y clínicas; así como el proceso de empaquetado, etiquetado y distribución<sup>224</sup>.

Para evaluar la calidad de los métodos utilizados en la elaboración de un medicamento, el CDER posee potestades para practicar inspecciones sobre las

---

<sup>223</sup> ARAYNE, Saeed, SULTANA, Najma y ZAMAN, Kamran: "Historical incidents leading to the evolution of good manufacturing practice", en *Accreditation and Quality Assurance: Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement*, Volumen 13, Springer, Berlín, 6 de febrero de 2008, p. 431 y ss.

<sup>224</sup> 21 C.F.R. § 211.1 y ss.

instalaciones en las que se lleva a cabo esta actividad<sup>225</sup>. Su finalidad es verificar que durante el proceso de elaboración no sea modificada la estabilidad de la eficacia y seguridad de un producto y, por tanto, se originen nuevos riesgos. En efecto, pudiera suceder que, durante tal proceso, los elementos técnicos de un medicamento sufran variaciones, bien sea, por ejemplo, por problemas como la temperatura o humedad de las instalaciones; las deficiencias y errores contenidos en los resultados de las investigaciones clínicas; o el incumplimiento de los controles aplicados sobre la ejecución de este tipo de estudios<sup>226</sup>. De acuerdo con la sección 501 del FFDCA, los laboratorios que incumplan las Buenas Prácticas de Manufactura con posterioridad a la autorización, pueden ser sancionados por la comisión de la práctica de “adulteración” (*adulteration*). La cual se configura cuando se determina que un medicamento posee una o varias sustancias insalubres o descompuestas, o bien, que reduzcan su calidad y potencia terapéutica, así como cuando el producto sea preparado o empaquetado en condiciones sanitarias inapropiadas que afecten a la salud humana.

Si bien puede decirse que el CDER posee amplias potestades discrecionales para determinar el cumplimiento

---

<sup>225</sup> 21 C.F.R. Subpt. A, App. D.

<sup>226</sup> Véase, por ejemplo, la notificación realizada el 7 de noviembre de 1997 por la FDA al laboratorio Elan Pharma, sobre las deficiencias encontradas en el proceso de manufactura de “Verelan”, medicamento para el tratamiento de la hipertensión, en: <http://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/1997/UCM066059.pdf>, (última entrada 20 de marzo de 2011).

de las Buenas Prácticas de Manufactura, por otra parte, los laboratorios también gozan de flexibilidad para adaptarse a tales normas. Así, muchos de los casos en los que se determinan incumplimientos, éstos son resueltos por medio de planes de acción voluntaria entre el CDER y el laboratorio en cuestión<sup>227</sup>. Este tipo de estrategias promueven, principalmente, el flujo de información y transparencia entre éstos. Circunstancia que contribuye, tanto a obtener mayores datos sobre el medicamento, como a promover su entrada al mercado.

### 2.1.3. *La evaluación de la información contenida en el etiquetado del medicamento*

Finalmente, el CDER debe evaluar la propuesta de etiquetado presentada por el laboratorio junto a la solicitud de autorización. Para ello, es necesario precisar si los datos contenidos en la etiqueta son incompletos, falsos o engañosos, bien sea por causa de afirmaciones u omisiones<sup>228</sup>. La FDA, en este sentido, ha dictado normas que establecen los datos que deben contener las etiquetas de los productos, tales como el nombre del medicamento y domicilio del fabricante, empaquetador o distribuidor; las adecuadas instrucciones de uso; los ingredientes y

---

<sup>227</sup> VODRA, William, KRACOV, Daniel, NEWBERGER, Jennifer y ALLEN, Alena: "Drugs: General Requirements", en *Food and Drug Law and Regulation*, ADAMS D., COOPER, R., HAHN, M. y KAHAN, J. (Eds.), Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 297.

<sup>228</sup> FFDCA § 505(d)(7); y 21 C.F.R. § 314.125(b)(6),(8).

componentes; la fecha de vencimiento; la dosis adecuada; y las precauciones y contraindicaciones asociadas al producto<sup>229</sup>. Esta labor de evaluación del etiquetado garantiza el uso racional del fármaco, pues se trata de los datos a los que luego tendrán acceso los médicos, farmacéuticos y pacientes. Así, por ejemplo, resulta de gran importancia, el análisis de las precauciones y contraindicaciones contenidas en el etiquetado. Para ello es necesario determinar la relación causal entre el riesgo identificado y el medicamento evaluado. Tal vínculo puede establecerse por medio de probabilidades, en base a las propiedades técnicas conocidas del medicamento o, bien, de los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos. El nivel máximo de alerta sobre las precauciones o contraindicaciones contenidas en una etiqueta, es el denominado *boxed warning* o, como se le conoce comúnmente, *black box warning*. El CDER debe ordenar colocar este tipo de precauciones o contraindicaciones sólo cuando (i) en circunstancias particulares, el medicamento produzca graves riesgos que superen proporcionalmente sus beneficios terapéuticos; (ii) el riesgo identificado pueda ser prevenido o controlado mediante un apropiado uso del producto; o (iii) cuando la única forma de garantizar la seguridad del medicamento sea restringiendo su distribución o uso<sup>230</sup>. Debido a la gravedad de los riesgos

---

<sup>229</sup> Los requisitos que deben contener las etiquetas de los productos se encuentran establecidos en 21 C.F.R. § 201.1. y ss.

<sup>230</sup> 21 C.F.R. § 201.57(c)(1). También véase , *Guidance for Industry. Warnings and precautions, contraindications, and boxed warning sections of labeling for*

que esta situación implica, los *black box warnings* sólo se refieren a productos de prescripción médica<sup>231</sup>.

Por otra parte, para determinar el carácter falso o engañoso contenido en el etiquetado, el CDER goza de amplias potestades discrecionales. Resulta muy útil el criterio propuesto por una sentencia de una Corte Federal en 1957, según la cual debe realizarse un análisis prospectivo, desde la posición del sujeto al que va dirigida la información, quien debe presumirse que no es experto en materia de medicamentos ni extremadamente cauteloso<sup>232</sup>. Asimismo, la sección 502(c) del FFDCa establece que para determinar si la información de una etiqueta resulta engañosa, debe tomarse en cuenta no sólo el contenido material de sus palabras, signos o diseños, sino también su sentido. De tal manera que sea considerado si las indicaciones descritas en la etiqueta revelan las consecuencias que producirá el consumo del producto.

Puede concluirse que la evaluación del etiquetado responde, en parte, a verificar el cumplimiento de un conjunto de datos reglados, detallados en el Código de Reglamentos Federales y que deben estar contenidos en las

---

*human prescription drugs and biological products-Content and format*, Food and Drug Administration, enero, 2006.

<sup>231</sup> BEACH, Judith E., FAICH, Gerald A., BORMEL, F. Gail y SASINOWSKI, Frank J.: "Black box warnings in prescription drug labeling: Results of a survey of 206 drugs", en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 53, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 1998, p. 403 y ss.

<sup>232</sup> Véase la sentencia *V.E. Irons v. U.S.*, 244 F.2d. 34, 12 (1<sup>st</sup>. Cir. 1957).

etiquetas de los productos. Pero también requiere de apreciaciones sobre el nivel de riesgo asociado a un producto, así como sobre la inteligibilidad de la información contenida en el etiquetado. Situación que de no determinarse oportunamente, puede producir graves riesgos sobre los pacientes. Por ello, la introducción de información falsa o engañosa en el etiquetado, constituye una práctica de “falsificación” (*misbranding*), prohibida por la sección 502 del FFDCA y la cual puede ser sancionada.

## 2.2. *Las apreciaciones económicas y sociales en torno al medicamento*

De acuerdo con la Orden Ejecutiva 12866, el CDER debe apreciar las circunstancias económicas y sociales en torno a los productos. Como se ha señalado antes, los medicamentos siempre se encontrarán asociados a un margen de incertidumbre científica sobre los riesgos que podrán generar en el futuro. En efecto, es posible que los resultados obtenidos en los ensayos clínicos varíen cuando el medicamento sea colocado en el mercado y consumido por poblaciones no controladas, es decir, en circunstancias distintas a las estudiadas en los ensayos clínicos<sup>233</sup>. Por ello, para evaluar los medicamentos se requiere apreciar la tolerabilidad social frente a los riesgos identificados, mediante los mejores criterios económicos y sociales<sup>234</sup>.

---

<sup>233</sup> JENSEN, G. B. y HAMPTON, J.: *Ob. Cit.*, p. 323 y ss.

<sup>234</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(7) y (11). Véase también ABRAHAM, J.: *Ob. Cit.*, p. 19 y ss.; y VILSACK, T.: *Ob. Cit.*, p. 582.

Sobre ello nos remitimos a lo expuesto en la sección 3.2.2 del apartado tercero. No obstante, es necesario precisar que, en este procedimiento administrativo, el órgano que colabora con el CDER en realizar las apreciaciones sociales y económicas es el Comité Asesor<sup>235</sup>. Asimismo, a diferencia de la evaluación científica de los medicamentos experimentales, reducida a la seguridad de grupos de pacientes, en este procedimiento, el CDER debe apreciar la tolerabilidad de la sociedad frente a los riesgos identificados.

El concepto de “mejores criterios” económicos y sociales establecido en la Orden Ejecutiva 12866, se refiere a aquellos que arrojen mayores evidencias de una realidad<sup>236</sup> o, bien, se encuentren afectados de una mayor aceptabilidad social. Para realizar este tipo de apreciaciones, no existen muchas veces elementos probatorios claros y precisos, sino más bien elementos de experiencia, prudencia o lógica. En este sentido, la doctrina ha definido la confianza en materia de gestión de riesgos como “un estado psicológico que comprende la intención de aceptar una vulnerabilidad basada en las expectativas positivas o conducta de otro”<sup>237</sup>. Suponiendo que tal

---

<sup>235</sup> FFDCA § 505(n).

<sup>236</sup> NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Ob. Cit.*, p. 196 y ss.

<sup>237</sup> ROUSSEAU, Denise M., SITKIN, Sim B., BURT, Ronald S. y CAMERER, Collin: “Not so different after all: A cross-discipline view of trust”, en *Academy of Management Review*, Volumen 23, Academy of Management, Mississippi, julio, 1998, p. 395. También véase, EARLE, Timothy C.: “Trust in risk management: A model-based review of empirical research”, en *Risk*

“vulnerabilidad” es la posición de la sociedad frente a un riesgo, el CDER debe valorar los criterios que permitan conocer el nivel de tolerabilidad social en un caso concreto. Bien sea por medio de la apreciación de experiencias anteriores o de los intereses y necesidades de la sociedad en un momento dado<sup>238</sup>.

Para comprender mejor esta realidad, analizaremos la actividad del CDER en el caso de “Talidomida”. En 2003, el laboratorio americano Celgene presentó la solicitud de autorización de este medicamento ante el CDER, tomando en cuenta que en los años sesenta había sido denegada su autorización en Estados Unidos debido a los graves efectos adversos a los que se encontraba asociado<sup>239</sup>. En este nuevo procedimiento administrativo se presentaron pruebas que demostraban la eficacia y seguridad de Talidomida para el tratamiento de la lepra. En efecto, a pesar que el medicamento aún se encontraba asociado a los mismos riesgos producidos en el pasado, se determinó que generaba efectos calmantes a los pacientes<sup>240</sup>.

---

*Analysis. An International Journal*, Volumen 30, Wiley-Blackwell, West Sussex, abril, 2010, p. 542.

<sup>238</sup> EARLE, T.: *Ob. Cit.*, p. 547.

<sup>239</sup> Véase el apartado primero de este trabajo, donde nos referimos al caso de Talidomida.

<sup>240</sup> Sobre la autorización de Talidomida, véase la información contenida en el registro federal de medicamentos, en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=THALOMID&CFID=48110124&CFTOKEN=7eee105d64977d74-9E1C80FE-BF32-0E8D-7CE9FA45365EE42E>, (última entrada 15 de febrero de 2011); y

Una vez realizadas las anteriores apreciaciones técnicas sobre la eficacia y seguridad de Talidomida, el CDER también valoró si resultaba socialmente aceptable su introducción en el mercado, pues sus efectos adversos causaron una gran conmoción social en los años sesenta, constituyendo un hito histórico de la regulación de medicamentos. En atención a ello, el CDER invitó a formar parte del Comité Asesor organizado para la evaluación de Talidomida, a personas que habían sido afectadas por dicho fármaco en los años sesenta. La apreciación de éstos fue positiva, considerando conveniente su entrada en el mercado, por lo que, posteriormente, el CDER decidió en 2006 autorizar su comercialización. La participación de estos antiguos afectados por Talidomida en la evaluación del Comité Asesor, afectó de aceptabilidad social la decisión adoptada, elemento que contribuyó a determinar la tolerabilidad de los riesgos asociados al producto.

Las apreciaciones técnicas, conjuntamente con las sociales y económicas, contribuyen, por tanto, a realizar una valoración integral de los riesgos asociados a los productos. En este sentido, debido a que el CDER es un organismo conformado, fundamentalmente, por científicos, la participación de los Comités Asesores aporta información relevante para la evaluación científica y posterior decisión de autorización. En nuestro criterio, puede concluirse que las apreciaciones sociales y económicas sobre los medicamentos no constituyen

valoraciones de tipo accesorio o secundario, pues, sólo a través de éstas es que puede determinarse la tolerabilidad social de los riesgos asociados a los productos, así como la conveniencia de introducir un medicamento en el mercado. Incluso, es posible que estas últimas valoraciones resulten determinantes cuando exista una amplia incertidumbre científica asociada a los efectos de un producto. En tales situaciones, mientras mayor sea la zona de incerteza, será más necesario prestar atención a criterios sociales o económicos, con el objeto de completar el vacío técnico existente y determinar la razonabilidad de los riesgos.

### 2.3. *El examen riesgo-beneficio*

Sobre el examen riesgo-beneficio nos remitimos a lo expuesto en la sección 3.2.3 del tercer apartado. No obstante, debemos precisar que el problema de la incertidumbre presente en el procedimiento de autorización de comercialización, reside en la posibilidad de que se manifiesten determinados riesgos inesperados con ocasión a la entrada de un medicamento al mercado. Por ello, de acuerdo con la Orden Ejecutiva 12866, el CDER debe obtener los mejores criterios técnicos, económicos y sociales que evidencien la eficacia y seguridad de un medicamento y, por tanto, reduzcan tal tipo de incertidumbre en torno a los efectos que éste generará.

### 2.3.1. *La Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos*

Cuando el CDER considere que debido a la naturaleza de los efectos adversos conocidos y potenciales asociados a un medicamento, pueda alterarse el resultado positivo arrojado por el examen riesgo-beneficio, podrá requerirle al laboratorio solicitante que presente una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos<sup>241</sup>. De acuerdo con el FFDCA, esta técnica consiste en elaborar un calendario en base al cual serán realizadas futuras evaluaciones con posterioridad al procedimiento, dentro de un lapso de dieciocho meses a siete años<sup>242</sup>. Normalmente, las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos se encuentran vinculadas a medicamentos de prescripción médica, pues, a diferencia de otra clase de productos, éstos suelen estar asociados a mayores riesgos<sup>243</sup>.

---

<sup>241</sup> FFDCA § 505-1(a)(1). La estrategia de evaluación y mitigación de riesgos es denominada en inglés “risk evaluation and mitigation strategy” (REMS).

<sup>242</sup> FFDCA § 505-1(d).

<sup>243</sup> Sobre las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos, véase CZABAN, J. y LEVITT, J.: *Ob. Cit.*, p. 335 y ss.; y PINES, Wayne: “The new environment—REMS and the Food and Drug Administration”, en *Pharmaceutical risk assessment: Practical applications*, FETTERMAN, Jeffrey, PINES, W. y SLATKO, Gary (Eds.), The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 3 y ss.; y FADEN, Laura B. y MILNE, Christopher-Paul: “Pharmacovigilance activities in the United States, European Union and Japan: Harmonic Convergence or Convergent Evolution?”, en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 63, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 687 y ss.

El requerimiento de esta estrategia debe fundarse en las apreciaciones técnicas, económicas y sociales realizadas por el CDER durante la evaluación científica del producto. Tomándose en cuenta, fundamentalmente, (i) el tamaño estimado de la población de pacientes que consumirá el medicamento; (ii) el tipo de enfermedad que será tratada; (iii) el beneficio terapéutico que producirá el medicamento en relación con la enfermedad que tratará; (iv) la duración del tratamiento; y (v) la gravedad de los eventos adversos conocidos y potenciales vinculados al fármaco, así como su posible incidencia sobre la población de pacientes<sup>244</sup>. El CDER también podrá exigirle al laboratorio solicitante que elabore una “guía del medicamento” y un “prospecto” para ser dispensados junto al producto y que contribuyan a informar a los médicos, científicos, farmacéuticos y pacientes sobre los riesgos asociados al fármaco. Adicionalmente, el CDER puede requerirle al laboratorio que desarrolle un plan de comunicación dirigido a los profesionales proveedores de atención médica, con el objeto de realizar mecanismos de divulgación sobre cualquier información relacionada con la estrategia de evaluación y mitigación del riesgo implementada (foros, congresos, materiales divulgativos, publicidad, etc.)<sup>245</sup>. El CDER se pronunciará sobre la aprobación de la propuesta de estrategia de evaluación y mitigación de riesgos conjuntamente con la decisión de autorización del medicamento.

---

<sup>244</sup> FFDCA § 505-1(a)(1).

<sup>245</sup> FFDCA § 505-1(e).

Un ejemplo de estrategia de evaluación y mitigación de riesgos lo constituye el caso de Accutane, producto para el tratamiento del acné autorizado por el CDER en 2006. Aun cuando este medicamento posee una elevada eficacia terapéutica, se encuentra asociado a graves riesgos en caso de ser consumido por mujeres embarazadas. A razón de ello, el medicamento entró al mercado sujeto al cumplimiento de una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos, denominada iPLEDGE. Así, con la finalidad de prevenir la exposición del producto a mujeres embarazadas, se implementaron los siguientes sistemas de prevención: los pacientes que deseen consumir el medicamento deben registrarse en un sistema de seguimiento; suscribir un consentimiento informado sobre los riesgos asociados al producto; obtener asesoramiento sobre el uso adecuado y seguro del medicamento; y, haberse realizado una prueba de embarazo<sup>246</sup>.

Como puede apreciarse, la finalidad de las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos es promover el flujo de información sobre los efectos adversos del medicamento. Adicionalmente, consideramos que brinda legitimidad a la autorización administrativa, pues permite generar confianza y aceptabilidad social sobre los riesgos introducidos en la sociedad por medio de la autorización

---

<sup>246</sup> Véase, LEIDERMAN, Deborah B.: “Risk management of pharmaceutical products at FDA—A historical perspective”, en *Pharmaceutical risk management: Practical applications*, FETTERMAN, Jeffrey, PINES, Wayne L. y SLATKO, Gary (Eds.), The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 15.

de un producto. En efecto, la aprobación de una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos, supone permitir la manifestación de efectos adversos a costa de los beneficios terapéuticos que produce. Pero también implica que aquéllos podrán generarse hasta determinada medida y, que en caso de extralimitarse, podrá retirarse el producto del mercado.

### **3. La decisión de autorización de comercialización**

De acuerdo con la sección 505(d) del FFDCA, el CDER concederá la autorización de comercialización cuando se haya demostrado mediante los mejores criterios técnicos, económicos y sociales que un medicamento (i) cumple con los elementos de eficacia y seguridad; (ii) es elaborado mediante adecuados parámetros de calidad; y (iii) su etiquetado contiene información idónea<sup>247</sup>. El resultado del examen riesgo-beneficio influirá de forma determinante sobre la decisión de autorización. En efecto, es un mismo órgano, el CDER, quien ejerce las funciones de evaluación científica y las potestades de decisión. Por tanto, si en el examen riesgo-beneficio se concluye que un producto genera mayores beneficios que riesgos, es posible que se decida conceder la autorización. En caso contrario, resulta probable que sea denegada la solicitud. Para ello deben evaluarse las posibles alternativas regulatorias que puedan ejecutarse frente a los riesgos generados por un fármaco,

---

<sup>247</sup> FFDCA § 505(d); y 21 C.F.R. § 314.2.

concluyéndose finalmente sobre la conveniencia o no de autorizar su comercialización<sup>248</sup>.

En este sentido, el CDER posee potestades para condicionar la concesión de una autorización al cumplimiento de determinadas obligaciones, en caso de existir deficiencias menores. Se trata, por ejemplo, de la realización de cambios en el etiquetado, llevar a cabo estudios post-autorización<sup>249</sup> o modificar un elemento de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos requerida<sup>250</sup>. En estos casos, el CDER debe reunirse con el laboratorio solicitante para discutir las deficiencias identificadas<sup>251</sup>. Y, una vez que éstas sean subsanadas, se dictará el acto autorizatorio.

Tales reuniones celebradas entre el CDER y el laboratorio solicitante, cumplen con el principio de flexibilidad que debe orientar la actividad administrativa del CDER. Facilitando a los laboratorios identificar y corregir las deficiencias de sus solicitudes, evitando la imposición de cargas innecesarias. Asimismo, consideramos que estas reuniones en la fase de decisión, permiten precisar la información fundamental sobre un

---

<sup>248</sup> Véase, Orden Ejecutiva 12866 § 1(7); ABT, E., RODICKS, J., LEVY, J., ZEISE, L. y BURKE, T.: *Ob. Cit.*, p. 1030; NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Ob. Cit.*, p. 196 y ss.; y KEENEY, R. y VON WINTERFELDT, D.: *Ob. Cit.*, p. 191 y ss.

<sup>249</sup> 21 C.F.R. § 314.102(d); y *The CDER Handbook*, Food and Drug Administration, 16 de marzo de 1998, p. 24.

<sup>250</sup> FFDCA § 505-1(h)(3)(A)(i).

<sup>251</sup> *Ibidem*.

medicamento, requiriendo a los laboratorios el tipo de pruebas que deben aportar para reducir la incertidumbre científica o, bien, alcanzar un resultado positivo en el examen riesgo-beneficio<sup>252</sup>.

Al igual que señalamos en el análisis de la decisión de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos, el pronunciamiento del CDER siempre podrá estar asociado a dos tipos de errores. El primero se refiere a la denegación de la autorización de medicamentos asociados a riesgos evaluados como significativos, pero que luego la ciencia determina que se trata de riesgos menores. El segundo tipo de error se produce por la autorización de medicamentos vinculados a riesgos no significativos, pero que durante su comercialización se manifestarán como efectos adversos graves<sup>253</sup>. La existencia de tales errores en las decisiones, constituye una manifestación de las limitaciones de la ciencia para enfrentar la incertidumbre científica en torno a los efectos de los productos. Por ello, para al menos remediar los errores tipo II, resulta necesario aplicar técnicas de farmacovigilancia con posterioridad a la concesión de una autorización, de manera que pueda controlarse oportunamente cualquier riesgo o efectos adverso grave que se manifieste de forma sobrevenida.

---

<sup>252</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(5), (7) y (11).

<sup>253</sup> NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Ob. Cit.*, p. 66; CECCOLI, S.: *Ob. Cit.*, p. 11 y ss.; y WIENER, J.: *Whose precaution after all? A comment on the comparison...*, p. 223 y ss.; DEKAY, M., SMALL, M., FISHBECK, P., FARROW, R., CULLEN, A., KADANE, J., LAVE, L., MORGAN, M. y TAKEMURA, K.: *Ob. Cit.*, p. 391 y ss.; GRAHAM, J.: *Ob. Cit.*, p. 127 y ss.; y KEENEY, R. y VON WINTERFELDT, D.: *Ob. Cit.*, p. 191 y ss.

#### 4. La actividad de farmacovigilancia

Debido a la incertidumbre científica siempre existente sobre los efectos que producirán los medicamentos, resulta necesario que el CDER aplique técnicas de farmacovigilancia que permitan determinar cualquier riesgo sobrevenido que se manifieste durante la comercialización de un medicamento<sup>254</sup>. Puede decirse que estas medidas han sido efectivas, pues entre 1997 y 2010 se retiraron veintiún nuevas entidades químicas del mercado, tomando en cuenta que en Estados Unidos existen actualmente alrededor de 5.000 productos farmacéuticos registrados<sup>255</sup>. En el siguiente cuadro<sup>256</sup> pueden observarse

---

<sup>254</sup> En este sentido, sobre la importancia de la actividad de farmacovigilancia para enfrentar los riesgos envueltos en espacios de incertidumbre asociados a los medicamentos, véase DOMÉNECH PASCUAL, G.: *El régimen jurídico de la farmacovigilancia*, Thomson Reuters, Navarra, 2009, p. 65 y ss.

<sup>255</sup> Véase el registro federal de medicamentos, en: <http://www.access.data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> (última entrada 15 de marzo de 2011).

<sup>256</sup> S. CECCOLI: *Ob. Cit.*, p. 141; *CDER 2005 Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs*, Food and Drug Administration, 2005, p. 43; LASSER, Karen E., ALLEN, Paul D., WOOLHANDLER, Steffie J., HIMMELSTEIN, David U., WOLFE, Sidney M. y BOR, David H.: "Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications", en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 287, American Medical Association, Chicago, 1 de mayo de 2002, p. 2219; FUNG, Man, THORNTON, Anna, MYBECK, Kathy, HSIAO-HUI WU, Jasmanda, HORNBUCKLE, Ken y MUNIZ, Edmundo: "Evaluation of the characteristics of safety withdrawals of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets-1960 to 1999", en *Drug Information Journal*, Volumen 35, Drug Information Association Inc., 2001, p. 297 y ss.; y *Drug Safety: Most*

los fármacos que han salido del mercado y los graves efectos adversos a los cuales se encontraban asociados:

Medicamento	Principio activo	Finalidad terapéutica	Aut. <sup>1</sup>	Retiro	Efectos adversos
<u>Pondimin</u>	<u>Fenfluramina</u>	Obesidad	1973	1997	Defectos cardíacos
<u>Redux</u>	<u>Dexfenfluramina</u>	Obesidad	1996	1997	Defectos cardíacos
<u>Seldane</u>	<u>Terfenadina</u>	Antihistamínico	1985	1998	Arritmia grave
<u>Posicor</u>	<u>Mibefradil</u>	Presión sanguínea	1997	1998	Arritmia grave
<u>Duract</u>	<u>Bromfenac</u>	Calmante	1997	1998	Insuficiencia hepática
<u>Hismanal</u>	<u>Astemizole</u>	Antihistamínico	1988	1999	Arritmia grave
<u>Raxar</u>	<u>Grepafloxin</u>	Bronquitis, neumonía	1997	1999	Arritmia grave
<u>Rezulin</u>	<u>Troglitazone</u>	Diabetes	1997	2000	Insuficiencia hepática
<u>Propulsid</u>	<u>Cisapride</u>	Antiácido	1993	2000	Arritmia grave
<u>Lotronex<sup>2</sup></u>	<u>Alosetron</u>	Diarrea	2000	2000	Cólicos, estreñimiento grave
<u>Baycol</u>	<u>Cerivastatin</u>	Colesterol	1997	2001	Insuficiencia renal
<u>Raplon</u>	<u>Rapacuronium</u>	Anestésico	1999	2001	Dificultad respiratoria grave
<u>Tegosin</u>	<u>Etretinate</u>	Psoriasis	1986	2002	Defectos de nacimiento
<u>Orlaam</u>	<u>Levomethadyl</u>	Dependencia de opiáceos	1993	2003	Arritmia grave
<u>Vioxx</u>	<u>Rofecoxib</u>	Alivio del dolor	1999	2004	Defectos cardíacos graves
<u>Bextra</u>	<u>Valdecoxib</u>	Alivio del dolor	2001	2005	Dermatosis
<u>Cylert</u>	<u>Pemoline</u>	ADHD <sup>3</sup>	1975	2005	Insuficiencia hepática
<u>Permax<sup>4</sup></u>	<u>Pergolide</u>	Mal de Parkinson	1988	2007	Defectos cardíacos
<u>Zelnorm<sup>5</sup></u>	<u>Tegaserod</u>	Diarrea	2002	2007	Defectos cardíacos
<u>Trasylol<sup>6</sup></u>	<u>Aprotinin</u>	Antifibrinolítico	1993	2008	Daños hepáticos, insuficiencia renal y riesgos cardíacos
<u>Mylotarg<sup>7</sup></u>	<u>Gemtuzumab</u>	Leucemia	2000	2010	Insuficiencia hepática

*Drugs Withdrawn in Recent Years Had Greater Health Risks for Women*, Report GAO-01-286, U.S. General Accounting Office, 19 de enero de 2001, p. 3.

<sup>257</sup> En 2002, el CDER concedió la autorización de comercialización de Lotronex, sujetándola al cumplimiento de una Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos.

<sup>258</sup> Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

<sup>259</sup> *FDA News Release: FDA Announces Voluntary Withdrawal of Pergolide Products Agency Working with Product Manufacturers*, P07-54, 29 de marzo de 2007, en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108877.htm>, (última entrada 15 de marzo de 2011).

Como puede apreciarse, muchas veces la identificación de los efectos adversos vinculados a los medicamentos puede tardar años. Así, por ejemplo, Mylotarg, fármaco para el tratamiento de la leucemia producido por Pfizer, fue autorizado en 2000 y retirado del mercado en 2010. Transcurrieron diez años para que el CDER y el laboratorio titular de la autorización detectaran la relación entre determinadas insuficiencias hepáticas sufridas por los pacientes y el medicamento. A continuación se analizarán las técnicas de farmacovigilancia establecidas en el FFDCA para identificar este tipo de riesgos. Su principal objeto es recabar información sobre los efectos producidos por los fármacos y, posteriormente, evaluar cualquier variación del examen riesgo-beneficio. Estas son: (i) los reportes de eventos adversos; (ii) las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos; y (iii) los estudios o ensayos clínicos post-autorización.

---

<sup>260</sup> *FDA News Release: FDA Announces Discontinued Marketing of GI Drug, Zelnorm, for Safety Reasons*, P07-55, 30 de marzo de 2007, en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108879.htm>, (última entrada 15 de marzo de 2011).

<sup>261</sup> *FDA News Release: FDA Requests Marketing Suspension of Trasyolol*, 5 de noviembre de 2007, en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109021.htm>; y *FDA News Release: Manufacturer Removes Remaining Stocks of Trasyolol*, 14 de mayo de 2008, en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116895.htm>, (última entrada 15 de marzo de 2011).

<sup>262</sup> *FDA News Release: FDA: Pfizer Voluntarily Withdraws Cancer Treatment Mylotarg from U.S. Market*, 21 de junio de 2010, en: <http://www.fda.gov/>

#### 4.1. *Los reportes de eventos adversos*

De acuerdo con el FFDCA, los laboratorios tienen la obligación de registrar y notificar al CDER de cualquier información relativa a eventos adversos asociados a los medicamentos, bien sea esta información obtenida de la experiencia comercial del producto, de estudios clínicos post-autorización, técnicas de seguimiento, literatura científica o de otra fuente nacional o extranjera<sup>263</sup>. La FDA ha dividido, según su gravedad, el tipo de situaciones que los laboratorios deben reportar al CDER: eventos adversos, eventos adversos que amenazan la vida, eventos adversos graves y eventos adversos inesperados.

Los *eventos adversos* son aquellos derivados del uso del producto en la práctica profesional, de los casos de sobredosis voluntaria o accidental, del retiro del producto del mercado y de cualquier acción farmacológica conocida. Los *eventos adversos que amenazan la vida* son los que colocan al paciente en un riesgo de muerte inmediato desde el momento de su manifestación. Los *eventos adversos graves* son los que causan la muerte y amenazan la vida, así como los que producen hospitalización, incapacidad permanente o significativa, defectos de nacimiento o alguna anomalía congénita en un paciente. De acuerdo con esta última definición, debe considerarse que los “eventos adversos que amenazan la vida” son una

---

[NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216448.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216448.htm), (última entrada 15 de febrero de 2011).

<sup>263</sup> FFDCA § 505(k); y 21 C.F.R. § 314.80(b).

modalidad de “eventos adversos graves”. Y, finalmente, los *eventos adversos inesperados* son aquellos producidos por un medicamento y que no se encuentran descritos en su etiquetado, por no haber sido previamente identificados de las propiedades farmacológicas del producto<sup>264</sup>.

La FDA ha establecido que los “eventos adversos graves” y los “eventos adversos inesperados” deben notificarse al CDER dentro de un lapso de quince días desde que hayan sido conocidos. Asimismo, el laboratorio realizará el seguimiento de tales eventos adversos y notificará de cualquier nueva información al CDER<sup>265</sup>. Por otra parte, los “eventos adversos” deben notificarse al CDER de forma periódica: Dentro de los tres primeros años en que es concedida la autorización del medicamento se notificarán de forma trimestral. Luego, se realizará una vez al año<sup>266</sup>.

Como señalamos antes, la información obtenida por el CDER sobre cualquier tipo de eventos adversos, debe ser sometida a una evaluación científica con el objeto de determinar su incidencia en el examen riesgo-beneficio del producto. El CDER podrá revocar la autorización de comercialización en caso de identificarse, mediante los mejores criterios técnicos, económicos y sociales, la existencia de riesgos graves y socialmente inaceptables. No obstante, muchas veces, la incertidumbre científica no

---

<sup>264</sup> 21 C.F.R. § 314.80(a).

<sup>265</sup> 21 C.F.R. § 314.80(c)(1)(i) y (ii).

<sup>266</sup> 21 C.F.R. § 314.80(c)(2)(i).

permite determinar con exactitud la relación entre un evento adverso identificado y un medicamento evaluado. Por ello, resulta posible implementar otras acciones de farmacovigilancia sobre el fármaco, las cuales, al margen de una eventual decisión de modificación, suspensión o revocación de la autorización, constituyen técnicas que permiten mantener el medicamento en el mercado, mientras se evalúa el tipo de riesgo al que se encuentra asociado. Las medidas de farmacovigilancia aplicadas por el CDER como consecuencia a los reportes de eventos adversos son fundamentalmente: (i) las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos; y (ii) los estudios post-autorización.

#### 4.2. *Las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos requeridas post-autorización*

El CDER puede exigir la elaboración de estrategias de evaluación y mitigación de riesgos con posterioridad a la concesión de una autorización, siempre que, con base a nueva información obtenida sobre la seguridad de un medicamento (reportes de eventos adversos), resulte conveniente asegurar el balance positivo del examen riesgo-beneficio<sup>267</sup>. En estos casos, el laboratorio debe presentar una propuesta de estrategia ante el CDER dentro de un lapso de ciento veinte días posterior a su notificación<sup>268</sup>. Sobre la naturaleza y características de las

---

<sup>267</sup> FFDCA § 505-1(a)(2)(A).

<sup>268</sup> FFDCA § 505-1(a)(2)(B).

estrategias de evaluación y mitigación de riesgos, nos remitimos a lo expuesto en la sección 2.3.1 de este apartado.

El FFDCA establece la posibilidad de que el laboratorio solicite en cualquier momento la modificación de la estrategia impuesta, cuando considere que han cambiado las circunstancias que originaron su implementación<sup>269</sup>. Asimismo, los laboratorios pueden reunirse con el CDER para discutir las diferencias existentes sobre el diseño de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos<sup>270</sup>.

Consideramos que a través de las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos se promueve un particular mercado de medicamentos. Aquellos que, a pesar de encontrarse asociados a elevados riesgos, generan importantes beneficios terapéuticos. En otras palabras, esta técnica permite comercializar productos que en otras circunstancias serían retirados del mercado, debido a los efectos adversos potenciales a los que están vinculados<sup>271</sup>. Un ejemplo de ello lo constituye el caso de Lotronex. Este medicamento producido por el laboratorio Glaxo Smith Kline para el tratamiento de la diarrea, fue autorizado por el CDER en febrero de 2000. Sin embargo, en noviembre de ese mismo año, Glaxo Smith Kline decidió retirarlo voluntariamente del mercado por encontrarse asociado a

---

<sup>269</sup> FFDCA § 505-1(g).

<sup>270</sup> FFDCA § 505-1(h)(5).

<sup>271</sup> FFDCA § 505-1(f)(1)(A).

la muerte de cinco personas<sup>272</sup>. Posteriormente, en 2002, el CDER modificó la autorización de comercialización de Lotronex, restringiéndola a pacientes que sufrieran de diarrea severa objeto del “síndrome de intestino irritable”. Asimismo, la autorización fue condicionada al cumplimiento de una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos, la cual consiste en un plan de divulgación de información dirigido a científicos, médicos, farmacéuticos y pacientes sobre los riesgos asociados al medicamento; un sistema de seguimiento de sus efectos adversos; y un plan de evaluación de la eficacia terapéutica del producto<sup>273</sup>.

Las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos contribuyen, en este sentido, a recabar información sustancial que permita confirmar las sospechas de cualquier riesgo grave y socialmente inaceptable asociado a un producto. Puede decirse que estas estrategias constituyen una medida de prudencia y razonabilidad, pues, aun cuando son aplicadas en casos donde sólo existen indicios de riesgos graves, representan una

---

<sup>272</sup> HORTON Richard: “Lotronex and the FDA: A fatal erosion of integrity”, en *The Lancet*, Volumen 357, Elsevier, Londres, 19 de mayo de 2001, p. 1544 y ss.

<sup>273</sup> Véase la autorización de comercialización de Lotronex en el registro federal de medicamentos: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#apphist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist), (última entrada 28 de marzo de 2011). También véase CRAWFORD, Lester M.: “Limited approval of Lotronex”, en *The Journal of American Medical Association*, Volumen 288, American Medical Association, Chicago, 14 de agosto de 2002, p. 688.

alternativa regulatoria previa a una eventual modificación, suspensión o revocación de la autorización.

#### 4.3. *Los estudios y ensayos clínicos post-autorización*

El CDER tiene la facultad de requerir la realización de estudios o ensayos clínicos post-autorización siempre que resulte necesario recabar mayor información sobre los riesgos asociados a un medicamento. El objeto de tales investigaciones es evaluar los elementos conocidos o indicios de cualquier riesgo grave o inesperado<sup>274</sup>. Los estudios post-autorización buscan, así, reducir el margen de incertidumbre científica asociada a un medicamento. Las causas por las que resulta necesario supervisar los riesgos conocidos y detectar oportunamente sus efectos inesperados, son variadas y se manifiestan sólo con ocasión a la comercialización de un producto. Entre éstas pueden mencionarse: (i) el uso inapropiado de los medicamentos al combinarlos con otros fármacos o, bien, al destinarlos a tratamientos diferentes a los que constan en su etiquetado; (ii) la existencia de enfermedades concomitantes en los pacientes; (iii) deficiencias de los reportes de eventos adversos, pues, usualmente, los científicos, médicos, farmacéuticos y pacientes sólo notifican los efectos adversos producidos en caso de muerte, siendo menos frecuentes por causa de lesiones u hospitalización; y (iv) la posibilidad de que los riesgos sean causados por la interacción de los medicamentos con

---

<sup>274</sup> FFDC A § 505(o)(3). Asimismo, FADEN, L. y MILNE, C.: *Ob. Cit.*, p. 688.

otros productos no terapéuticos, como alimentos o bebidas<sup>275</sup>.

En relación con ello, resulta interesante analizar el caso de los medicamentos para el adelgazamiento<sup>276</sup>. En los años noventa, surgieron estudios que indicaban que la combinación de los principios activos “fenfluramina” o “dexfenfluramina” con la “fentermina”, producía una pérdida significativa de peso<sup>277</sup>. Ello infringía la autorización de comercialización de tales medicamentos, pues el CDER no había aprobado la eficacia y seguridad de dicho programa para la obesidad.

La “fentermina” y la “fenfluramina” fueron autorizadas en 1959 y 1973, respectivamente, mientras que la “dexfenfluramina” entró al mercado en 1996. Así, en los años noventa, el Comité Asesor constituido para la evaluación científica de Redux (dexfenfluramina),

---

<sup>275</sup> CECCOLI, S.: *Ob. Cit.*, p. 142.

<sup>276</sup> Véase, STEENBURG, Charles: “The Food and Drug Administration’s use of postmarketing (phase IV) study requirements: Exception to the rule?”, en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 61, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2006, p. 378 y ss.; y FRIEDMAN, Michael A., WOODCOCK, Janet, LUMPKIN, Murray M., SHUREN, Jeffrey E., HASS, Arthur E. y THOMPSON, Larry J.: “The safety of newly approved medicines do recent market removals mean there is a problem?”, en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 281, American Medical Association, Chicago, 12 de mayo de 1999, p. 1728 y ss.

<sup>277</sup> WEINTRAUB, Michael: “Long-Term Weight Control: The National Heart, Lung, and Blood Institute Funded Multimodal Intervention Study”, en *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Volumen 51, Nature Publishing Group, Nueva York, 1 de mayo de 1992, p. 619 y ss.

consideró la necesidad de llevar a cabo estudios post-autorización sobre el producto<sup>278</sup>. El CDER, en este sentido, autorizó su comercialización en 1996, requiriendo el cumplimiento de tal exigencia. Los primeros estudios de menor escala realizados sobre la dexfenfluramina, determinaron que Redux causaba riesgos pulmonares de hipertensión dentro de los tres primeros meses en los que era consumido<sup>279</sup>. Debido a tales resultados, el CDER requirió extender los estudios con el objeto de comprobar la relación entre los riesgos identificados y el medicamento. Al inicio de estos últimos estudios, en 1997, se evidenció mediante pruebas sustanciales y reportes de eventos adversos, que la combinación de la “fenfluramina” o “dexfenfluramina” con la “fentermina” causaba graves riesgos cardíacos sobre los pacientes, decidiéndose revocar la autorización de los dos primeros<sup>280</sup>. La “fentermina” no

---

<sup>278</sup> Véase la transcripción de la sesión del Comité Asesor de Medicamentos Endocrinológicos y Metabólicos del 16 de noviembre de 1995, p. 277 y ss., en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/95/3121t1.pdf>, (última entrada 22 de marzo de 2011).

<sup>279</sup> ABENHAIM, Lucien A.; MORIDE, Yola, BRENOT, François, RICH, Stuart, BENICHOU, Jacques, KURZ, Xavier, HIGENBOTTAM, Tim, OAKLEY, Celia, WOUTERS, Emil, AUBIER, Michel, SIMONNEAU, Gérald y BÉGAUD, Bernard: “Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 335, Massachusetts Medical Society, Boston, 29 de agosto de 1996, p. 609 y ss.

<sup>280</sup> FDA News Release: FDA Announces Withdrawal Fenfluramine and Dexfenfluramine (Fen-Phen), 15 de septiembre de 1997, en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm179871.htm>, (última entrada 15 de febrero de 2011); CONNOLLY, Heidi M., CRARY, Jack L., MCGOON, Michael D., HENSRUD, Donald D., EDWARDS, Brooks S., EDWARDS, William D. y

fue retirada del mercado debido a que no se determinó la existencia de riesgos asociados al consumo exclusivo de este medicamento.

Con posterioridad a la adopción de las anteriores acciones, la FDA señaló que los riesgos cardíacos asociados a la “fenfluramina” y “dexfenfluramina” no pudieron ser detectados en fase de ensayos clínicos, pues se trataba de un efecto adverso no usual en los medicamentos y que, por tanto, no había sido analizado por los científicos durante la etapa experimental<sup>281</sup>. En este caso se evidenció, por tanto, la importancia de los estudios o ensayos clínicos post-autorización, debido a la incertidumbre científica siempre existente en torno a los riesgos asociados a los medicamentos. Existen múltiples circunstancias, muchas veces ajenas e imprevisibles para el CDER, que pueden contribuir a que los riesgos se manifiesten de forma distinta durante la comercialización de un producto.

---

SCHAFF, Hartzell: “Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 337, Massachusetts Medical Society, Boston, 28 de agosto de 1997, p. 581 y ss.; y ROTH, Bryan L.: “Drugs and valvular heart disease”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 356, Massachusetts Medical Society, Boston, 4 de enero de 2007, p. 6 y ss.

<sup>281</sup> FDA: *Questions and Answers about Withdrawal of Fenfluramine (Pondimin) and Dexfenfluramine (Redux)*, 18 de septiembre de 1997, en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm180078.htm>, (última entrada 15 de febrero de 2011).

## **5. Las potestades de modificación, suspensión y revocación de las autorizaciones**

A continuación se analizarán los casos de modificación del etiquetado, así como la suspensión y revocación de las autorizaciones de comercialización de medicamentos. Estas decisiones requieren de la evaluación de las técnicas de farmacovigilancia aplicadas con posterioridad a la concesión de una autorización: los reportes de eventos adversos, las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos y los estudios o ensayos clínicos post-autorización. El objetivo de tales medidas es controlar o minimizar los riesgos sobrevenidos asociados a los medicamentos. El CDER debe, así, apreciar detalladamente cada caso concreto para determinar qué tipo de medida resulta más conveniente, tomando en cuenta que, de acuerdo con la Orden Ejecutiva 12866, las decisiones deben fundarse en los mejores criterios técnicos, económicos y sociales<sup>282</sup>.

### *5.1. La modificación del etiquetado*

Las variaciones detectadas sobre los efectos de un medicamento con posterioridad a su autorización, pueden incidir en la información técnica conocida y evaluada durante el procedimiento de autorización. Por ello, de acuerdo con el FFDCA, el CDER posee la potestad de modificar los datos contenidos en el etiquetado de un

---

<sup>282</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(7).

fármaco, siempre que se haya determinado la existencia de nuevos riesgos asociados a un producto<sup>283</sup>. En efecto, tal como se expuso en la sección 2.1.3 de este apartado, la etiqueta de un medicamento no puede poseer información falsa, engañosa o incompleta. El CDER debe, así, notificar al laboratorio titular de una autorización cuando se presenten tales situaciones sobrevenidas, con el objeto de que sea presentada una nueva propuesta de etiquetado. En caso de existir diferencias sobre las modificaciones ordenadas por el CDER, podrán celebrarse reuniones para resolver las diferencias existentes<sup>284</sup>.

El legislador busca, mediante esta potestad post-autorización, comunicar a los científicos, médicos, farmacéuticos y pacientes sobre los efectos adversos sobrevenidos vinculados a un medicamento. Para ello debe realizarse previamente un examen riesgo-beneficio, en base al cual se evaluará la conveniencia de modificar el etiquetado o adoptar una medida restrictiva de la autorización (suspensión o revocación).

Por ejemplo, Celebrex (Celecoxib), medicamento producido por Pfizer y autorizado por el CDER en 1998, pertenece a la familia de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) destinados principalmente al tratamiento de la artritis. Entre los medicamentos de dicha clase terapéutica autorizados por el CDER, se encuentran también Bextra (Valdecoxib) y Vioxx (Rofecoxib). En

---

<sup>283</sup> FFDCA § 505(o)(4).

<sup>284</sup> FFDCA § 505(o)(4)(D).

estudios realizados en 2004 y 2005, se determinó que tales productos están vinculados a la producción de efectos cardiovasculares graves<sup>285</sup>. En atención a ello, Vioxx y Bextra fueron retirados del mercado<sup>286</sup>. No obstante,

---

<sup>285</sup> Véase el Memorandum de la Oficina de Nuevos Medicamentos y la Oficina de Epidemiología y Ciencia Estadística: *Analysis and recommendations for Agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk*, 6 de abril de 2005, en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106201.pdf>, (última entrada 15 de marzo de 2011). Sobre los estudios clínicos post-autorización realizados sobre Vioxx y Bextra, véase también BRESALIER, R., SANDLER, R., QUAN, H., BOLOGNESE, J., OXENIUS, B., HORGAN, K., LINES, C., RIDDELL, R., MORTON, D., LANAS, A., KONSTAM, M. y BARON, J.: *Ob. Cit.*, p. 1092 y ss.; y NUSSMEIER, Nancy A., WHELTON, Andrew A., BROWN, Mark T., LANGFORD, Richard M., HOEFT, Andreas, PARLOW, Joel L., BOYCE, Steven W. y VERBURG, Kenneth M.: "Complications of the Cox-2 inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after cardiac surgery", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 17 de marzo de 2005, p. 1081 y ss.; y SOLOMON, Scott D., MCMURRAY, John J. V., PFEFFER, Marc A., WITTES, Janet, FOWLER, Robert, FINN, Peter, ANDERSON, William F., ZAUBER, Ann, HAWK, Ernest y BERTAGNOLLI, Monica: "Cardiovascular risk associated with Celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 351, Massachusetts Medical Society, Boston, 17 de marzo de 2005, p. 1071 y ss.

<sup>286</sup> Véase, *FDA Public Health Advisory: Safety of Vioxx*, 30 de septiembre de 2004, en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106274.htm>, (última entrada 15 de marzo de 2011); y *Public Health Advisory - FDA Announces Important Changes and Additional Warnings for COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)*, 7 de abril de 2005, en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm150314.htm>, (última entrada 15 de marzo de 2011).

Celebrex continuó comercializándose bajo la obligación de modificar la información contenida en su etiquetado. La razón de adoptar decisiones diferentes referidas a productos de la misma clase terapéutica, se debió a que los efectos adversos de Celebrex podían ser controlados por medio de prescripción médica, pues resultaban más razonables que los generados por Vioxx y Bextra<sup>287</sup>.

El CDER, en este sentido, debe evaluar si los riesgos asociados a un medicamento pueden ser minimizados a través de su comunicación, por medio del etiquetado, a los médicos, farmacéuticos, científicos y pacientes. En efecto, las alertas de precauciones y contraindicaciones en el etiquetado (“black box warnings”), suelen estar vinculadas a los productos de prescripción médica, por lo que será el facultativo quien evaluará en el caso concreto los beneficios y riesgos asociados al consumo de un producto, atendiendo a circunstancias específicas, como, por

---

<sup>287</sup> EPSTEIN, Richard A.: *Overdose. How excessive government regulation stifles pharmaceutical innovation*, Yale University Press, New Heaven, 2006, p. 133 y ss.; FITZGERALD, Garret A.: “Coxibs and cardiovascular disease”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 351, Massachusetts Medical Society, Boston, 21 de octubre de 2004, p. 1709 y ss.; BROPHY, James M.: “Cardiovascular risk associated with Celecoxib”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 23 de junio de 2005, p. 2648; OKIE, Susan: “Raising the safety bar — The FDA’s Coxib meeting”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 31 de marzo de 2005, p. 1283 y ss.; y KUEHN, Bridget M.: “FDA panel: Keep COX-2 drugs on market. Black Box for COX-2 labels, caution urged for all NSAID’s”, en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 293, American Medical Association, Chicago, 6 de abril de 2005, p. 1571.

ejemplo, el estado de gravidez, la edad, las enfermedades anteriores, el tipo de padecimiento, etc.<sup>288</sup>

5.2. *La suspensión y revocación de las autorizaciones.  
El principio de precaución*

Una vez recabada la información contenida en los reportes de eventos adversos, las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos, así como en los estudios y ensayos clínicos post-autorización, el CDER podrá evaluar la conveniencia de restringir las autorizaciones de comercialización otorgadas. El FFDCA señala, en este sentido, que éstas serán revocadas cuando se demuestre que un medicamento no puede ser consumido en las condiciones en las que fue aprobado, debido a (i) el surgimiento de nueva evidencia técnica o métodos para determinar su eficacia y seguridad; o (ii) por la determinación de pruebas sustanciales no evaluadas durante el procedimiento y que evidencien los verdaderos efectos adversos de un producto<sup>289</sup>. De acuerdo con la jurisprudencia de la Corte Suprema y la Orden Ejecutiva 12866, la regla general es que estas pruebas posean carácter sustancial y sean obtenidas mediante los mejores criterios técnicos, económicos y sociales<sup>290</sup>.

---

<sup>288</sup> BEACH, J., FAICH, G., BORMEL, F. y SASINOWSKI, F.: *Ob. Cit.*, p. 403 y ss.

<sup>289</sup> FFDCA § 505(e).

<sup>290</sup> Véase *Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute*, 448 U.S. 607, 655 (1980); Orden Ejecutiva 12866 § 1(7); NATIONAL RESEARCH

Asimismo, el legislador también concede al CDER la potestad de suspender las autorizaciones, siempre que el Secretario del Departamento de Salud y Asistencia Social declare que un medicamento representa una “amenaza para la salud pública”<sup>291</sup>. De acuerdo con el FFDCA, un medicamento representará una amenaza para la salud pública, cuando, con base en nueva información técnica, pueda determinarse que las instalaciones, métodos o controles relativos a la manufactura, proceso o empaquetado, o bien la información contenida en el etiquetado, sean inadecuados<sup>292</sup>.

En nuestro criterio, es posible que este tipo de medidas de protección se encuentren fundamentadas en el principio de precaución. De tal manera que la potestad de suspensión se refiere a casos en los que existen dudas razonables de incumplimientos post-autorización, que generan incertidumbre científica sobre los posibles riesgos vinculados a un producto<sup>293</sup>. El supuesto de hecho

---

COUNCIL: *Ob. Cit.*, p. 196 y ss; ABT, E., RODICKS, J., LEVY, J., ZEISE, L. y BURKE, T.: *Ob. Cit.*, p. 1030; APPLGATE, J.: *Ob. Cit.*, p. 434 y ss.; WIENER, Jonathan B.: *Convergence, Divergence, and Complexity...*, p. 82 y ss., y *Whose precaution after all? A comment on the comparison...*, p. 212 y ss.; VOGEL, D.: *Ob. Cit.*, p. 18; APPLGATE, J., *Ob. Cit.*, p. 417; y CRANOR, C.: *Ob. Cit.*, p. 91.

<sup>291</sup> FFDCA § 505(e), *Provided*.

<sup>292</sup> FFDCA § 505(e), *Provided* (2) y (3).

<sup>293</sup> Sobre la posibilidad de adoptar medidas con base a dudas razonables o datos convincentes sobre la existencia de riesgos, véase CRANOR, C.: *Ob. Cit.*, p. 87 y ss. Asimismo, véanse los criterios expuestos en la sentencias de la Corte Suprema: *Daubert v. Merrel Dow Pharmaceuticals, Inc.*, 509 U.S. 589 (1993) y *General Electric Co. v. Joiner*, 522 U.S. 136 (1997).

establecido en el FFDCA, no se refiere, por tanto, a la existencia de un efecto adverso cierto asociado a un fármaco, sino a la probabilidad de que éste se produzca (amenaza) a causa del incumplimiento de los requerimientos en materia de manufactura, proceso, empaquetado o etiquetado.

El legislador americano no ha desarrollado este principio jurídico de mayor extensión en Europa. Apenas existen normas federales que, tímidamente, establecen la aplicación de medidas con características propias de esta herramienta jurídica<sup>294</sup>. No obstante, desde 1998, se ha comenzado a analizar seriamente la posibilidad de aplicar el principio de precaución por parte de las agencias federales. Así, en ese año se celebró en Estados Unidos la “Conferencia Wingspread”, la cual reunió a un importante número de académicos y políticos para tratar el asunto. Los resultados de la conferencia se encuentran recogidos, fundamentalmente, en la obra titulada *Protecting Public Health and the Environment: Implementing the Precautionary Principle*<sup>295</sup>.

De acuerdo con dicho estudio, el principio de precaución es “una acción preventiva contra una amenaza de daño al medio ambiente o a la salud humana producida por una actividad, sobre la cual no puede establecerse plenamente la relación causa-efecto”. Tal definición posee

---

<sup>294</sup> VOGEL, D.: *Ob. Cit.*, p. 3 y ss.

<sup>295</sup> RAFFENSPERGER, Carolyn y TICKNER, Joel A. (Eds.): *Protecting public health and the environment: Implementing the precautionary principle*, Island Press, Covela, 1999.

cuatro elementos que, implícitamente, develan la aplicación del principio de precaución por las agencias federales en Estados Unidos<sup>296</sup>:

- a. La obligación de prevenir las amenazas graves contra la salud pública o el medio ambiente;
- b. La inversión de la carga de la prueba sobre el riesgo;
- c. La evaluación de las alternativas regulatorias existentes; y
- d. La necesidad de adoptar decisiones abiertas y con base a métodos de participación democrática.

En atención a los anteriores elementos que describen al principio de precaución, puede sostenerse, entonces, que la potestad de suspensión de las autorizaciones de comercialización establecida en el FFDCA, puede constituir una manifestación de tal herramienta jurídica. En efecto:

En *primer lugar*, su aplicación busca prevenir cualquier amenaza contra la salud pública derivada de la comercialización de un fármaco<sup>297</sup>.

---

<sup>296</sup> Véase, RAFFENSPERGER, C. y TICKNER, J.: "The American view of the precautionary principle", en *Reinterpreting the precautionary principle*, O'RIORDAN, Tim, CAMERON, James y JORDON, Andrew (Eds.), CMP Publishing, Londres, 2000, p. 192 y ss.

<sup>297</sup> SANTILLO, David, JOHNSTON, Paul y STRINGER, Ruth: "The precautionary principle in practice: A mandate for anticipatory preventative action", en *Protecting public health and the environment: Implementing the*

En *segundo lugar*, el ejercicio de dicha potestad implica la inversión de la carga de la prueba. Las amenazas contra la salud pública representan un espacio de incertidumbre sobre la existencia de riesgos vinculados a un producto, pero que, debido a la gravedad de su futura materialización, resulta necesario adoptar la medida de suspensión con base a elementos no sustanciales (indicios o sospechas). Debiendo el laboratorio titular de la autorización, demostrar que el medicamento no se encuentra asociado a tal amenaza contra la salud pública<sup>298</sup>.

En *tercer lugar*, es necesario que el CDER evalúe las alternativas regulatorias que contribuyan a controlar o minimizar la amenaza identificada. Para ello deberán precisarse los mejores criterios técnicos, económicos y sociales, seleccionando la acción regulatoria más apropiada en atención a las pruebas existentes. En cada caso será necesario preguntarse cuál es la información más relevante para adoptar la decisión, calificando su capacidad probatoria. Posteriormente, dependiendo de los resultados revelados por tales pruebas, se determinará el nivel de protección que la situación requiera: la suspensión de la autorización o, bien, condicionar su comercialización

---

*precautionary principle*, RAFFENSPERGER, C. y TICKNER, J. (Eds.), Island Press, Covela, 1999, p. 36 y ss.

<sup>298</sup> CRANOR, C.: *Ob. Cit.*, p. 74 y ss.

al cumplimiento de determinadas técnicas y obligaciones<sup>299</sup>.

Finalmente, en *cuarto lugar*, el CDER deberá prestar especial atención a los criterios sociales y económicos en torno a los efectos generados por el fármaco, con el objeto de brindar legitimidad a la decisión adoptada<sup>300</sup>.

Las decisiones de suspensión podrán modificarse en atención a la obtención de nuevas pruebas que esclarezcan la incertidumbre científica existente. En este sentido, es posible, posteriormente, revocar de la autorización u ordenar la colocación del producto nuevamente en el mercado. En todo caso, el principio de precaución es una respuesta a las limitaciones de la ciencia para identificar los riesgos asociados a los medicamentos. Una amenaza a la salud pública no es, por tanto, un ámbito de estudio exclusivo de la ciencia, sino que exige una evaluación de tipo multidisciplinar, relativa a valoraciones científicas, sociales y económicas<sup>301</sup>. En tal labor posee una especial

---

<sup>299</sup> TICKNER, J.: "A map toward precautionary decision making", en *Protecting public health and the environment: Implementing the precautionary principle*, RAFFENSPERGER, C. y TICKNER, J. (Eds.), Island Press, Covelo, 1999, p. 162 y ss.

<sup>300</sup> *Ob. Cit.*, p. 175 y ss.; y SCLOVE, Richard B. y SCAMMELL, Madeleine L.: "Practicing the principle", en *Protecting public health and the environment: Implementing the precautionary principle*, RAFFENSPERGER, C. y TICKNER, J. (Eds.), Island Press, Covelo, 1999, p. 252 y ss.

<sup>301</sup> BARRETT, Katherine y RAFFENSPERGER, Carolyn: "Precautionary science", en *Protecting public health and the environment: Implementing the precautionary principle*, RAFFENSPERGER, C. y TICKNER, J. (Eds.), Island Press, Covelo, 1999, p. 74 y ss.

participación los Comités Asesores, analizados en los apartados segundo, tercero y cuarto de este Capítulo, los cuales, entre otros miembros, están integrados por representantes de los intereses de la industria farmacéutica y de las organizaciones de consumidores. Asimismo, sus reuniones están abiertas al público en general, por lo que dicho organismo puede aportar criterios que permitan determinar la conveniencia de restringir una autorización mediante el principio de precaución, con el objeto de enfrentar el vacío técnico existente en el caso concreto. En efecto, mientras más amplia sea la incertidumbre científica, será necesario prestar mayor atención a criterios sociales o económicos, con el objeto de completar la zona de incerteza sobre los efectos de un producto y adoptar la decisión más razonable, óptima o plausible de conformidad con el bienestar general.

## **V. LAS SOLICITUDES ESPECIALES DE ACCESO A FÁRMACOS EXPERIMENTALES Y DE CALIFICACIÓN DE PRODUCTOS DE VÍA EXPEDITA**

En los anteriores apartados de este Capítulo se ha realizado un estudio exhaustivo de los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos. Nos remitimos, por ello, a tales ideas en lo que se refiere a la evaluación científica y decisión de las solicitudes especiales que a continuación estudiaremos. Ahora sólo se expondrán sus características

esenciales, las pruebas que exigen y los beneficios que ofrecen a este régimen de autorización.

Como podrá apreciarse, las solicitudes de acceso a fármacos experimentales y la calificación de productos de vía expedita, requieren que el CDER realice, con especial cuidado, las apreciaciones técnicas, económicas y sociales analizadas anteriormente, así como la adopción de rigurosas técnicas de farmacovigilancia. Los medicamentos objeto de estos mecanismos son aquellos destinados a tratar enfermedades graves o que amenacen la vida, elementos íntimamente vinculados a circunstancias tanto técnicas como extra-científicas. Se trata, así, de situaciones en las que el CDER debe valorar la posición de la sociedad frente a una pandemia sobrevenida o enfermedades terminales, como el virus A/H1N1, el SIDA o el cáncer, entre otros.

### **1. La solicitud de acceso a medicamentos experimentales**

El CDER posee potestades para autorizar, en situaciones excepcionales, el acceso extendido a un medicamento que se encuentre en fase de ensayos clínicos. El origen de ello se remonta a los años setenta, con el caso *United States v. Rutherford*, en el que la Corte Suprema negó a un grupo de pacientes, la posibilidad de obtener un fármaco experimental para el tratamiento del cáncer, en virtud que, de acuerdo con el FFDCA, resultaba necesario demostrar suficientemente la eficacia y seguridad de los

productos<sup>302</sup>. No obstante a partir de 1997, a través del *Food and Drug Administration Modernization Act*, se estableció la posibilidad de solicitar el acceso a medicamentos experimentales destinados al tratamiento de enfermedades graves o que atenten contra la vida<sup>303</sup>.

Tanto los laboratorios como los pacientes pueden presentar ante el CDER esta solicitud. A continuación, señalaremos en qué consiste cada una:

A. Los pacientes están legitimados para solicitar el acceso a un medicamento experimental, siempre que, actuando a través de un científico autorizado de acuerdo con las leyes, pueda determinarse: (i) que no haya una alternativa terapéutica más satisfactoria en el mercado; (ii) los riesgos asociados al medicamento experimental no sean mayores a los efectos producidos por la enfermedad; (iii) existan suficientes evidencias sobre la seguridad y eficacia del fármaco; (iv) el suministro del medicamento no interfiera con el desarrollo de los estudios clínicos; y (v) que se haya elaborado un protocolo<sup>304</sup> para el uso adecuado del medicamento experimental<sup>305</sup>.

---

<sup>302</sup> 442 U.S. 544 (1979). Véase también ABOOD, R.: *Ob. Cit.*, p. 81 y ss.; y VALE, Judy: "Expanding expanded access: How the Food and Drug Administration can achieve better access to experimental drugs for seriously ill patients", en *The Georgetown Law Journal*, Volumen 96, Georgetown University Law Center, Washington, D.C., 2007-2008, p. 2149.

<sup>303</sup> FFDCA § 561.

<sup>304</sup> 21 C.F.R. § 312.320.

<sup>305</sup> FFDCA § 561(b); y 21 C.F.R. § 312.310.

B. Los laboratorios podrán solicitar el acceso extendido de un medicamento experimental a determinados pacientes, cuando pueda precisarse: (i) que el medicamento experimental se encuentra destinado al tratamiento de enfermedades graves o que amenacen la vida; (ii) no haya una alternativa terapéutica comparable o más satisfactoria en el mercado; (iii) el laboratorio patrocinante de los estudios clínicos tenga la intención de realizar los trámites para obtener una autorización de comercialización destinada al mismo tratamiento; (iv) que el suministro del medicamento no interfiera con el desarrollo de los ensayos clínicos; (v) que existan evidencias suficientes sobre la eficacia y seguridad del fármaco; y (vi) en caso de situaciones inminentes relativas a enfermedades que amenacen la vida, deberán existir bases suficientes para concluir que el medicamento es eficaz y seguro<sup>306</sup>.

La FDA había restringido la aprobación de estas solicitudes a las investigaciones clínicas en fase III. Sin embargo, en 2006, la Corte de Apelaciones del Distrito de Columbia, reconoció el derecho de los pacientes afectados de enfermedades que amenazan la vida, a acceder a medicamentos experimentales en fases previas<sup>307</sup>. Así, el 11 de diciembre de 2006, sin hacer mención a la anterior Sentencia, la FDA anunció una propuesta de regulación para adquirir, incluso en fase I, los productos

---

<sup>306</sup> FFDCA § 561(c); y 21 C.F.R. § 312.305.

<sup>307</sup> *Abigail Alliance for Better Access to Development Drugs and Washington Legal Foundation v. Eschenbach*, 445 F.3d 470 (2006); y *OKIE, S.: Ob. Cit.*, p. 437 y ss.

experimentales de este tipo de enfermedades, siempre que no exista otra alternativa terapéutica en el mercado<sup>308</sup>. Como puede apreciarse, la evaluación y decisión de este tipo de solicitudes se encuentran vinculadas a elevados niveles de riesgo, pues se trata de productos sobre los que, normalmente, no existen suficientes pruebas de eficacia y seguridad, tomando en cuenta que la incertidumbre científica presente en los estudios clínicos se va develando gradualmente, en atención a la fase en la que se encuentren los ensayos clínicos: I, II ó III. En este sentido, sobre este tipo de autorizaciones deben adoptarse rigurosas técnicas de farmacovigilancia que permitan conocer cualquier efecto adverso sobrevenido sobre la salud de los pacientes.

## **2. La solicitud de calificación de un medicamento como “producto de vía expedita”**

De acuerdo con el FFDCA, los laboratorios podrán solicitar que sus medicamentos sean calificados como “productos de vía expedita”, cuando demuestren que éstos buscan tratar enfermedades graves o que amenacen la vida, siempre que no existan tratamientos en el mercado para enfrentar dichos padecimientos<sup>309</sup>. Tal calificación

---

<sup>308</sup> *FDA News Release: FDA Proposes Rules Overhaul to Expand Availability of Experimental Drugs. The Agency Also Clarifies Permissible Charges to Patients*, P06-194, 11 de diciembre de 2006, en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108798.htm>, (última entrada 15 de febrero de 2011).

<sup>309</sup> FFDCA § 506(a)(1).

permite que los fármacos sean evaluados y, posteriormente, autorizados con mayor celeridad y prioridad.

Esta técnica sólo opera para las solicitudes de autorización de ensayos clínicos, de manera que el medicamento quede afectado como “producto de vía expedita” hasta la concesión de su autorización de comercialización<sup>310</sup>. Así, una vez presentada esta solicitud, el CDER debe evaluar las pruebas consignadas y decidir dentro de un lapso de sesenta días sobre la calificación de vía expedita<sup>311</sup>. A continuación se analizarán (i) las pruebas que deben presentar los laboratorios; (ii) la decisión de calificación de un medicamento como “producto de vía expedita”; y (iii) las modalidades de revisión expedita que puede adoptar el CDER.

### 2.1. *Elementos probatorios*

Para que un medicamento sea calificado como producto de “vía expedita”, es necesario que los laboratorios demuestren, adicionalmente a las pruebas exigidas por el FFDCA en la autorización estándar<sup>312</sup>, que el fármaco se encuentra dirigido a tratar enfermedades graves o que amenacen la vida; y que no existan

---

<sup>310</sup> FFDCA § 506(a)(2).

<sup>311</sup> FFDCA § 506(a)(3).

<sup>312</sup> Nos referimos aquí a las pruebas exigidas en los procedimientos de autorización de ensayos clínicos, tema analizado en el apartado tercero de este Capítulo.

alternativas terapéuticas más eficaces en el mercado. Seguidamente analizaremos en qué consisten este tipo de pruebas, así como las dificultades inherentes a las circunstancias que pretenden demostrar.

### 2.1.1. *Enfermedades graves o que amenacen la vida*

El Código de Reglamentos Federales señala que las enfermedades graves o que amenacen la vida son las que entrañan una elevada probabilidad de muerte o, bien, aquellas que, durante los estudios clínicos, arrojen resultados potencialmente fatales, cuando el objetivo esperado de tales investigaciones sea la supervivencia de los pacientes<sup>313</sup>. En todo caso, estas enfermedades deben ser evaluadas en el caso concreto, tomando en cuenta factores como su desarrollo y, sobre todo, la probabilidad de que, en caso de no ser tratada, empeore progresivamente la salud de los pacientes. Entre este tipo de padecimientos se encuentran el SIDA, el Alzheimer, las deficiencias cardíacas, el cáncer, la artritis, la diabetes, la depresión, la psicosis, entre otras<sup>314</sup>.

Tal referencia es de carácter ejemplificativo, de manera que la intención de la FDA es orientar a los laboratorios sobre el tipo de información técnica que deben presentar. En efecto, los fármacos destinados a tratar las

---

<sup>313</sup> 21 C.F.R. §§ 312.81 y 312.300.

<sup>314</sup> *Guidance for Industry. Fast track drugs. Development programs — Designation, development, and application review*, Food and Drug Administration, enero, 2006, p. 4.

enfermedades descritas por la FDA, tienen como característica común un elevado margen de incertidumbre científica. Por tanto, la cuestión no es sólo que la enfermedad amenace la vida, sino la posición de vulnerabilidad en la que se encuentra la sociedad frente al padecimiento.

2.1.2. *Inexistencia de tratamientos terapéuticos para las enfermedades graves o que amenacen la vida*

Se considera que un medicamento cumple con este requisito cuando no exista en el mercado otro producto con sus mismos fines terapéuticos. Asimismo, también se entiende que un fármaco cumple con este requerimiento, en caso de que genere efectos terapéuticos más ventajosos a los productos existentes o cuando sólo haya un tratamiento disponible en el mercado<sup>315</sup>. La FDA señala que, en general, resulta conveniente autorizar más de un tratamiento para una enfermedad grave o que amenace la vida, pues, de este modo, puede enfrentarse, desde distintos métodos terapéuticos, la elevada incertidumbre científica que suele existir en el tratamiento de este tipo de padecimientos<sup>316</sup>. Así, por ejemplo, dependiendo de la

---

<sup>315</sup> *Guidance for Industry. Fast track drugs. Development programs — Designation, development, and application review*, Food and Drug Administration, enero, 2006, p. 5; y CZABAN, J. y LEVITT, G.: *Ob. Cit.*, p. 345.

<sup>316</sup> *Guidance for Industry. Fast track drugs. Development programs — Designation, development, and application review*, Food and Drug Administration, enero, 2006, p. 7.

progresión de la enfermedad, existen fármacos más eficaces en prevenir el desarrollo de un virus, así como otros en tratar un estado avanzado del mismo.

2.2. *La decisión de calificación de un medicamento como “producto de vía expedita”*

La calificación de un medicamento como “producto de vía expedita” es un acto de mero trámite, no siempre posible de fundamentar por medio de pruebas sustanciales. En efecto, al momento de presentar la solicitud de autorización de ensayos clínicos, existe una elevada incertidumbre científica en torno a los efectos que los medicamentos experimentales producirán. En otras palabras, las pruebas aportadas por los laboratorios en sus solicitudes, no garantizan que el producto cumplirá plenamente con los requerimientos exigidos por el FFDCA. Por ello, el CDER debe adoptar estas calificaciones con base, fundamentalmente, a pronósticos y predicciones, tomando en cuenta la posibilidad de que, bien durante la ejecución de los ensayos clínicos, con posterioridad a éstos o, incluso, con ocasión a la comercialización del medicamento, pueda evidenciarse que el fármaco no es suficientemente eficaz y seguro para tratar una enfermedad grave o que amenace la vida.

En atención a tales circunstancias, una vez que un medicamento es calificado como “producto de vía expedita” en la fase de estudios clínicos, se produce un constante flujo de información entre el CDER y el laboratorio correspondiente, con el objeto de verificar

durante el procedimiento si éste continúa cumpliendo con los requerimientos que justifican tal calificación. La FDA ha establecido, así, por medio de normas de *soft law*, la realización de reuniones periódicas e intercambio de correspondencia escrita con los laboratorios. Estos últimos deberán reunirse con el CDER antes de presentar la solicitud de autorización de ensayos clínicos, al finalizar las fases I y II de tales estudios, así como antes de presentar la solicitud de autorización de comercialización<sup>317</sup>.

Asimismo, paralelamente, el laboratorio presentará informes escritos al CDER sobre cualquier cuestión requerida en relación al medicamento, el desarrollo de las investigaciones clínicas, los objetivos que se esperan alcanzar durante su ejecución, y las evidencias que justifiquen que el fármaco continúa gozando de la calificación de “producto de vía expedita”<sup>318</sup>. Si bien el flujo de información es un elemento que caracteriza a los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos, esta modalidad de revisión expedita de los fármacos, acentúa la relación que debe existir entre el CDER y un laboratorio.

---

<sup>317</sup> *Manual of Policies and Procedures* 6020.3, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 16 de Julio de 2007.

<sup>318</sup> *Ibid.*

### 2.3. *Las modalidades de revisión expedita*

Cuando un producto de vía expedita ha culminado la fase de ensayos clínicos, el CDER debe evaluar la cualidad de las pruebas que acompañen a la solicitud de autorización de comercialización. Así, dependiendo de los resultados de las investigaciones clínicas, el CDER podrá aplicar dos sistemas expeditos de revisión de las solicitudes: la revisión prioritaria o la autorización acelerada.

#### 2.3.1. *La revisión prioritaria*

La revisión prioritaria opera en las solicitudes de autorización de comercialización que demuestren la eficacia y seguridad de un medicamento (i) para el tratamiento de una enfermedad sobre la que no existe alternativa terapéutica en el mercado; o (ii) que represente una mejora significativa del balance riesgo-beneficio en comparación con los fármacos previamente autorizados. El elemento fundamental para realizar este tipo de revisión, lo constituye la existencia de pruebas determinantes derivadas de los resultados de los ensayos clínicos o de otra información científica relevante. Así, una vez que se presenta ante el CDER la solicitud de autorización de comercialización, éste deberá decidir sobre el carácter prioritario dentro de los sesenta días siguientes. En caso de pronunciarse favorablemente, el CDER realizará, dentro de

un lapso discrecional, la evaluación científica y la adopción de la decisión de autorización de forma expedita<sup>319</sup>.

La FDA señala que este tipo de revisión debe llevarse a cabo mediante consideraciones técnicas, por lo que no exige valoraciones sociales y económicas de ningún tipo<sup>320</sup>. Sin embargo, consideramos que no es posible sustraerse de tal tipo de apreciaciones en todos los casos. Normalmente, en situaciones donde exista amplia incertidumbre científica, resulta necesario atender a criterios distintos de los técnicos, es decir, apreciaciones sociales y económicas que contribuyan a determinar si un medicamento debe ser introducido en el mercado. Se trata, por ejemplo, de casos como el del virus A/H1N1, que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), alcanzó el grado de “pandemia” en fase 6<sup>321</sup>. La sociedad requería con urgencia de la autorización de un medicamento que contrarrestase los efectos del virus. Existía, no obstante,

---

<sup>319</sup> FFDCa § 506-1(c); y *Manual of Policies and Procedures* 6020.3, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 16 de Julio de 2007.

<sup>320</sup> *Manual of Policies and Procedures* 6020.3, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 16 de Julio de 2007.

<sup>321</sup> Véase la definición de pandemia, en sus distintas fases, de la Organización mundial de la Salud, en: <http://www.who.int/csr/disease/avianinfluenza/phase/es/>, (última entrada 25 de marzo de 2011). Asimismo, véase también la Declaración de la Directora General de la OMS del 11 de junio de 2009, en la cual anuncia que el nivel de alerta de la gripe se eleva de la fase 5 a la 6, en: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1pandemicphase6\\_20090611/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1pandemicphase6_20090611/es/index.html), (última entrada 25 de marzo de 2011).

una amplia incertidumbre científica<sup>322</sup>, por lo que el CDER autorizó la comercialización de varios medicamentos mediante decisiones en las que la emergencia social representó un papel fundamental sobre las apreciaciones técnicas<sup>323</sup>. Es posible que, en circunstancias normales, el CDER hubiese retrasado la autorización de tales fármacos. Sin embargo, la realidad social exigía que se tratara el caso con inmediatez, en atención a criterios diferentes a los técnicos. Este tipo de circunstancias permiten perfilar cuáles son los riesgos que la sociedad se encuentra dispuesta a asumir en un caso concreto, determinables mediante criterios de experiencia, de percepción de los intereses sociales o de la gravedad de la enfermedad que el medicamento pretenda tratar.

### 2.3.2. Autorización acelerada

La autorización acelerada procede cuando, en una solicitud de autorización de comercialización se demuestra mediante objetivos clínicos subrogados relevantes, que un medicamento cumple con los elementos de eficacia y

---

<sup>322</sup> Declaración de la Directora General de la OMS del 24 de abril de 2009 donde manifiesta la incertidumbre científica en torno a la gripe A/H1N1: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_20090425/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090425/es/index.html), (última entrada 25 de marzo de 2011).

<sup>323</sup> El CDER autorizó mediante revisión prioritaria, la comercialización de los medicamentos Tamiflu, Relenza, Symmetrel y Flumadine para el tratamiento del virus A/H1N1. Véanse las autorizaciones de estos productos en el registro federal de medicamentos: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>, (última entrada 25 de marzo de 2011).

seguridad para tratar una enfermedad grave o que amenace la vida. Los “objetivos clínicos subrogados” son los signos físicos o de laboratorio detectados en los ensayos clínicos, utilizados como sustituto del parámetro clínicamente significativo esperado para determinar el efecto de un tratamiento<sup>324</sup>.

A fin de aclarar las consideraciones técnicas en torno al concepto de “objetivos clínicos subrogados”, puede apreciarse el siguiente ejemplo sobre casos de ensayos clínicos destinados a enfermedades cardíacas. En los resultados de tales estudios, puede evidenciarse que el incremento de colesterol en el organismo aumenta la posibilidad de deficiencias cardíacas. Sin embargo, dicha relación no es constante. Se producen, así, casos de pacientes con elevados niveles de colesterol que no presentan insuficiencias cardíacas, mientras que otros pacientes con niveles adecuados sí poseen tales deficiencias. Pues bien, el parámetro clínico significativo de tal estudio, sería entonces aquel que permite evitar las muertes causadas por este tipo de enfermedad. Mientras que el objetivo clínico subrogado lo constituiría el tratamiento del colesterol, es decir, uno de los factores del riesgo cardíaco. Por tanto, la solicitud de autorización de

---

<sup>324</sup> *Guidance for Industry. Fast track drugs. Development programs — Designation, development, and application review*, Food and Drug Administration, enero, 2006, p. 15.

comercialización de un medicamento de esta clase terapéutica, podría contener pruebas de la eficacia y seguridad del fármaco para tratar el colesterol (objetivo clínico subrogado), aun cuando ese no haya sido el objetivo significativo de los estudios clínicos<sup>325</sup>.

De acuerdo con el FFDCA y el Código de Reglamentos Federales, debe existir evidencia sustancial que permita predecir que el objetivo clínico subrogado producirá beneficios razonables en el tratamiento de una enfermedad grave o que amenace la vida. No obstante, debido a la incertidumbre científica vinculada a tales evidencias, la autorización de estos fármacos debe estar siempre sujeta al cumplimiento de obligaciones post-

---

<sup>325</sup> CHOW, S. y LIU, J.: *Ob. Cit.*, p. [ ]; y COHN, Jay N.: "Introduction to Surrogate Markers", en *Circulation. Journal of the American Heart Association*, Volumen 109, American Heart Association, Dallas, 29 de junio de 2004, p. 20 y ss.; FLEMING, Thomas R. y DEMETS, David L.: "Surrogate end points in clinical trials: Are we being misled?", en *Annals of Internal Medicine*, Volumen 125, American College of Physicians, Filadelfia, 1 de octubre de 1996, p. 605 y ss.; PSATY, Bruce M., WEISS, Noel S., FURBERG, Curt D., KOEPESELL, Thomas D., SISCOVICK, David S., ROSENDAAL, Frits R., SMITH, Nicholas L., HECKBERT, Susan R., KAPLAN, Robert C., LIN, Danyu, FLEMING, Thomas R. y WAGNER, Edward H.: "Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease", en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 282, American Medical Association, Chicago, 25 de agosto de 1999, p. 786 y ss.

autorización<sup>326</sup>. Asimismo, podrá restringirse la distribución de estos productos a determinadas instituciones o científicos con entrenamiento especial y experiencia o, bien, condicionarse al cumplimiento de determinados procedimientos médicos<sup>327</sup>.

El CDER podrá revocar la autorización de este tipo de medicamentos de forma expedita, siempre que: (i) no se lleven a cabo los estudios post-autorización requeridos; (ii) tales estudios no permitan verificar el beneficio terapéutico del producto; (iii) se incumplan las obligaciones de distribución restringida; (iv) la información promocional del medicamento sea falsa o engañosa; o (v) se tenga conocimiento de cualquier otra evidencia que demuestre que el examen riesgo-beneficio es negativo<sup>328</sup>.

Puede concluirse que, entre los diversos tipos de revisión de las solicitudes de autorización de comercialización: estándar, prioritaria y acelerada, esta última es la que se encuentra vinculada a mayores niveles de riesgo. En efecto, diversos científicos señalan que los objetivos clínicos subrogados obedecen a evaluaciones incompletas e inadecuadas, pues constituyen hipótesis de

---

<sup>326</sup> FFDCa § 506(b); 21 C.F.R. § 314.550; y *Guidance for Industry. Accelerated approval products — Submission of promotional materials*, Food and Drug Administration, 9 de marzo de 1999.

<sup>327</sup> 21 C.F.R. § 314.520.

<sup>328</sup> FFDCa § 506(b)(3); y 21 C.F.R. § 314.530.

los beneficios a la salud que podría generar un medicamento<sup>329</sup>.

---

<sup>329</sup> FLEMING, T. y DEMETS, D.: *Ob. Cit.*, p. 605 y ss.; PSATY, B., WEISS, N., FURBERG, C., KOEPESELL, T., SISCOVICK, D., ROSENDAAL, F., SMITH, N., HECKBERT, S., KAPLAN, R., LIN, D., FLEMING, T. y WAGNER, E.: *Ob. Cit.*, p. 786 y ss; LIPICKY, Raymond J., y PACKER, Milton: "Role of Surrogate End Points in the Evaluation of Drugs for Heart Failure", en *Journal of the American College of Cardiology*, Volumen 22, Suplemento 1, Elsevier, Nueva York, octubre, 1993, p. 179A y ss; y SOBEL, Burton E. y FURBERG, Curt D.: "Surrogates, Semantics, and Sensible Public Policy", en *Circulation. Journal of the American Heart Association*, Volumen 95, American Heart Association, Dallas, 18 de marzo de 1997, p. 1661 y ss.



## **Capítulo II**

### **El régimen de autorización de nuevos medicamentos en la Unión Europea**

El régimen de autorización de nuevos medicamentos en la Unión Europea ha ido diseñándose al paso de la configuración del sistema comunitario, así como adaptándose a los progresos científicos y tecnológicos. Desde 1965, con la primera Directiva en materia farmacéutica dictada por el entonces Consejo Económico Europeo, la regulación de los fármacos se ha trazado, al menos, dos objetivos: armonizar los criterios de autorización entre las autoridades competentes de los Estados miembros; y colocar medicamentos en el mercado con adecuados niveles de eficacia, seguridad y calidad. El primer objetivo se encuentra, en parte, satisfecho, con la creación del procedimiento centralizado, en el que la Comisión Europea posee la potestad de adoptar decisiones de autorización vinculantes sobre las solicitudes relativas a

fármacos innovadores. Sobre el segundo objetivo, en cambio, existen circunstancias que impiden identificar y valorar adecuadamente las condiciones de eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. En efecto, la aplicación de las nuevas tecnologías en el proceso de invención y desarrollo de los productos farmacéuticos, ha causado que éstos se encuentren asociados a riesgos e incertidumbres que limitan la apreciación de sus efectos. El objeto del presente Capítulo es analizar, en tales circunstancias, las funciones y técnicas ejercidas para determinar la eficacia, seguridad y calidad de los fármacos y adoptar la posterior decisión de autorización de comercialización.

Nos concentraremos, para ello, en la regulación de las nuevas entidades químicas a través del procedimiento centralizado, establecido en el Reglamento 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004. El Capítulo se divide, así, en cinco apartados: El primero se refiere a la configuración histórica del procedimiento centralizado, en el que se estudiará cómo fueron diseñadas las actuales técnicas de regulación de los medicamentos. El segundo versa sobre la organización y competencias de la Agencia Europea del Medicamento y la Comisión Europea, organismos encargados de la admisión, evaluación científica y decisión de las solicitudes de autorización de medicamentos en el procedimiento centralizado. En el tercer apartado es desarrollado el procedimiento de autorización de ensayos clínicos, mediante el cual se evalúan las principales pruebas técnicas realizadas por los laboratorios para

demostrar la eficacia y seguridad de los medicamentos. El cuarto apartado se refiere al procedimiento centralizado, examinándose, específicamente, la actividad de evaluación científica y decisión de autorización de los fármacos. En el quinto apartado son estudiadas las solicitudes especiales de autorización de medicamentos, relativas a las autorizaciones condicionales; vinculadas a circunstancias excepcionales; y aceleradas.

## **I. CONFIGURACIÓN HISTÓRICA DEL PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO DE AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS**

El objeto del siguiente análisis histórico es analizar cómo se han ido diseñando las técnicas para determinar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos en el procedimiento centralizado. Como se verá a continuación, más que obedecer a experiencias de fármacos que hayan causado graves efectos adversos a la sociedad, la construcción de la legislación farmacéutica comunitaria se refiere a tres factores: la evolución del proceso de integración europeo; la convergencia administrativa que ésta ha provocado; y los avances tecnológicos introducidos en la sociedad<sup>1</sup>.

De acuerdo con las anteriores consideraciones, la evolución de la regulación de los medicamentos en la

---

<sup>1</sup> Sobre la convergencia administrativa en la Unión Europea, véase CHITI, Mario: *Derecho Administrativo Europeo*, Civitas, Madrid, 2002, p. 167 y ss.

Unión Europea puede dividirse en tres etapas: La primera está comprendida por las Directivas 65/65/CEE, 75/319/CEE, 75/320/CEE y 87/22/CEE, y se refiere a la armonización de los criterios de autorización mediante la creación del procedimiento de mutuo reconocimiento y el Comité de Especialidades Farmacéuticas. La segunda etapa versa sobre la Directiva 93/39/CEE, el Reglamento 2309/1993 y la Comunicación sobre el Recurso al Principio de Precaución, y trata sobre el procedimiento centralizado y el surgimiento de los riesgos graves sobrevenidos. Por último, la tercera etapa está comprendida por la Directiva 2001/20/CE y el Reglamento 726/2004, y se refiere a las actuales funciones y técnicas ejercidas en la regulación de los ensayos clínicos y en el procedimiento centralizado, con el objeto de identificar, valorar, comprender y gestionar los riesgos e incertidumbres generadas por la aplicación de nuevas tecnologías en la invención y desarrollo de fármacos<sup>2</sup>.

### **1. Primera etapa de regulación: Los primeros intentos de armonización de los criterios de autorización.**

En una primera etapa, abarcada por un período de casi treinta años, la Unión Europea fue diseñando

---

<sup>2</sup> Véase el resumen de la evolución de la normativa comunitaria en materia farmacéutica, en KINGHAM, Richard F., BOGAERT, Peter, EDDY, Pamela S.: "The new European Medicines Agency", en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 49, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 1994, p. 301 y ss.

mecanismos que permitieran unificar la normativa farmacéutica y las decisiones de autorización de nuevos medicamentos en los distintos Estados miembros. Siempre desde una perspectiva preventiva de los riesgos asociados a los fármacos, las Directivas 65/65/CEE, 75/319/CEE, 75/320/CEE y 87/22/CEE se caracterizaron por manifestar los siguientes cambios en el ámbito comunitario: Primero, se precisaron las pruebas técnicas que debían acompañar a las solicitudes de autorización de comercialización en los procedimientos administrativos nacionales. En segundo lugar, se creó un comité técnico comunitario, encargado de emitir dictámenes preceptivos y no vinculantes sobre las decisiones de autorización divergentes adoptadas por las autoridades competentes de los Estados miembros. Y, posteriormente, se promovió la unificación de los criterios de evaluación científica sobre la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos, estableciéndose un procedimiento comunitario de mutuo reconocimiento.

A través de estas tres regulaciones, consecuencia del proceso de integración comunitaria reflejado en el Tratado de Roma y el Acta Única Europea, se fue acentuando la uniformidad de la legislación farmacéutica, así como evidenciando la necesidad de implementar una única decisión de autorización vinculante para todos los Estados miembros.

1.1. *El procedimiento de mutuo reconocimiento y el Comité de Especialidades Farmacéuticas*

La Directiva 65/65/CEE del Consejo, del 26 de enero de 1965, estableció por primera vez un conjunto de normas relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros de la, entonces, Comunidad Económica Europea, en materia de medicamentos. Se trataba de una normativa preventiva, en la que se exigía la presentación de documentación técnica que demostrara la eficacia, seguridad y calidad de los fármacos: composición cualitativa y cuantitativa de los componentes; descripción del modo de preparación; indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y efectos secundarios; posología, modo y vía de administración<sup>3</sup>. Asimismo, la Directiva establecía un conjunto de normas relativas al etiquetado de los productos, precisando la información que éste debía contener sobre sus características y efectos<sup>4</sup>.

Años más tarde, en seguimiento de tal política preventiva, el Consejo dictó las Directivas 75/319/CEE y 87/21/CEE, del 20 de mayo de 1975 y 22 de diciembre de 1986, respectivamente, mediante las cuales se requirió a los laboratorios la presentación de los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos, así como la obligación de implementar controles post-autorización sobre el modo de

---

<sup>3</sup> Artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE.

<sup>4</sup> Artículos 13 y ss. de la Directiva 65/65/CEE.

fabricación<sup>5</sup>. Elementos éstos de fundamental importancia para determinar, valorar, prevenir y controlar los riesgos asociados a los fármacos.

No obstante, el principal aporte al régimen comunitario de autorización de medicamentos, fue realizado por las Directivas 75/319/CEE y 75/320/CEE con la creación del procedimiento de mutuo reconocimiento y el Comité de Especialidades Farmacéuticas. El procedimiento se iniciaba con la presentación de una solicitud de autorización de comercialización concedida previamente por un Estado miembro, con la finalidad de que fuera reconocida en al menos otros dos de ellos. El Comité, organismo adscrito a la Comisión Europea y compuesto por expertos de los Estados miembros, se encargaba de coordinar la recepción de las solicitudes y fijar el comienzo de su evaluación, aun cuando las respectivas autoridades nacionales competentes eran quienes adoptaban, con independencia de criterio, las decisiones de autorización. Sólo en caso de ser ésta denegada, el Comité de Especialidades Farmacéuticas elaboraba un dictamen no vinculante, estableciendo su opinión sobre la oposición a la autorización<sup>6</sup>.

---

<sup>5</sup> Véanse los artículos 21 y ss. de la Directiva 75/319/CEE; y artículo 1 de la Directiva 87/21/CEE.

<sup>6</sup> Artículos 9 y ss. de la Directiva 75/319/CEE. Véase también THOMPSON, Rhodri: *The single market for pharmaceuticals*, Butterworths, Londres, 1994, p. 77.

## 1.2. *La unificación de los criterios de evaluación científica*

Las Directivas 65/65/CEE, 75/319/CEE y 75/320/CEE representaron los primeros intentos relevantes para armonizar la normativa farmacéutica y las autorizaciones en la Comunidad<sup>7</sup>. No obstante, a medida que se desarrollaba la integración europea en el marco del Tratado de Roma y, posteriormente, con el Acta Única Europea, se hacía necesario que el Comité de Especialidades Farmacéuticas gozara de mayores potestades, con la finalidad de garantizar la uniformidad de las autorizaciones de comercialización emitidas por las autoridades competentes de los Estados miembros.

En efecto, la complejidad vinculada a la apreciación de los elementos técnicos de los fármacos, causaba que las administraciones nacionales no adoptaran decisiones uniformes, realizándose apreciaciones distintas sobre la conveniencia de las autorizaciones<sup>8</sup>. El Consejo Europeo dictó, por ello, la Directiva 87/22/CEE de 22 de diciembre de 1986, concediéndole potestades al Comité de Especialidades Farmacéuticas para emitir dictámenes preceptivos y no vinculantes sobre la evaluación de la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos<sup>9</sup>. Así,

---

<sup>7</sup> En este sentido, HERVEY, Tamara y MCHALE, Jean: *Health Law and the European Union*, Cambridge University Press, Cambridge, 2004, p. 285 y ss.

<sup>8</sup> GARATTINI, Silvio y BERTELE', Vittorio: "Adjusting Europe's drug regulation to public health needs", en *The Lancet*, Volumen 358, Elsevier, Londres, 7 de julio de 2001, p. 65.

<sup>9</sup> Artículo 2 de la Directiva 87/22/CEE.

aun cuando las decisiones continuaban siendo adoptadas por las autoridades nacionales competentes, se promovió la uniformidad de criterio sobre los elementos técnicos de los fármacos, modificándose la eventual participación que antes poseía el Comité en el procedimiento de mutuo reconocimiento<sup>10</sup>.

## **2. Segunda etapa de regulación: Las decisiones de autorización vinculantes para los Estados miembros y la regulación de los efectos adversos sobrevenidos**

La segunda etapa de regulación comenzó a desarrollarse en la década de los noventa. Este período se caracterizó por la creación de procedimientos administrativos en los que se emiten decisiones vinculantes para todos los Estados miembros, por medio de la Directiva 93/39/CEE del Consejo, del 14 de junio de 1993, y el Reglamento 2309/1993 del Consejo, del 22 de julio de 1993. En efecto, la Directiva, por una parte, estableció un procedimiento dirigido por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (cuyo nombre fue modificado al de Comité de Medicamentos de Uso

---

<sup>10</sup> Las disposiciones establecidas en las Directivas 65/65/CEE, 75/319/CEE y 87/22/CEE se encuentran recogidas en el Código Comunitario sobre Medicamentos de uso Humano, contenido en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento y del Consejo, del 6 de noviembre de 2001. No obstante, el procedimiento de mutuo reconocimiento fue modificado a través de la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004.

Humano) y la Comisión Europea, en el que esta última posee la potestad de decidir sobre las diferencias existentes entre las autoridades nacionales competentes en materia de autorización de medicamentos. Por otra parte, el Reglamento 2309/1993 creó el procedimiento centralizado, dirigido por la, entonces, Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y la Comisión Europea, destinado a conceder una autorización de comercialización vinculante para todos los Estados miembros.

Asimismo, al margen de tales procedimientos, en la década de los noventa también se fue configurando el principio de precaución. Aun cuando su origen data de los años setenta y se trataba de una herramienta propia del ámbito jurídico ambiental, fue con ocasión a la gestión de los riesgos provocados por el caso de la encefalopatía espongiforme bovina, cuando el sistema comunitario observó la necesidad de diseñar mecanismos de protección que permitieran controlar o minimizar los riesgos asociados a las distintas actividades tecnológicas que operaban en la Comunidad. Influyendo tales circunstancias en el ejercicio de las potestades de evaluación científica y decisión de autorización de los medicamentos.

### 2.1. *El procedimiento arbitral y el procedimiento centralizado*

La Directiva 93/39/CEE estableció un sistema de conciliación y un procedimiento arbitral con el objeto de armonizar las decisiones divergentes relacionadas a (i) el

procedimiento de mutuo reconocimiento; (ii) las solicitudes de autorización presentadas ante varios Estados miembros sobre un fármaco que no haya sido antes comercializado; y (iii) cuando se encuentren en juego los intereses de la Comunidad y deba decidirse sobre la concesión, suspensión o revocación de la autorización de un producto comercializado en dos o más Estados miembros<sup>11</sup>.

De acuerdo con dicha normativa, cuyas normas se encuentran actualmente contenidas en la Directiva 2011/83/CE, tales casos deben resolverse, en primer lugar, mediante la concertación entre los Estados miembros. Se fija, para ello, un plazo de noventa días para resolver las diferencias existentes y adoptar una decisión uniforme. De no llegarse a un acuerdo, opera un procedimiento arbitral dirigido por el Comité de Medicamentos de Uso Humano y la Comisión Europea, que consiste en elaborar un dictamen técnico sobre el incumplimiento de los criterios de eficacia, seguridad y calidad; la necesidad de modificar el resumen de las características del producto; la concesión de la autorización sujeta a determinadas condiciones o, bien, su suspensión, modificación o revocación. El referido dictamen elaborado por el Comité, debe enviarse a la

---

<sup>11</sup> Actualmente, este procedimiento se encuentra recogido en los artículos 30 y ss. de la Directiva 2001/83/CE. Se introdujeron modificaciones a través de la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004.

Comisión Europea, con el fin de adoptarse una decisión definitiva y vinculante para los Estados miembros<sup>12</sup>.

Mediante el anterior procedimiento administrativo se promovió, por tanto, la resolución de las decisiones divergentes en materia de autorización de medicamentos. Sin embargo, con la intención de generar mayor eficiencia en la adopción de las decisiones de autorización y, en consecuencia, promover aún más la integración comunitaria en este sector, el Consejo Europeo dictó el Reglamento 2309/93. Sus principales aportes fueron, en primer lugar, el establecimiento de normas sobre autorización de productos farmacéuticos con forma de reglamento comunitario. Esta técnica legislativa permitió prever y unificar las potestades y obligaciones en esta materia, con aplicación directa y preferente en los Estados miembros. En segundo lugar, se creó la, entonces, Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, organismo comunitario con personalidad jurídica y potestades para evaluar y supervisar los medicamentos. Para ello, el Comité de Medicamentos de Uso Humano se adscribió a la Agencia, otorgándosele, así, mayor margen de acción e independencia en sus evaluaciones científicas<sup>13</sup>. Y, finalmente, el Reglamento 2309/93 estableció el procedimiento centralizado, en el que se adopta una única decisión comunitaria en materia de autorización de medicamentos innovadores.

---

<sup>12</sup> Artículo 3 de la Directiva 93/39/CEE.

<sup>13</sup> Artículos 49 y ss. del Reglamento 2309/1993.

## 2.2. *La regulación de los efectos adversos sobrevenidos y el principio de precaución*

El principio de precaución ha sido definido como un principio general del Derecho comunitario que exige adoptar medidas de protección para prevenir riesgos potenciales sobre la salud pública<sup>14</sup>. Constituyendo, así, una respuesta jurídica frente a las limitaciones de la ciencia para identificar los riesgos asociados a determinadas actividades tecnológicas. Originalmente, el principio de precaución se desarrolló como una herramienta de protección exclusiva del medio ambiente. La primera alusión expresa al principio de precaución fue realizada en Alemania, en la Ley Federal sobre las Emisiones del 15 de marzo de 1974, la cual preveía la aplicación de mecanismos de protección contra los efectos nocivos al medio ambiente. Luego fue acogido por la comunidad internacional, con ocasión a graves problemas como el calentamiento global, el deterioro de la capa de ozono y la lluvia ácida. Incorporándose, así, el principio de precaución a la Carta Mundial de la Naturaleza de 1982 y, diez años más tarde, a la Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo. La recepción del principio de precaución en la Unión Europea se debió, por tanto, a la preocupación global sobre la problemática

---

<sup>14</sup> STPI, caso: *Artogodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 26 de noviembre de 2002, asuntos T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 y T-141/00, apartado 184. Véanse también las SSTJCE, caso: *Reino Unido v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 5 de mayo de 1998, asunto C-180/96, apartados 100 y ss., y caso: *National Farmer's Union*, 5 de mayo de 1998, asunto C-157/96, apartados 64 y ss.

ambiental, recogándose en el Tratado de Maastricht de 1992<sup>15</sup>.

A pesar que, desde sus orígenes, el principio de precaución ha pertenecido al campo de acción del Derecho Ambiental y dentro de tal ámbito también fue consagrado en el Tratado de Maastricht, como señalamos inicialmente con su definición, la jurisprudencia comunitaria extendió esta concepción hacia la protección de la salud pública<sup>16</sup>. En efecto, con ocasión al caso de la encefalopatía espongiforme bovina, fueron dictadas las sentencias *Reino Unido/Comisión* y *National Farmer's Union* del 5 de marzo de 1998, en las que el Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas señaló, dentro del ámbito de aplicación del principio de precaución, que “las exigencias de la protección del medio ambiente deberán integrarse en la definición y en la realización de las demás políticas de la

---

<sup>15</sup> RUÍZ-JARABO COLOMER, Dámaso: “El desarrollo comunitario del principio de precaución”, en *El principio de precaución y su proyección en el Derecho administrativo español*, Consejo General del Poder Judicial, Madrid, p. 48 y ss.; CIERCO SEIRA, César: “El principio de precaución: reflexiones sobre su contenido y alcance en los derechos comunitario y español”, en *Revista de Administración Pública*, N° 163, enero-abril 2004, p. 82 y ss.; y CHRISTOFOROU, Theofanis: “The precautionary principle, risk assessment, and the comparative role of science in the European Community and the US legal systems”, en *Green Giants. Environmental policies of the United States and the European Union*, VIG, Norman J. y FAURE, Michael G. (Eds.), The MIT Press, Cambridge, 2004, p. 21 y ss.

<sup>16</sup> PARDO LEAL, Marta: “Peligros, riesgos y principio de precaución en la jurisprudencia comunitaria: las sentencias Pfizer Animal Health, S.A. y Alpharma Inc.”, en *Derecho de los Negocios*, Año 14, N° 151, abril, 2003, p. 4 y ss.; y CIERCO SEIRA, C., *Ob. cit.*, p. 85.

Comunidad”<sup>17</sup>. Promoviéndose la aplicación de dicho principio a otros sectores especiales<sup>18</sup>.

En atención a ello, el 1º de febrero de 2000, la Comisión Europea adoptó la Comunicación sobre el Recurso al Principio de Precaución, mediante la cual se organiza de forma sistematizada la evaluación, valoración, gestión y comunicación de los riesgos asociados a las actividades tecnológicas que se desarrollan en la Unión Europea, por ejemplo, en materia de organismos modificados genéticamente, energía, alimentos y fármacos<sup>19</sup>.

---

<sup>17</sup> SSTJCE, caso: *Reino Unido v. Comisión de las Comunidades Europeas*, apartado 100, y caso: *National Farmer's Union*, apartado 64.

<sup>18</sup> SSTPI, caso: *Pfizer Animal Health v. Consejo de la Unión Europea*, 11 de septiembre de 2002, asunto T-13/99, apartado 114; y caso: *Solvay Pharmaceuticals BV v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 21 de octubre de 2003, asunto T-392-02, apartado 121. En este sentido, también véase LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, Francisco B.: “Public health, environmental protection and trade restrictions: The precautionary principle as applied in EC law”, en *Wirtschaft und Gesellschaft im Staat der Gegenwart. Gedächtnisschrift für Peter J. Tettinger*, ENNUSCHAT, Jörg, GEERLINGS, Jörg, MANN, Thomas y PIELOW, Johann-Christian (Eds.), Carl Heymanns Verlag, Colonia, 2007, p. 731 y ss.

<sup>19</sup> Apartado 3 de la Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución, COM(2000) 1. Véase también, DOMÉNECH PASCUAL, Gabriel: *Derechos fundamentales y riesgos tecnológicos*, Centro de Estudios Políticos y Constitucionales, Madrid, 2006, p. 277 y ss.; y CHARNLEY, Gail y ROGERS, Michael D.: “Frameworks for risk assessment, uncertainty, and precaution”, en *The reality of precaution. Comparing risk regulation in the United States and Europe*, WIENER, Jonathan B., ROGERS, Michael D., HAMMITT, James K. y SAND, Peter H. (Eds.), RFF Press, Washington D.C., 2011, p. 365 y ss.

La aplicación del principio de precaución por parte de la Comisión Europea en el marco del procedimiento centralizado, será analizada en el cuarto apartado de este Capítulo. De momento, sólo nos interesa resaltar que el desarrollo normativo y jurisprudencial de dicho principio, ha influido en la configuración normativa del régimen de autorización de nuevos medicamentos, pues constituye una manifestación de la necesidad de regular los riesgos e incertidumbres científicas asociadas a actividades como la invención y desarrollo de fármacos. En la siguiente sección podrán apreciarse las funciones y técnicas administrativas que, en nuestro criterio, fueron diseñadas con ocasión al advenimiento de esta realidad.

### **3. Tercera etapa de regulación: La autorización de los ensayos clínicos y las nuevas funciones y técnicas ejercidas en el procedimiento centralizado**

En primer lugar, el Parlamento Europeo y el Consejo adoptaron la Directiva 2001/20/CE, de 4 de abril de 2001, relativa al procedimiento de autorización de ensayos clínicos. De tales investigaciones se extraen las principales pruebas sobre la eficacia y seguridad de los fármacos. No obstante, los estudios clínicos se encuentran asociados a amplios espacios de incertidumbre, siendo posible que, durante su ejecución, los productos experimentales generen efectos adversos no deseados sobre los pacientes. En este sentido, la Directiva 2001/20/CE promueve la participación de organismos multidisciplinarios en el

procedimiento de autorización, que buscan recabar datos y criterios dirigidos a determinar tanto los elementos técnicos de los productos, como la tolerabilidad social de los espacios de incertidumbre sobre los efectos de los medicamentos experimentales<sup>20</sup>.

Adicionalmente, el 31 de marzo de 2004, el Parlamento Europeo y el Consejo adoptaron el Reglamento 726/2004, mediante el cual se derogó el Reglamento 2309/93. Dicha normativa adaptó el procedimiento centralizado a las nuevas modalidades de riesgos e incertidumbres, estableciendo también mecanismos de cooperación en materia científica y social, orientados a promover el flujo de información sobre los efectos de los fármacos y la tolerabilidad de sus riesgos. La Agencia Europea del Medicamento y la Comisión, desempeñan, en este sentido, una función primordial por medio de sus potestades normativas y de auto-organización. Adoptando normas de *soft law* destinadas a optimizar las disposiciones legales habilitadoras, de acuerdo a la información técnica y los criterios especiales aplicados sobre los medicamentos. Por ejemplo, sobre la eficacia, seguridad y calidad, farmacodinámica, farmacocinética, bioestadística, farmacovigilancia y etiquetado. El procedimiento de autorización de ensayos clínicos y el procedimiento centralizado serán analizados exhaustivamente en los apartados segundo y cuarto de este Capítulo.

---

<sup>20</sup> El procedimiento de autorización de ensayos clínicos será tratado en el tercer apartado de este Capítulo.

## **II. ORGANIZACIÓN Y COMPETENCIAS DE LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO Y DE LA COMISIÓN EUROPEA EN EL PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO**

La Agencia Europea del Medicamento y la Comisión Europea son los organismos que dirigen el procedimiento centralizado establecido en el Reglamento 726/2004. Por una parte, la Agencia se encarga de admitir las solicitudes, realizar la evaluación científica y adoptar un dictamen técnico preceptivo y no vinculante sobre la conveniencia de autorizar los medicamentos. Seguidamente, la Comisión Europea posee la potestad de decidir sobre su entrada al mercado. Asimismo, tales funciones son ejercidas desde distintas perspectivas: la Agencia realiza exclusivamente apreciaciones técnicas de los productos, mientras que la Comisión efectúa, fundamentalmente, estimaciones políticas, sociales y económicas. La razón de esta división de potestades se debe, en primer lugar, a los diversos intereses que confluyen entre los Estados miembros de la Unión Europea, lo cual exige que las decisiones sean adoptadas por un organismo con legitimidad política, como lo es la Comisión Europea. Y, en segundo lugar, también resulta necesario introducir al procedimiento apreciaciones distintas a las técnicas, pues los medicamentos están asociados a diversos riesgos e incertidumbres científicas que impiden basar las decisiones exclusivamente en criterios científicos objetivos. A continuación podrán apreciarse las complejidades técnicas relacionadas con la evaluación científica de los

fármacos, así como la labor que debe realizar la Comisión para decidir sobre la introducción de un producto en el mercado.

## 1. La Agencia Europea del Medicamento

La Agencia Europea del Medicamento está compuesta por el Comité de Medicamentos de Uso Humano; el Comité de Medicamentos de Uso Veterinario; el Comité de Medicamentos Huérfanos; el Comité de Medicamentos a Base de Plantas; y el Comité Pediátrico<sup>21</sup>. En virtud que el objeto de este Capítulo es analizar la autorización de nuevos medicamentos mediante el procedimiento centralizado, nos concentraremos en estudiar únicamente la labor del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMUH), organismo encargado de (i) admitir las solicitudes; (ii) evaluar los fármacos; y (iii) emitir dictámenes técnicos no vinculantes relativos a la concesión, denegación, modificación, suspensión y revocación de las autorizaciones de comercialización<sup>22</sup>.

El CMUH se encuentra conformado por treinta y dos expertos, elegidos de acuerdo a su función y experiencia en la evaluación científica de medicamentos de uso humano. Veintisiete de ellos son nombrados por cada uno de los Estados miembros; mientras que los otros cinco son

---

<sup>21</sup> Véase el artículo 56 del Reglamento 726/2004.

<sup>22</sup> Artículos 6 y ss. del Reglamento 726/2004.

seleccionados por la Agencia Europea del Medicamento<sup>23</sup>. En el CMUH confluyen, por tanto, los intereses, tradiciones o prácticas médicas nacionales de sus miembros<sup>24</sup>. Cuestión que, en nuestro criterio, enriquece la labor del CMUH, pues si bien los medicamentos son comercializados en un mercado común europeo, los consumidores de cada Estado miembro pueden tener experiencias, fortalezas y vulnerabilidades particulares. No obstante, tales apreciaciones deben poseer un carácter exclusivamente técnico, concentrándose en la evaluación de la eficacia, seguridad y calidad de los productos, elementos que deben cumplir los medicamentos para ser autorizados y que serán estudiados en los apartados tercero y cuarto de este Capítulo.

Asimismo, el Reglamento 726/2004 le otorga personalidad jurídica a la Agencia Europea del Medicamento, reconociendo su capacidad normativa y de auto-organización<sup>25</sup>. En este sentido, la Agencia puede constituir grupos de trabajo permanentes y temporales, así como grupos de asesoría científica que emitan recomendaciones sobre los distintos aspectos técnicos

---

<sup>23</sup> Artículo 61 del Reglamento 726/2004; y *Committee for Medicinal Products for Human Use. Rules of Procedure*, EMEA/MB/87146/2007, Agencia Europea del Medicamento, 19 de marzo de 2007.

<sup>24</sup> En este sentido, ABRAHAM, John y LEWIS, Graham: "Europeanization of medicines regulation", en *Regulation of the pharmaceutical industry*, ABRAHAM, J. y LAWTON SMITH, Helen (Eds.), Palgrave, Hampshire, 2003, p. 50; y PERMANAND, Govin: *EU pharmaceutical regulation*, Manchester University Press, Manchester, 2006, p. 138 y ss.

<sup>25</sup> Artículo 71 del Reglamento 726/2004.

particulares asociados a los fármacos<sup>26</sup>. En efecto, las complejidades e incertidumbres científicas vinculadas al proceso de invención y desarrollo de los medicamentos, requiere de un gran flujo de información en materias como, por ejemplo, las diferentes clases terapéuticas de los productos, el proceso de fabricación, los estudios farmacológicos y la farmacovigilancia, a fin de recabar la mayor cantidad de datos que permitan formar un criterio sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos. A continuación, se analizarán las funciones de cada uno de estos grupos de trabajo:

### 1.1. *Los Grupos de Trabajo*

Los grupos de trabajo se encargan de emitir recomendaciones técnicas al CMUH sobre la eficacia, seguridad y calidad de los fármacos. Se encuentran conformados por expertos seleccionados de una lista elaborada por los Estados miembros y la Agencia Europea del Medicamento. Tales expertos deben gozar de independencia, por lo que no pueden poseer ningún tipo de conflicto de intereses con la industria farmacéutica<sup>27</sup>. Los grupos de trabajo permanentes que se analizarán a continuación son: (i) Grupo de Trabajo sobre Seguridad; (ii) Grupo de Trabajo de Asesoría Científica; (iii) Grupo de Trabajo sobre Calidad; (iv) Grupo de Trabajo sobre las relaciones entre los Comités Científicos de la Agencia

---

<sup>26</sup> Artículo 56.2 del Reglamento 726/2004.

<sup>27</sup> *Abide*.

Europea del Medicamento y las Organizaciones de Pacientes y Consumidores; y (v) Grupo de Trabajo sobre Farmacovigilancia.

#### 1.1.1. *Grupo de Trabajo sobre Seguridad*

El Grupo de Trabajo sobre Seguridad emite recomendaciones sobre los aspectos no clínicos de los medicamentos objeto de las solicitudes de autorización. Este organismo debe evaluar, para ello, las pruebas toxicológicas y farmacológicas realizadas antes del inicio de los estudios clínicos, determinando su idoneidad para demostrar los efectos que generarán los productos<sup>28</sup>. Esta labor requiere de apreciaciones estadísticas y pronósticos, pues los estudios no clínicos de un medicamento se encuentran constituidos, principalmente, por las fases de selección y diseño de las moléculas, así como por los ensayos preclínicos en animales. Es decir, las primeras etapas del proceso de invención y desarrollo de fármacos. Seguidamente, describiremos en qué consisten tales fases con el fin de comprender la labor de este Grupo de Trabajo.

El descubrimiento de un fármaco comienza, en efecto, con la selección de las moléculas que puedan generar efectos terapéuticos (bioactividad). En primer lugar, se realiza sobre ellas un análisis computarizado denominado

---

<sup>28</sup> *Mandate, Objectives and rules of procedure for the CHMP Safety Working Party*, EMEA/CHMP/SWP/142030/2004, Agencia Europea del Medicamento, 1 de junio de 2006.

*High Troughput Screening* (HTS) para determinar su bioactividad. Esto permite identificar preliminarmente si éstas poseen efectos terapéuticos, ahorrando tiempo y dinero a los laboratorios y científicos, quienes de otro modo tendrían que analizar detalladamente cada una de ellas.

Una vez que se ha obtenido un grupo de moléculas bioactivas, éstas son sintetizadas con el objeto de optimizar sus posibles efectos terapéuticos, realizándose interacciones entre las estructuras de las moléculas y las de los virus o patologías que buscan tratarse. Gracias a los indescifrables avances alcanzados en biología molecular y química informática, actualmente es posible elaborar modelos computacionales de las estructuras de moléculas que idealmente podrían tratar una enfermedad. Así, una vez que es conocida la causa de un padecimiento, los científicos pueden elaborar los modelos que podrían atacarlo, diseñando moléculas con efectos terapéuticos precisos<sup>29</sup>. De tales análisis puede determinarse, por tanto,

---

<sup>29</sup> RAVIÑA RUBIRA, Enrique: *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*, Tomo II, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 2008, p. 534; RIEß, Günter y VOGEL, Wolfgang F.: "Strategies in drug discovery and evaluation", en *Drug Discovery and Evaluation*, VOGEL, H. Gerhard (Ed.), Springer, Heidelberg, 2002, p. 7; LAHANA, Roger: "How many leads from HTS?", en *Drug Discovery Today*, Volumen 4, Elsevier, Oxford, 10 de octubre de 1999, p. 447 y ss.; DREWS, Jürgen: "Drug discovery: a historical perspective", en *Science Magazine*, Volumen 287, American Association for the Advancement of Science, Nueva York, 17 de marzo de 2000, p. 1961; y WUNBERG, Tobias, HENDRIX, Martin, HILLISCH, Alexander, LOBELL, Mario, MEIER, Heinrich, SCHMECK, Carsten, WILD, Hanno y HINZEN, Berthold:

la disposición de las moléculas para tratar una enfermedad y predecirse, preliminarmente, las posibilidades de éxito o fracaso de un medicamento<sup>30</sup>.

Posteriormente, las sustancias activas obtenidas como resultado de los anteriores estudios, son sometidas a ensayos preclínicos en animales: primeros estudios *in vivo* realizados para verificar la seguridad de los fármacos. Las diferencias existentes entre los organismos animales y humanos, generan, sin embargo, muchas incertidumbres sobre los efectos de los medicamentos<sup>31</sup>, como, por ejemplo, cuando: (i) la toxicidad de los fármacos no es totalmente conocida y, por tanto, no pueden estimarse los riesgos potenciales que podrían producirse en humanos; (ii) la toxicidad de los medicamentos es conocida, pero se sospecha o determina que representará un riesgo inaceptable para la sociedad; o (iii) existe una imposibilidad de establecer con certeza los márgenes de aceptabilidad terapéutica entre animales y humanos<sup>32</sup>.

Las anteriores fases del proceso de invención y desarrollo de medicamentos, demuestran que la

---

“Improving the hit-to-lead process: data-driven assessment of drug-like and lead-like screening hits”, en *Drug Discovery Today*, Volumen 11, Elsevier, Oxford, febrero 2006, p. 175 y ss.

<sup>30</sup> LEE, Chi-Jen, LEE, Lucia H. y LU, Cheng-Hsiung: *Development and evaluation of drugs. From de laboratory through licensure to market*, CRC Press, Washington D.C., 2003, p. 31; RAVIÑA RUBIRA, E.: *Ob. cit.*, p. 530; DREWS, J.: *Ob. Cit.*, p. 1961; y RIEß, G. y VOGEL, W.: *Ob. Cit.*, p. 20 y ss.

<sup>31</sup> LEE, C., LEE, L. y LU, C.: *Ob. Cit.*, p. 32 y ss.

<sup>32</sup> *Ibidem*.

complejidad técnica asociada a la evaluación de las pruebas no clínicas, impide que los riesgos sean identificados con precisión. Es por ello que, el Grupo de Trabajo sobre Seguridad, debe realizar sus apreciaciones con atención a pronósticos y predicciones sobre los efectos que generarán los medicamentos y, confirmar en las fases subsiguientes de ensayos clínicos en humanos, los niveles de eficacia y seguridad de los medicamentos.

#### 1.1.2. *Grupo de Trabajo de Consultoría Técnica*

El Grupo de Trabajo de Consultoría Técnica se encarga de asesorar a los laboratorios en materia de calidad, seguridad pre-clínica y clínica, eficacia de los medicamentos y farmacovigilancia, con el objeto de optimizar su proceso de invención y desarrollo, reducir las incertidumbres existentes y evaluar las eventuales alternativas regulatorias<sup>33</sup>. Este Grupo de Trabajo se encarga, así, de promover el diálogo entre los laboratorios solicitantes y el CMUH, para recabar la información técnica más adecuada sobre los medicamentos.

A fin de realizar las referidas funciones de asesoría desde una perspectiva especializada, se han creado un conjunto de grupos de trabajo temporales que colaboran en la evaluación científica de las distintas clases

---

<sup>33</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure of the Scientific Advice Working Party*, EMEA/CHMP/SAWP/69686/04 Agencia Europea del Medicamento, 25 de junio de 2009.

terapéuticas de los medicamentos<sup>34</sup>. La apreciación de la eficacia, seguridad y calidad de los fármacos puede, en efecto, variar en atención a la clase terapéutica o los resultados de los estudios clínicos, debido al estado de los conocimientos científicos en una materia, las incertidumbres existentes y los distintos efectos asociados al tratamiento de un padecimiento.

Entre los grupos de trabajo temporales que contribuyen con la actividad realizada por el Grupo de Trabajo de Consultoría Técnica, se encuentran: (i) el Grupo de Trabajo Temporal sobre Cardiología; (ii) el Grupo de Trabajo Temporal sobre el Sistema Nervioso Central; (iii) el Grupo de Trabajo Temporal sobre Enfermedades Infecciosas; (iv) el Grupo de Trabajo Temporal sobre Oncología; (v) el Grupo de Trabajo Temporal sobre Reumatología-Inmunología; (vi) el Grupo de Trabajo Temporal sobre Vacunas; (vii) el Grupo de Trabajo Temporal sobre Bioestadísticas; y (viii) el Grupo de Trabajo Temporal sobre Farmacocinética. Como puede apreciarse, la mayoría de los anteriores organismos están destinados a evaluar los medicamentos desde sus distintas clases terapéuticas. No obstante, merece la pena detenerse en las funciones de los Grupos de Trabajo Temporal sobre Bioestadística y Farmacocinética, debido a la contribución que ambas especialidades técnicas cumplen en la

---

<sup>34</sup> Artículo 56.2 del Reglamento 726/2004; y *Mandate, objectives and rules of procedure for the temporary working parties and drafting groups*, EMA/CHMP/319651/2010, Agencia Europea del Medicamento, 22 de julio de 2010.

determinación de los posibles efectos que generarán los medicamentos en el futuro.

Así, por una parte, la farmacocinética consiste en determinar lo que le sucede a la sustancia activa de un medicamento por la acción del organismo humano. Para ello, el medicamento es evaluado desde su administración hasta su eliminación: la distribución del fármaco por el torrente sanguíneo; la capacidad en llegar a la zona afectada por la enfermedad; los efectos terapéuticos generados; y la biotransformación y excreción por el cuerpo humano. Mediante tal información puede medirse cómo son desplegados los efectos del medicamento en el organismo y, por tanto, su eficacia y seguridad<sup>35</sup>. Por otra parte, la bioestadística consiste en aplicar técnicas matemáticas e informáticas sobre la información relativa a la farmacocinética de un medicamento, con el objeto de predecir los riesgos que éste causará en el futuro. Sobre ello, nos remitimos a lo expuesto en las secciones 3.1 y 3.2, apartado segundo, del Capítulo I.

En este sentido, a través de los Grupos de Trabajo Temporales de Farmacocinética y Bioestadística, se busca

---

<sup>35</sup> VAN DE WATERBEEMD, Han y GIFFORD, Eric: "ADMET *in silico* modeling: Towards prediction paradise?", en *Nature Reviews. Drug Discovery*, Volumen 2, Nature Publishing Group, Londres, marzo, 2003, p. 193; YU, Hongshi y ADEDOYIN, Adedayo: "ADME/Tox in drug discovery: integration of experimental and computational technologies", en *Drug Discovery Today*, Volumen 8, Elsevier, Oxford, 2003, p. 852 y ss.; y BERESFORD, Alan P., SELICK, Harold E. y TARBIT, Michael H.: "The emerging importance of predictive ADME simulation in drug discovery", en *Drug Discovery Today*, Volumen 7, Elsevier, Oxford, enero, 2002, p. 109 y ss.

evaluar la información técnica del medicamento a fin de pronosticar los efectos que éste causará sobre los pacientes y, con base a ello, pronunciarse sobre la conveniencia de autorizar su comercialización.

### 1.1.3. *Grupo de Trabajo sobre Calidad*

El Grupo de Trabajo sobre Calidad emite recomendaciones relativas a la evaluación del modo de fabricación de los medicamentos<sup>36</sup>. Esta actividad exige analizar si las pruebas presentadas por los laboratorios evidencian que el proceso de manufactura es capaz de producir productos finales de adecuada calidad. Para ello debe apreciarse el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y de Manufactura, atendiéndose a la cualificación del personal; las instalaciones y equipos; el resguardo de la documentación; el proceso de producción; el control de calidad; entre otros elementos<sup>37</sup>. En atención a ello, este Grupo de Trabajo debe determinar el impacto del proceso de manufactura sobre las características técnicas de un medicamento, de tal manera que pueda conocerse cualquier variación en la estabilidad de su eficacia y

---

<sup>36</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure for the joint CHMP/CVMP Quality Working Party*, CHMP/CVMP/QWP/80473/2004, Comité de Medicamentos de Uso Humano, 16 de diciembre de 2004.

<sup>37</sup> Véanse la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001; y la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003.

seguridad<sup>38</sup>. En efecto, es posible que a causa de circunstancias como la humedad de las instalaciones; la falta de cualificación del personal; o el incumplimiento de los registros sobre eventos adversos, se vean alterados los efectos del producto o, bien, pasen desapercibidos.

#### 1.1.4. *Grupo de Trabajo sobre Farmacovigilancia*

El Grupo de Trabajo sobre Farmacovigilancia asesora al CMUH y a las autoridades nacionales competentes sobre la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema vinculado a los medicamentos, con posterioridad a la concesión de la autorización de ensayos clínicos o de comercialización<sup>39</sup>. Para ello, el Grupo de Trabajo posee potestades para determinar las señales de efectos adversos potenciales; cuantificar los riesgos identificados; diseñar planes de gestión de riesgos; hacerle seguimiento al cumplimiento de las medidas de farmacovigilancia adoptadas; y promover la transmisión de información entre las autoridades nacionales competentes y la Agencia Europea del Medicamento. La principal finalidad del Grupo de Trabajo sobre Farmacovigilancia es recabar la

---

<sup>38</sup> *Note for Guidance on Development Pharmaceuticals*, EMEA/CPMP/QWP/155/96, Agencia Europea del Medicamento, 28 de enero de 1998; y *Note for Guidance on Process Validation*, EMEA/CPMP/QWP/848/96, Agencia Europea del Medicamento, 1 de marzo de 2001.

<sup>39</sup> Véase la Introducción de *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use*, Comisión Europea, septiembre, 2008.

mayor cantidad de información y de criterios sobre los efectos de un producto. De tal manera que pueda enfrentarse la incertidumbre científica existente en torno a los fármacos, bien sea con posterioridad a la autorización de los ensayos clínicos o de la comercialización de un medicamento<sup>40</sup>.

1.1.5. *Grupo de Trabajo sobre las relaciones entre los Comités Científicos de la Agencia Europea del Medicamento y las Organizaciones de Pacientes y Consumidores*

Este Grupo de Trabajo emite recomendaciones al CMUH en atención a las consideraciones de los grupos sociales principalmente interesados en la autorización de los medicamentos. Debe destacarse que las apreciaciones realizadas por este Grupo de Trabajo deben ser esencialmente técnicas, relacionadas, por ejemplo, a la inteligibilidad de las descripciones contenidas en el etiquetado de los productos; las precauciones necesarias para evitar acontecimientos adversos asociados al uso de un medicamento; o al uso racional de los fármacos<sup>41</sup>.

---

<sup>40</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure for the CHMP Pharmacovigilance Working Party*, EMEA/CHMP/PhVWP/88786/04, Agencia Europea del Medicamento, 23 de junio de 2005.

<sup>41</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure for the EMEA Human Scientific Committees Working Party with Patients' and Consumers' Organisations*, EMEA/208157/2006, Agencia Europea del Medicamento, 7 de septiembre de 2006. También véase, SMILLIE, Mary y BRUETON, Gina:

Cualquier valoración política, económica o social sobre los productos, corresponde llevarla a cabo a la Comisión Europea en la fase de decisión del procedimiento centralizado. En este sentido, durante la labor de evaluación científica realizada por este Grupo de Trabajo, es posible que participen representantes de la Comisión Europea, con el objeto de recabar los datos que puedan aportar criterios políticos, económicos y sociales sobre la futura decisión de autorización correspondiente<sup>42</sup>.

### 1.2. *Los Grupos de Asesoría Científica*

Los Grupos de Asesoría Científica contribuyen a resolver cualquier diferencia entre los miembros del CMUH, pero, fundamentalmente, aquellas que se produzcan con ocasión a la adopción del dictamen técnico conclusivo de la actividad de evaluación científica<sup>43</sup>. Tales dictámenes son adoptados con la mayoría simple de los miembros del CMUH<sup>44</sup>. Sin embargo, debido a las complejidades técnicas y las incertidumbres científicas asociadas a la determinación de la eficacia, seguridad y calidad, es posible que se enfrenten distintos criterios expertos. En efecto, debe considerarse que los miembros

---

"Pharmacovigilance", en *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory Law*, SHORTHORSE, Sally (Ed.), Wolters Kluwer, Nueva York, 2010, p. 100 y ss.

<sup>42</sup> Artículo 61.4 del Reglamento 726/2004.

<sup>43</sup> Véase el artículo 56(2) del Reglamento 726/2004; y *Mandate, objectives and rules of procedure for the scientific advisory groups and ad-hoc experts groups*, EMA/117014/2010, Agencia Europea del Medicamento, 20 de mayo de 2010.

<sup>44</sup> Artículo 61.7 del Reglamento 726/2004.

del CMUH forman parte de las autoridades competentes de los Estados miembros, por lo que pueden estar influenciados por sus propios intereses políticos, tradiciones o prácticas médicas nacionales.

Al igual que los grupos de trabajo permanentes y temporales, los grupos de asesoría científica están conformados por expertos seleccionados de una lista elaborada por los Estados miembros y la Agencia Europea del Medicamento. Se han creado, así, grupos de asesoría científica especializados en las distintas clases terapéuticas de los medicamentos, tales como: (i) Grupo de Asesoría Científica sobre Asuntos Cardiovasculares; (ii) Grupo de Asesoría Científica sobre Anti-infecciosos; (iii) Grupo de Asesoría Científica sobre Diabetes y Endocrinología; (iv) Grupo de Asesoría Científica sobre Diagnosis; (v) Grupo de Asesoría Científica sobre VIH y Enfermedades Virales; (vi) Grupo de Asesoría Científica sobre Neurología; (vii) Grupo de Asesoría Científica sobre Oncología; y (viii) Grupo de Asesoría Científica sobre Psiquiatría. La intención de ello es resolver las diferencias existentes mediante datos especializados, como los son aquellos relacionados a la clase terapéutica concreta del producto objeto de la evaluación científica.

## **2. La Comisión Europea**

Según el artículo 10 del Reglamento 726/2004, la Comisión Europea posee la potestad para decidir sobre la autorización de comercialización de los medicamentos en

el procedimiento centralizado. Para emitir tales pronunciamientos, la Comisión debe considerar la coherencia, suficiencia y pertinencia de los razonamientos técnicos expuestos por el CMUH en su dictamen, así como llevar a cabo apreciaciones políticas, sociales y económicas en torno a la autorización de un producto. La normativa comunitaria no consagra expresamente la potestad de realizar estas últimas valoraciones, sino que ello puede interpretarse de la naturaleza jurídica de la Comisión. En efecto, de acuerdo con el Tratado de la Unión Europea, este organismo cumple con funciones ejecutivas y de gestión de los asuntos comunes en el sistema comunitario europeo<sup>45</sup>. De acuerdo con ello, el rol de la Comisión en el procedimiento centralizado es decidir las solicitudes de autorización en atención a los intereses comunitarios. Si bien, por una parte, los expertos del CMUH llevan a cabo las apreciaciones científicas de los fármacos; por otra, la Comisión debe determinar si las referidas valoraciones técnicas se adecúan al bienestar general, labor que debe ser desarrollada mediante la apreciación de las circunstancias políticas, sociales y económicas vinculadas a la autorización de un producto en el mercado común europeo.

Las propuestas de decisión son diseñadas, fundamentalmente, por el Directorio General de Salud y

---

<sup>45</sup> Artículo 17.1 del Tratado de la Unión Europea. Véase también, CHITI, M.: *Ob. Cit.*, p. 182 y ss.; y MANGAS MARTÍN, Araceli y LIÑÁN NOGUERAS, Diego J.: *Instituciones y Derecho de la Unión Europea*, Tecnos, Madrid, 2010, p. 199 y ss.

Consumo de la Comisión Europea<sup>46</sup>. De acuerdo con el Reglamento Interno de esta última, la decisión final es adoptada de forma colegiada, con participación de todos los directorios generales especializados en distintos ámbitos de regulación: medioambiente, energía, empresas e industria, economía y finanzas, libre competencia, agricultura, etc.<sup>47</sup>

### 2.1. *El Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano*

El Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano está compuesto por expertos que representan a cada uno de los Estados miembros y su labor consiste en dictar un dictamen preceptivo y no vinculante sobre el estado de los conocimientos científicos contenidos en las decisiones de la Comisión Europea. Asimismo, funciona como organismo de consulta, al cual esta última puede plantearle preguntas sobre cuestiones técnicas<sup>48</sup>.

---

<sup>46</sup> Artículo 19 del Reglamento Interno de la Comisión [C(2000) 3614] del 8 de diciembre de 2000. También véase la página web del Directorio General de Salud y Consumo: [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_consumer/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm). (última entrada 22 de abril de 2011)

<sup>47</sup> Artículos 5 y ss. del Reglamento Interno de la Comisión [C(2000) 3614].

<sup>48</sup> STPI, caso: *Pfizer Animal Health v. Consejo de la Unión Europea*, apartado 197; artículo 121 de la Directiva 2001/83/CE; artículo 87 del Reglamento 726/2004; y artículo 6 del Reglamento Interno del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano y el Comité Permanente de Medicamentos Veterinarios, de 31 de mayo de 2001.

El Comité Permanente posee amplias potestades de apreciación para revisar los argumentos científicos que sustentan el proyecto de decisión de la Comisión. Ello resulta necesario, pues tales contenidos son variables. Así, la información sobre los efectos terapéuticos de una sustancia activa o enfermedad puede verse alterada con el tiempo. Por ejemplo, existe mayor avance en los conocimientos científicos con relación al virus del sarampión que con respecto al SIDA. De tal forma, los razonamientos técnicos utilizados para la autorización de productos que traten tales padecimientos, se basarán en diversos datos científicos, pues su estado actual de conocimientos es marcadamente distinto: la vacuna contra el sarampión se descubrió en 1963, en cambio, el SIDA es un virus en torno al cual aún existe una amplia incertidumbre científica. El Comité Permanente no realizará, por tanto, una nueva evaluación de los productos, ni sustituirá la apreciación científica del CMUH, sino que se limitará a examinar los diversos y variables conocimientos técnicos que sustentan el proyecto de decisión.

La Comisión, por su parte, examina la coherencia, pertinencia y suficiencia del dictamen del Comité Permanente<sup>49</sup>. En caso de no existir un acuerdo entre ambos organismos sobre su contenido, la Comisión debe proponerle el proyecto de decisión al Consejo Europeo, quien se pronunciará sobre la autorización del producto de

---

<sup>49</sup> STPI, caso: *Pfizer Animal Health v. Consejo de la Unión Europea*, apartado 198.

forma definitiva<sup>50</sup>. Hasta 2010, nunca se han manifestado desacuerdos entre la Comisión y el Comité Permanente, por lo que no ha habido necesidad de proponer al Consejo Europeo decisiones en materia farmacéutica<sup>51</sup>. Esta regulación revela la especial relevancia que le ha sido otorgada a la labor técnica del Comité Permanente, pues, si bien la Comisión no está vinculada a su criterio técnico, el desacuerdo entre ambos genera fricción sobre las potestades de decisión de la Comisión. Transfiriéndose éstas, excepcionalmente, al Consejo Europeo.

Consideramos que no se han producido diferencias entre la Comisión y el Comité Permanente, porque los criterios de la Comisión Europea suelen coincidir con los lineamientos y recomendaciones expresados por la ciencia. Pareciera, por tanto, que sólo en caso de existir una amplia zona de incertidumbre sobre la determinación de los elementos de eficacia, seguridad y calidad de un medicamento, podrían prevalecer las valoraciones políticas, sociales y económicas con el fin de completar el vacío técnico existente y determinar la razonabilidad de los riesgos englobados en dichos espacios de incerteza<sup>52</sup>.

---

<sup>50</sup> Artículo 87.3 de la Reglamento 726/2004; y el artículo 4.3 y 4.4 de la Decisión 1999/468/CE del Consejo Europeo de 28 de junio de 1999.

<sup>51</sup> Véase la información contenida en el Registro Comunitario de Medicamentos: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/alfregister.htm>, (última entrada 10 de abril de 2011).

<sup>52</sup> Este tema será tratado con mayor profundidad en el apartado cuarto de este Capítulo.

Por otra parte, debemos advertir, con el objeto de favorecer la transparencia de los contenidos presentes en los dictámenes técnicos, que debe revisarse la independencia entre el CMUH y el Comité Permanente, pues, en nuestro criterio, ésta no resulta clara. El CMUH y el Comité Permanente se encuentran compuestos por expertos de los Estados miembros. En el caso del CMUH, éstos pertenecen, habitualmente, a las agencias reguladoras nacionales<sup>53</sup>. Sin embargo, no existe ninguna norma comunitaria que impida que los expertos que conforman el Comité Permanente también formen parte de tales agencias. Resultando posible que un mismo grupo de expertos participe directa o indirectamente en las etapas de evaluación y decisión del procedimiento, generándose conflictos de intereses entre el CMUH y el Comité Permanente.

Existe, en nuestro criterio, poca información relacionada con el funcionamiento y conformación del Comité Permanente, reduciéndose a su reglamento interno. Por ello, no puede afirmarse con certeza que tales

---

<sup>53</sup> En este sentido, CUVILLIER, Antoine: "The role of the European Medicines Evaluation Agency in the harmonization of pharmaceutical regulation", en *Pharmaceutical Medicine, Biotechnology and European Law*, GOLDBERG, Richard y LONBAY, Julian (Eds.), Cambridge University Press, Cambridge, 2006, p. 146; MOSSIALOS, Elias, WALLEY, Tom y MRAZEK, Monique: "Regulating pharmaceuticals in Europe: an overview", en *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, MOSSIALOS, E., MRAZEK, M. y WALLEY, T. (Eds.), Open University Press, Berkshire, 2004, p. 8; y GARATTINI, S. y BERTELE', V.: *Ob. Cit.*, p. 64.

circunstancias se encuentren ocurriendo. Parece lógico, no obstante, que los Estados miembros recurran fundamentalmente a los expertos de sus agencias nacionales para la realización de dichas labores técnicas, pues éstos son quienes tienen la experiencia necesaria para participar en las actividades de apreciación científica de los fármacos. Una alternativa para promover dicha independencia, es que los expertos del CMUH sean empleados permanentes de la Agencia Europea del Medicamento. Dedicándose exclusivamente a la actividad de evaluación realizada por el CMUH. Mediante ello se atenuaría la posible relación entre este organismo y los científicos que conforman el Comité Permanente<sup>54</sup>.

### III. EL PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Antes de referirnos al procedimiento centralizado, resulta necesario examinar el procedimiento de autorización de ensayos clínicos, ya que de estos últimos se obtienen las pruebas fundamentales sobre la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos. El Parlamento Europeo y el Consejo dictaron, el 4 de abril de 2001, la Directiva 2001/20/CE relativa a la aproximación de las

---

<sup>54</sup> Véase, GARATTINI, S. y BERTELE', V.: "The role of the EMEA in regulating pharmaceutical products", en *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, MOSSIALOS, Elias, MRAZEK, Monique y WALLEY, Tom (Eds.), Open University Press, Berkshire, 2004, p. 86 y ss.; y MOSSIALOS, E., WALLEY, T. y MRAZEK, M.: *Ob. cit.*, p. 8.

disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Mediante dicha normativa se promueve la integración de los criterios de autorización de tales investigaciones en la Unión Europea.

El procedimiento está dirigido por un comité ético y por la autoridad nacional competente del lugar donde desean realizarse los ensayos clínicos. El primero, posee potestades para realizar la evaluación científica del medicamento experimental y emitir un dictamen técnico favorable sobre el inicio de los estudios. La autoridad nacional competente detenta, por su parte, la potestad de decidir sobre la ejecución de los ensayos clínicos y condicionarlos al cumplimiento de determinados requerimientos. El análisis del procedimiento que se realizará a continuación, seguirá el siguiente orden: (i) naturaleza y funciones de los comités éticos; (ii) la evaluación científica de los medicamentos experimentales; y (iii) la decisión de autorización de los ensayos clínicos.

## **1. Naturaleza y funciones de los comités éticos**

Los comités éticos son organismos conformados por profesionales sanitarios y especialistas de otras materias, con la finalidad de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes que participen en la

ejecución de estudios clínicos<sup>55</sup>. Cada Estado regula la constitución de estos organismos, los cuales, por su naturaleza, se refieren habitualmente a universidades y centros de salud públicos o privados. De acuerdo con la Directiva 2001/20/CE, éstos participan activamente en el procedimiento de autorización de ensayos clínicos, realizando la evaluación científica de los medicamentos experimentales y, posteriormente, emitiendo un dictamen preceptivo y no vinculante sobre la conveniencia de autorizar la ejecución de los estudios.

Consideramos que la razón por la que el legislador comunitario concedió tales facultades a estos organismos públicos y privados, se debe a la incertidumbre científica existente en torno a la regulación de los ensayos clínicos. La información sobre los efectos de los medicamentos experimentales no siempre es completa y cierta, en virtud que tales investigaciones constituyen la primera prueba de un producto en humanos. Un medicamento experimental, en efecto, sólo ha estado previamente expuesto a animales (ensayos preclínicos). Ante tales limitaciones, se hace necesario promover el flujo de información entre la sociedad, la industria farmacéutica y las autoridades nacionales y comunitarias. La participación de los comités éticos en este procedimiento administrativo, permite, así, conocer las ponderaciones realizadas por agentes sociales implicados en el sector sanitario (universidades y centros de salud) sobre la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos experimentales. Estos elementos brindarán

---

<sup>55</sup> Artículo 2(k) de la Directiva 2001/20/CE.

criterios técnicos y sociales a la posterior decisión que sea adoptada sobre la autorización de los ensayos clínicos<sup>56</sup>.

## **2. La evaluación científica de los medicamentos experimentales**

El criterio de evaluación de los ensayos clínicos dispuesto por la Directiva 2001/20/CE, consiste en determinar si los beneficios terapéuticos del medicamento experimental superan los riesgos a los que éste se encuentra asociado<sup>57</sup>, reconociéndose, por tanto, que no es posible alcanzar el riesgo cero en la regulación de los estudios clínicos. En este sentido, la referida Directiva establece normas abiertas y finalistas que orientan las apreciaciones que deben realizar los comités éticos para determinar los “beneficios” y “riesgos” vinculados a los productos. Estos dos últimos elementos son conceptos jurídicos indeterminados que deben concretarse, fundamentalmente, mediante el conocimiento técnico de las características de los productos. Asimismo, también

---

<sup>56</sup> Sobre el flujo de información entre la Administración Pública y la sociedad en procedimientos asociados a elevadas complejidades técnicas, véanse LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: “Los procedimientos administrativos de gestión del riesgo”, en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, Javier (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 170 y ss.; y BARNÉS, Javier: “La colaboración interadministrativa a través del procedimiento administrativo nacional”, en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, J. (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 248 y ss.

<sup>57</sup> Artículo 3 de la Directiva 2001/20/CE.

exigen de apreciaciones económicas y sociales que permitan valorar la tolerabilidad de los pacientes frente a los efectos generados por tales fármacos experimentales.

La fase de evaluación científica está, así, orientada a recabar datos y ponderar intereses, con la finalidad de adoptar un dictamen, si no firme e invariable, al menos, razonable y que contribuya a darle contenido al fin establecido en la Directiva 2001/20/CE. A continuación se examinarán las apreciaciones realizadas por los comités éticos para llevar a cabo la labor de evaluación científica y emitir el dictamen sobre la conveniencia de autorizar un ensayo clínico.

#### 2.1. *Las apreciaciones técnicas de los medicamentos experimentales*

Las pruebas técnicas que deben acompañar a una solicitud de autorización de ensayos clínicos son: (i) la cualificación de los investigadores que dirigirán los estudios; (ii) los datos técnicos del medicamento experimental; (iii) el objetivo y diseño de los ensayos clínicos; (iv) la calidad de las instalaciones; y (v) la idoneidad de la información entregada a los pacientes sobre los estudios a los que serán sometidos. Cada uno de estos requerimientos está destinado a determinar los beneficios y riesgos asociados a la ejecución de los estudios clínicos, bien se refieran a los elementos intrínsecos del producto experimental, tales como sus características técnicas; o se trate de agentes externos, como, por ejemplo, las instalaciones donde serán ejecutados los estudios, la

cualificación de los investigadores y la idoneidad de la información entregada a los pacientes. Sobre la cualificación de los investigadores, la información técnica del medicamento<sup>58</sup> y el objetivo y metodología de los ensayos clínicos<sup>59</sup>, nos remitimos a lo expuesto en la sección 3.2.1, apartado tercero, del Capítulo I de este trabajo.

A. *La calidad de las instalaciones*

El comité ético encargado de evaluar la solicitud de autorización de un ensayo clínico, debe apreciar el cumplimiento de los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos experimentales, establecidos en la Directiva 2003/94/CE de la Comisión Europea, del 8 de octubre de 2003. Dicha normativa establece la necesidad de garantizar la cualificación del personal que participa en la elaboración de los medicamentos; las instalaciones donde se lleva a cabo esta actividad; los equipos empleados; los

---

<sup>58</sup> Véase la Sección 2.6 de la Comunicación de la Comisión — Directrices detalladas sobre la presentación a las autoridades competentes de la solicitud de autorización de un ensayo clínico de un medicamento para uso humano, la notificación de modificaciones relevantes y la comunicación de finalización del ensayo (2010/C 82/01), Comisión Europea, 30 de marzo de 2010.

<sup>59</sup> Véase el Módulo 5.2.5 del Anexo I de la Directiva 2001/83/CE; Sección 2.5 de la Comunicación de la Comisión Europea 2010/C 82/01; y *Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Investigational Medicinal Products*, Annex 13, Volumen 4, Comisión Europea, 3 de febrero de 2010.

documentos técnicos sobre los estudios; las operaciones de producción de los medicamentos; los controles sobre los componentes que utilizan los productos y sobre las pruebas preclínicas y clínicas; y el proceso de empaquetado, etiquetado y distribución. Para ello, las autoridades nacionales competentes deben practicar inspecciones sobre las instalaciones en las que se lleva a cabo esta actividad<sup>60</sup>. Su finalidad es verificar que durante tal proceso no sea modificada la estabilidad de la eficacia y seguridad de un producto y, por tanto, se originen nuevos riesgos. Pudiera suceder que los elementos técnicos de un medicamento sufran variaciones, bien sea, por ejemplo, por problemas como la temperatura o humedad de las instalaciones; las deficiencias y errores contenidos en los resultados de las investigaciones clínicas; o el incumplimiento de los controles aplicados sobre la ejecución de este tipo de estudios.

Asimismo, la Directiva 2003/94/CE también establece el deber de realizar “autoinspecciones”, de manera que los laboratorios contribuyan en la identificación de cualquier irregularidad asociada a la ejecución de los ensayos clínicos. En efecto, la incertidumbre científica existente en torno a los efectos de los fármacos, exige que se apliquen este tipo de técnicas, cuyo fin fundamental es recabar mayores elementos de prueba para la evaluación científica

---

<sup>60</sup> Véanse el artículo 3 de la Directiva 2003/94/CE; artículo 15 de la Directiva 2001/20/CE; y artículo 111.1 de la Directiva 2001/83/CE.

y decisión<sup>61</sup>. Debe destacarse, además, el interés de la industria farmacéutica en vencer las situaciones de incertidumbre, pues, de no esforzarse en ello, sus solicitudes de autorización podrían ser denegadas o, incluso, posteriormente, retirarse sus medicamentos del mercado. Circunstancias que amenazarían con causarles importantes pérdidas económicas<sup>62</sup>.

B. *La idoneidad de la información entregada a los pacientes*

El comité ético debe evaluar el consentimiento informado de los pacientes, con el fin de determinar si éstos participarán en los ensayos clínicos de forma voluntaria, conociendo y comprendiendo los riesgos asociados a los medicamentos experimentales, así como respetándose sus derechos a la integridad física y mental, a

---

<sup>61</sup> Sobre la autorregulación en materia de gestión de riesgos, DARNACULLETA I GARDELLA, María Mercè: *Autorregulación y Derecho Público: La autorregulación regulada*, Marcial Pons, Madrid, 2005, p. 136 y ss.; y ESTEVE PARDO, J.: “El reto de la autorregulación o cómo aprovechar en el sistema jurídico lo que se gesta extramuros del mismo. Mito y realidad del Caballo de Troya”, en *Autorregulación y sanciones*, ARROYO JIMÉNEZ, Luis y NIETO MARTÍN, Adán (Dir.), Lex Nova, Valladolid, 2008, p. 43 y ss.

<sup>62</sup> En este sentido, MARTÍN CRUZ, Natalia: *El marco regulador del medicamento*, Universidad de Valladolid, Valladolid, 2004, p. 94 y ss.; y EPSTEIN, Richard A.: *Overdose*, Yale University Press, New Heaven, 2006, p. 133 y ss. Asimismo, véase el Auto del TJCE, caso: *Bruno Farmaceutici v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 11 de abril de 2001, asunto C-474/00 P(R), apartado 109.

la intimidad y a la protección de sus datos personales<sup>63</sup>. El principal criterio que debe seguir el comité ético para evaluar positivamente la idoneidad de la anterior información, es sopesar los beneficios y riesgos vinculados a la participación de los pacientes en el ensayo clínico correspondiente<sup>64</sup>. Por ejemplo, resultaría inaceptable tratar con placebos a personas que padezcan enfermedades que atentan gravemente contra la vida, pues ello empeoraría manifiestamente su situación.

Sin embargo, debe considerarse que los riesgos asociados a los medicamentos experimentales podrán estar asociados a mayores o menores incertidumbres científicas. Situación que influirá en los datos del consentimiento informado, en la medida que resulte posible que los productos generen efectos adversos inesperados. En este sentido, si no pueden precisarse con suficiente certeza los efectos de un medicamento experimental, podrían violarse los derechos de información que detentan los pacientes. El comité ético debe determinar, por tanto, el margen de la incertidumbre existente y si ésta resulta razonable. Podrá valerse para ello de pronósticos y predicciones que contribuyan a establecer la posibilidad de que se

---

<sup>63</sup> Artículo 3.2 de la Directiva 2001/20/CE. Véase también, NYS, Herman: "Comparative health law and the harmonization of patients' rights in Europe", en *European Journal of Health Law*, Volumen 8, Kluwer Law International, Países Bajos, 2001, p. 317 y ss.; y SCHOCK, Hilary B.: "The impact of European Union data protection laws on multinational organizations conducting online clinical trials", en *The Health Lawyer*, Volumen 15, The American Bar Association, Arlington, abril, 2003, p. 18 y ss.

<sup>64</sup> Artículo 3.2(a) de la Directiva 2001/20/CE.

materialice un efecto adverso en cualquiera de las fases de los estudios clínicos. Existen casos de medicamentos experimentales que han producido graves efectos adversos en humanos, aun cuando los resultados de los ensayos preclínicos indicaban que serían seguros. Entre este tipo de productos se pueden mencionar los casos de “fialuridina”, “troglitazone”<sup>65</sup> y “torcetrapip”<sup>66</sup>, los cuales estuvieron asociados a decenas de muertes.

## 2.2. *Las apreciaciones sociales de los medicamentos experimentales*

De acuerdo con la naturaleza de los comités éticos establecida en la Directiva 2001/20/CE<sup>67</sup>, debe considerarse

---

<sup>65</sup> MCKENZIE, Robin, FRIED, Michael, SALLIE, Richard, CONJEEVARAM, Hari, DI BISCEGLIE, Adrian, PARK, Yoon, SAVARESE, Barbara, KLEINER, David, TSOKOS, Maria, LUCIANO, Carlos, PRUETT, Timothy, STOTKA, Jennifer, STRAUS, Stephen y HOOFNAGLE, Jay: “Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 333, Massachusetts Medical Society, Boston, 26 de octubre de 1995, p. 1099 y ss.; TENNANT, Bud, BALDWIN, Betty, GRAHAM, Lou Ann, ASCENZI, Mary, HORNBuckle, William, ROWLAND, Peter, TOCHKOV, Ilia, YEAGER, Amy, ERB, Hollis, COLACINO, Joseph, LÓPEZ, Carlos, ENGELHARDT, Jeffery, BOWSER, Ronald, RICHARDSON, Frank, LEWIS, William, COTE, Paul, KORBA, Brent y GERIN, John: “Antiviral activity and toxicity of Fialuridine in the woodchuck model of hepatitis B virus infection”, en *Hepatology*, Volumen 28, Julio 1998, p. 179 y ss.

<sup>66</sup> JENSEN, Gorm Boje: “Early termination of drug trials”, en *British Medical Journal*, British Medical Association, Volumen 334, Londres, 17 de febrero de 2007, p. 326.

<sup>67</sup> Artículo 2(k) de la Directiva 2001/20/CE.

que éstos también llevan a cabo apreciaciones sociales sobre los ensayos clínicos. Tales organismos, en efecto, se encuentran conformados por profesionales sanitarios, así como por especialistas en otras áreas del conocimiento. Resultando posible que los comités éticos realicen no sólo apreciaciones de tipo técnico sobre los fármacos. Atendiendo, por ejemplo, a las necesidades sociales respecto al tratamiento de una enfermedad, podrían determinarse criterios sobre la conveniencia de autorizar un ensayo clínico. Así, cualquier investigación que suponga una innovación en el tratamiento del cáncer o el SIDA, probablemente resultará más pertinente que aquellos que se encuentren destinados al tratamiento de padecimientos sobre los que ya existan diversas alternativas terapéuticas de igual eficacia.

Este tipo de estimaciones sociales también contribuyen a establecer la razonabilidad del riesgo en un caso concreto, tal como señalamos en la sección anterior, cuando existe incertidumbre científica sobre los efectos que generará un medicamento. En tales situaciones, podrá considerarse la tolerabilidad de los pacientes en atención a la posición de vulnerabilidad en la que éstos se encuentren frente a una enfermedad<sup>68</sup>. Por último, las estimaciones sociales también pueden aplicarse para valorar la conveniencia de autorizar medicamentos huérfanos, es decir, aquellos destinados al tratamiento de enfermedades

---

<sup>68</sup> Sobre ello, véase lo expuesto en la sección 3.2.2, tercer apartado, del Capítulo I.

raras o poco comunes, sobre las que no es usual que los laboratorios inviertan en investigación<sup>69</sup>.

### 2.3. *El examen riesgo-beneficio y el dictamen del comité ético*

Una vez que el comité ético ha realizado las anteriores evaluaciones y, por tanto, identificado y valorado los beneficios y riesgos asociados a un medicamento experimental, debe realizar el examen riesgo-beneficio. Éste consiste, según la Directiva 2001/20/CE, en evaluar si los beneficios terapéuticos y para la salud pública que el medicamento experimental promete generar, justifican los riesgos a los que se encuentra asociado<sup>70</sup>. En el mismo sentido, la Directiva 2001/83/CE señala que el examen riesgo-beneficio es un criterio de evaluación destinado a establecer la relación entre los efectos positivos de un medicamento y el riesgo vinculado a su eficacia, seguridad y calidad, a la salud de un paciente o a la salud pública<sup>71</sup>. Se trata de una compensación entre las ventajas y efectos adversos de los medicamentos experimentales, tomando en cuenta que tal información está envuelta en un elevado margen de incertidumbre científica. En efecto, como hemos señalado antes, los estudios clínicos representan la

---

<sup>69</sup> Los productos designados como medicamentos huérfanos están regulados por el Reglamento 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999.

<sup>70</sup> Artículo 3.2(a) de la Directiva 2001/20/CE.

<sup>71</sup> Véanse los artículos 28 y 28 *bis* de la Directiva 2001/83/CE.

primera exposición del ser humano a una sustancia terapéutica, pues, previamente, sólo han sido examinados en animales. La imposibilidad de procurar el riesgo cero en la regulación de estos productos<sup>72</sup>, ha hecho necesaria la adopción de criterios como el examen riesgo-beneficio, que permitan pronunciarse razonablemente sobre la conveniencia de autorizar la ejecución de un ensayo clínico. El comité ético debe emitir, de acuerdo con el resultado del referido análisis, un dictamen preceptivo y no vinculante sobre la autorización de los ensayos clínicos<sup>73</sup>, el cual podrá resultar favorable cuando las ventajas terapéuticas se consideren mayores que los riesgos. En caso contrario, el dictamen será negativo<sup>74</sup>.

### 3. La decisión de autorización de los ensayos clínicos

La autoridad nacional competente del lugar donde serán realizados los estudios clínicos, posee la potestad para decidir sobre su ejecución. Tal decisión está sujeta al informe favorable, preceptivo y no vinculante del comité ético. La autoridad nacional competente podrá presentar las objeciones que considere pertinentes sobre la ejecución del ensayo, por ejemplo, mediante el requerimiento de cláusulas accesorias orientadas a gestionar los riesgos identificados. Finalmente, una vez que el laboratorio solicitante se adecúe a estas últimas exigencias, se

---

<sup>72</sup> STPI, caso: *Pfizer Animal Health v. Consejo de la Unión Europea*, apartado 130.

<sup>73</sup> Artículo 6.2 y 6.5 de la Directiva 2001/20/CE.

<sup>74</sup> Artículos 28 y 28 *bis* de la Directiva 2001/83/CE.

adoptará la autorización sobre la ejecución de los ensayos clínicos<sup>75</sup>. De transcurrir un lapso de sesenta días sin que la autoridad nacional competente haya presentado objeciones motivadas, se entenderá que la autorización ha sido otorgada<sup>76</sup>. La referida decisión constituye una autorización de funcionamiento que crea una relación jurídica de tracto sucesivo entre los laboratorios y la Administración Pública, con el objeto de vigilar, durante la ejecución de los ensayos clínicos, la adecuada estabilidad de los riesgos y beneficios asociados a los medicamentos experimentales<sup>77</sup>.

Debe resaltarse que, aun cuando el dictamen favorable del comité ético no es vinculante, ejerce una especial influencia sobre la decisión de autorización. Revelándose la importancia de la fase de evaluación científica del procedimiento, en la que se llevan a cabo las apreciaciones sobre los beneficios y riesgos asociados a los medicamentos experimentales. La decisión de autorización busca, por una parte, otorgar legitimidad al dictamen del comité ético y, por otra, apreciar o confirmar la conveniencia de la autorización de acuerdo con el bien común. No obstante, la amplia zona de incertidumbre científica vinculada a la determinación de los beneficios y riesgos, sólo será esclarecida con posterioridad a la ejecución de los ensayos clínicos. En efecto, el contenido o

---

<sup>75</sup> Artículos 6.5, 9.1 y 9.5 de la Directiva 2001/20/CE.

<sup>76</sup> Artículo 9.1 y 9.4 de la Directiva 2001/20/CE.

<sup>77</sup> Sobre las autorizaciones de funcionamiento, véase LAGUNA DE PAZ, José Carlos: *La autorización administrativa*, Aranzadi, Navarra, 2006, p. 60 y ss.

perfeccionamiento de la vaguedad de tales conceptos jurídicos indeterminados (“beneficios” y “riesgos”), se alcanzará a través del cumplimiento de cláusulas accesorias a la autorización, tales como técnicas de farmacovigilancia que permitan hacerle seguimiento a los efectos de los medicamentos<sup>78</sup>.

Sobre las decisiones de autorización siempre pueden existir, por tanto, dos tipos de errores. El primero se refiere a los fármacos asociados a riesgos significativos, pero que luego se manifestarán como efectos adversos menores. Y el segundo tipo de error está relacionado a los productos vinculados a riesgos menores, pero que en el futuro se convertirán en efectos adversos graves<sup>79</sup>. Las cláusulas

---

<sup>78</sup> VELASCO CABALLERO, Francisco: *Las cláusulas accesorias del acto administrativo*, Tecnos, Madrid, 1996, p. 122 y ss. Sobre los conceptos jurídicos indeterminados, véase BACIGALUPO, Mariano: *La discrecionalidad administrativa*, Marcial Pons, Madrid, 1997, p. 199 y ss.; DESDENTADO DAROCA, Eva: *Los problemas del control judicial de la discrecionalidad técnica*, Civitas, Madrid, 1997, p. 61 y ss., y *Discrecionalidad administrativa y planeamiento urbanístico*, Aranzadi, Navarra, 1999, p. 139 y ss.; CIRIANO VELA, César David: *Administración económica y discrecionalidad*, Lex Nova, Valladolid, 2000, p. 138 y ss.; y RODRÍGUEZ DE SANTIAGO, José María: *La ponderación de bienes e intereses en el Derecho Administrativo*, Marcial Pons, Madrid, 2000, p. 69 y ss.

<sup>79</sup> CECCOLI, Stephen J.: *Pill politics. Drugs and the FDA*, Lynne Rienner Publishers, Boulder, 2004, p. 11 y ss.; WIENER, J. B.: “Whose precaution after all? A comment on the comparison and evolution of risk regulatory systems”, en *Duke Journal of Comparative & International Law*, Volumen 13, Duke University School of Law, Durham, 2003, p. 223 y ss.; DEKAY, Michael, SMALL, Mitchell J., FISHBECK, Paul S., FARROW, R. Scott, CULLEN, Alison, KADANE, Joseph B., LAVE, Lester B., MORGAN, M. Granger y TAKEMURA, Kazuhisa: “Risk-based decision analysis in support

accesorias a la autorización buscan, por tanto, prevenir o, bien, recabar la información que permita actuar oportunamente frente a este último tipo de situaciones.

#### **IV. EL PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO DE AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS**

El orden que seguiremos en el presente apartado para abordar el estudio del procedimiento centralizado establecido en el Reglamento 726/2004 es el siguiente: (i) las reuniones preliminares entre el CMUH y los laboratorios; (ii) la presentación y admisión de la solicitud de autorización; (iii) la evaluación científica del medicamento; y (iv) la decisión de autorización.

##### **1. Reuniones preliminares entre el CMUH y los laboratorios**

Durante la ejecución de los ensayos clínicos y, en general, con anterioridad a la presentación de una solicitud de autorización, el CMUH podrá asesorar a los laboratorios sobre las pruebas y estudios necesarios para

---

of precautionary policies”, en *Journal of Risk Research*, Volumen 5, Routledge, Oxfordshire, 2002, p. 391 y ss.; GRAHAM, John D.: “Decision-analytic refinements of the precautionary principle”, en *Journal of Risk Research*, Volumen 4, Routledge, Oxfordshire, 2001, p. 127 y ss.; y KEENEY, Ralph L. y VON WINTERFELDT, Detlof: “Appraising the precautionary principle — a decision analysis perspective”, en *Journal of Risk Research*, Volumen 4, Routledge, Oxfordshire, 2001, p. 191 y ss.

demostrar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. Mediante esta relación se promueve el flujo de información entre los laboratorios y el CMUH, elemento que contribuye a hacer más eficiente la futura admisión y evaluación científica de las solicitudes. En atención a ello, al menos siete meses antes de presentar una solicitud de autorización, el laboratorio debe presentar una versión preliminar de la misma, en la que debe indicarse (i) las características del producto; (ii) justificar la elección del procedimiento centralizado para obtener su autorización; y (iii) cualquier otro asunto administrativo que requiera una consideración detallada<sup>80</sup>. La finalidad de esta versión preliminar de la solicitud de autorización, es obtener la información relevante sobre los efectos de los medicamentos, de manera que sean realizadas las pruebas adecuadas, que, según el caso concreto, podrán variar. Es probable, por ejemplo, que dependiendo de la clase terapéutica de un producto y del estado del conocimiento científico sobre el tratamiento de una enfermedad, resulte necesario llevar a cabo o prestar mayor atención a determinadas pruebas en los ensayos preclínicos y clínicos. De esta manera, las reuniones preliminares contribuyen, por una parte, a establecer pruebas idóneas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos; y, por otra, agilizan la posterior admisión y evaluación científica de las solicitudes, pues permiten a los laboratorios conocer,

---

<sup>80</sup> Artículo 57.1(n) del Reglamento 726/2004; y la Sección 4.1 de *Notice to Applicants. Volume 2A, Procedures for marketing authorisation. Chapter 4, Centralised procedure*, Comisión Europea, abril, 2006.

preliminarmente, los criterios de admisibilidad del CMUH.

## **2. La presentación y admisión de la solicitud de autorización**

En el procedimiento centralizado, la solicitud de autorización debe cumplir con dos requisitos: referirse a un tipo determinado de medicamento; y consignarse junto a las pruebas técnicas que demuestren la eficacia, seguridad y calidad del producto, ambos descritos expresamente en el Reglamento 726/2004 y la Directiva 2001/83/CE. Así, en primer lugar, la solicitud de autorización debe versar, exclusivamente, sobre los (i) medicamentos de uso humano desarrollados por medio de procesos biotecnológicos<sup>81</sup>; (ii) medicamentos de uso humano que contengan una sustancia activa nueva que no estuviere autorizada en la Comunidad y cuya indicación terapéutica sea el tratamiento de enfermedades graves<sup>82</sup>; (iii) medicamentos designados como huérfanos de conformidad con el Reglamento N° 141/2000 del

---

<sup>81</sup> Entre tales procesos biotecnológicos, el Anexo del Reglamento 726/2004 indica la técnica del ADN recombinante; la expresión controlada de codificación de genes para las proteínas biológicamente activas en procariotas y eucariotas; y los métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal.

<sup>82</sup> El Anexo del Reglamento 726/2004 menciona el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; el cáncer; los trastornos neurodegenerativos; la diabetes; las enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes; y las enfermedades víricas.

Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999; (iv) medicamentos que contengan una nueva sustancia activa que no estuviere autorizada en la Comunidad; (v) medicamentos que constituyan una innovación significativa desde el punto de vista terapéutico, científico o técnico, o que presenten para los pacientes un interés en el ámbito comunitario; y (vi) los productos genéricos cuyo medicamento de referencia sean algunos de los señalados en los particulares (v) y (vi), autorizados previamente por el procedimiento centralizado<sup>83</sup>. No obstante, en el presente apartado sólo analizaremos las solicitudes relativas a nuevas entidades químicas.

En segundo lugar, la solicitud de autorización debe ser acompañada de un conjunto de documentos y pruebas técnicas que demuestren la eficacia, seguridad y calidad del medicamento, constituidas, fundamentalmente, por la información sobre la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento; la descripción del modo de fabricación; las características del producto (indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas; posología, forma farmacéutica, modo, vía de administración y plazo de validez); los resultados de las pruebas preclínicas y clínicas; y una descripción detallada de los sistemas de farmacovigilancia y de gestión de riesgos que el solicitante vaya a implementar<sup>84</sup>.

---

<sup>83</sup> Artículo 3 del Reglamento 726/2004.

<sup>84</sup> Artículo 6 del Reglamento 726/2004; y artículos 8.3 y 11 de la Directiva 2001/83/CE.

Para decidir sobre la admisibilidad de la solicitud<sup>85</sup>, el CMUH debe, por una parte, constatar que ésta versa sobre alguno de los fármacos descritos expresamente por el Reglamento 726/2004. Tratándose, así, del ejercicio de una potestad reglada que no deja lugar al ejercicio de juicio subjetivo alguno por parte del CMUH: los fármacos serán o no productos biotecnológicos, nuevas entidades químicas o medicamentos innovadores<sup>86</sup>. No obstante, por otra parte, aun cuando la normativa comunitaria también describe las pruebas que deben acompañar a las solicitudes de autorización, resulta necesario que el CMUH aprecie discrecionalmente si tales datos son adecuados. En efecto, dependiendo de la clase terapéutica de los fármacos, la complejidad de las anteriores pruebas podrá variar, de tal manera que, por ejemplo, los resultados de las pruebas clínicas en unos casos serán incompletos, por tratarse de enfermedades raras<sup>87</sup>. Este tipo de apreciaciones son de carácter discrecional, pues requieren de la manifestación de un parecer científico sobre las circunstancias técnicas e incertidumbres asociadas a un caso concreto<sup>88</sup>. Tal pronunciamiento es, sin embargo, expedito, pues, gracias a las reuniones preliminares, los laboratorios adecúan sus solicitudes a los

---

<sup>85</sup> Artículo 5.2 del Reglamento 726/2004.

<sup>86</sup> GARCÍA DE ENTERRÍA, Eduardo y FERNÁNDEZ, Tomás R.: *Curso de Derecho Administrativo*, Thomson Reuters, Navarra, 2011, p. 477 y ss.

<sup>87</sup> Véase el apartado quinto de este Capítulo.

<sup>88</sup> DESDENTADO DAROCA, E.: *Los problemas del control judicial...*, p. 63, y *Discrecionalidad administrativa...*, p. 146 y ss.

criterios de autorización del CMUH y, en consecuencia, a los requerimientos establecidos en el Reglamento 726/2004 y la Directiva 2001/83/CE. En este sentido, una vez verificados los requisitos de admisibilidad, el CMUH procede directamente a realizar la evaluación científica del medicamento<sup>89</sup>.

### 3. La evaluación científica del medicamento

La evaluación científica consiste en determinar, dentro de un lapso de 210 días, el cumplimiento de las condiciones adecuadas de eficacia, seguridad y calidad de un medicamento<sup>90</sup>. El legislador comunitario no definió lo que debe entenderse por tales conceptos técnicos. No obstante, en el ámbito científico, su significado es el siguiente: la *eficacia* se refiere a la capacidad de un medicamento en desplegar satisfactoriamente los efectos terapéuticos, bien sea previniendo o tratando patologías en el organismo humano. La *seguridad* exige una adecuada relación entre los efectos adversos asociados a un medicamento y el organismo humano. Y por último, la *calidad* requiere que los medicamentos hayan sido elaborados a la luz de las exigencias previstas en las

---

<sup>89</sup> SHORTHOUSE, Sally y SMILLIE, Mary: "Obtaining a marketing authorization", en *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory Law*, Wolters Kluwer, Nueva York, 2010, p. 35 y ss.

<sup>90</sup> Véanse los Considerandos 13 y 14, así como los artículos 6.3, 7(a) y 12 del Reglamento 726/2004.

Buenas Prácticas Clínicas, de Laboratorio y de Manufactura<sup>91</sup>.

Como puede apreciarse, la eficacia, seguridad y calidad son conceptos jurídicos indeterminados que requieren para su concreción la aplicación de conocimientos técnicos. Ahora bien, no es posible establecer de forma unívoca si un fármaco es indiscutiblemente eficaz, seguro o cualificado. Existe, en efecto, una zona de incertidumbre continuamente vinculada a la evaluación científica de estos productos. En este sentido, si bien puede considerarse que un medicamento es eficaz o seguro, siempre existirá la posibilidad de que, con ocasión a la información obtenida durante su comercialización, varíe la apreciación sobre tales elementos técnicos.

El Reglamento 726/2004 establece, por ello, dos criterios para llevar a cabo la evaluación científica de los productos. Por una parte, señala que tales condiciones técnicas del medicamento deben demostrarse mediante pruebas “adecuadas y suficientes”<sup>92</sup>. Y, en segundo lugar, indica que el CMUH debe realizar sus apreciaciones conforme a “criterios científicos objetivos”<sup>93</sup>. Sobre este último elemento, la jurisprudencia comunitaria señala que

---

<sup>91</sup> DOMÉNECH, G.: *El régimen jurídico de la farmacovigilancia*, Thomson Reuters, Navarra, 2009, p. 111 y ss.; RAVIÑA RUBIRA, E.: *Ob. Cit.*, p. 534; RIEß, G. y VOGEL, W.: *Ob. Cit.*, p. 7.; LAHANA, R.: *Ob. Cit.*, p. 447 y ss.; DREWS, J.: *Ob. Cit.*, p. 1961; y WUNBERG, T.: *Ob. Cit.*, p. 175 y ss.

<sup>92</sup> Artículo 12 del Reglamento 726/2004.

<sup>93</sup> Considerando 13 del Reglamento 726/2004.

ello supone que la actividad del CMUH se encuentre basada en las tesis científicas más representativas y actualizadas, de manera que puedan establecerse relaciones comprensibles entre las consideraciones técnicas realizadas y las conclusiones obtenidas. La transparencia de tales apreciaciones también forma parte de la motivación de la evaluación, pues, si ésta es ininteligible, no podrá determinarse si se adecúa a las circunstancias técnicas de los medicamentos<sup>94</sup>.

Por pruebas “adecuadas y suficientes” deben entenderse los datos determinantes que permitan concluir que un medicamento cumple con los elementos de eficacia, seguridad y calidad. En efecto, si bien se reconoce la imposibilidad de alcanzar el “riesgo cero” mediante la regulación de este tipo de actividades, ello no supone que las decisiones administrativas puedan fundamentarse en conjeturas o sospechas, sino en datos concluyentes y convincentes que permitan demostrar la vinculación entre un medicamento y los riesgos identificados<sup>95</sup>.

---

<sup>94</sup> STPI, caso: *Artegodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, apartado 200; y ROMERO MELCHOR, S.: “La sentencia ‘Artegodan’ del Tribunal del Primera Instancia: el principio de precaución de nuevo en cuestión”, en *Gaceta Jurídica de la Unión Europea y de la Competencia*, N° 223, enero-febrero, 2003, p. 49 y ss.

<sup>95</sup> STJCE, caso: *Comisión de las Comunidades Europeas v. Tetra Laval BV*, 15 de febrero de 2005, asunto C-12/03 P., apartados 37 y ss.; y SSTPI, caso: *Alpharma v. Consejo de la Unión Europea*, 11 de septiembre de 2002, asunto T-70/99, apartado 157; caso: *Pfizer Animal Health v. Consejo de la Unión Europea*, apartado 144; y caso: *Artegodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, apartado 200.

Sin embargo, no siempre es posible asegurar con evidencias determinantes e invariables el cumplimiento de la eficacia, seguridad y calidad de los productos. Tales circunstancias técnicas son inestables y pueden entrañar incertidumbres: desde el diseño de las moléculas de las cuales se constituyen los medicamentos, hasta las pruebas en ensayos clínicos en humanos, pueden surgir dudas e inseguridades sobre los verdaderos efectos de un producto<sup>96</sup>. Por ejemplo, con independencia de que estos últimos estudios se realicen sobre miles de pacientes, a veces los riesgos sólo pueden percibirse cuando son consumidos por un número mayor. En otras ocasiones, puede ocurrir que la metodología utilizada para la elaboración de los ensayos clínicos no sea la más apropiada para demostrar los efectos reales de los productos<sup>97</sup>. El conocimiento científico sobre las enfermedades y su tratamiento es, por tanto, limitado, lo que impide que pueda realizarse la evaluación científica con base a juicios técnicos irrevocables<sup>98</sup>. El Comité de Medicamentos de Uso Humano recurre, así, al uso de probabilidades y pronósticos para establecer si una

---

<sup>96</sup> Véase CHOW, Shein-Chung y LIU, Jen-Pei: *Design and analysis of clinical trials*, Wiley-Interscience, New Jersey, 2004, p. 44 y ss.

<sup>97</sup> Auto del Presidente del TJCE, caso: *Trenker v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 11 de abril de 2001, asunto C-459/00 P(R), apartado 67; SHUCHMAN, Miriam: "Commercializing clinical trials – risks and benefits of the CRO boom", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 357, Massachusetts Medical Society, Boston, 4 de octubre de 2007, p. 1368; y ESTEVE PARDO, J.: *Ciencia y Derecho ante los riesgos para la salud...*, p. 149.

<sup>98</sup> Véase el Considerando 7 de la Directiva 2001/83/CE.

solicitud presenta pruebas adecuadas o suficientes sobre la existencia de las condiciones de eficacia, seguridad y calidad en un medicamento<sup>99</sup>.

De acuerdo con el Reglamento 726/2004 y la Directiva 2001/83/CE, el CMUH debe evaluar la siguiente información técnica para determinar la eficacia, seguridad y calidad de un medicamento: (i) los datos técnicos del producto; (ii) la calidad de los métodos utilizados en la manufactura; (iii) la información contenida en el etiquetado; y (iv) el sistema de farmacovigilancia y gestión de riesgos propuesto<sup>100</sup>. Cada uno de los anteriores datos va dirigido a determinar los efectos que producirán los fármacos, bien desde una perspectiva de su composición interna (datos técnicos del producto); de los agentes externos que posean capacidad de modificar esta última (métodos de manufactura); o de los elementos materiales accesorios y técnicas regulatorias que afecten la comunicación del riesgo a la sociedad (etiquetado y farmacovigilancia). A continuación analizaremos cada una de las pruebas que deben aportar los laboratorios para demostrar la eficacia, seguridad y calidad de sus productos:

---

<sup>99</sup> Sobre las apreciaciones de pronósticos adoptadas por los comités científicos, véase ESTEVE PARDO, J.: *El desconcierto del Leviatán*, Marcial Pons, Madrid, 2009, p. 23 y ss.; BACIGALUPO, M.: *Ob. Cit.*, p. 133 y ss.; y DESDENTADO DAROCA, E.: *Discrecionalidad administrativa...*, p. 146 y ss. Asimismo, sobre las características de la regulación del riesgo, véase LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Los procedimientos administrativos...*, p. 156 y ss.

<sup>100</sup> Artículo 6 del Reglamento 726/2004; y artículo 8.3 y 11 de la Directiva 2001/83/CE.

### 3.1. *La evaluación de la información técnica del medicamento*

Sobre la evaluación de la información técnica del medicamento, nos remitimos a lo expuesto en la sección 2.2., apartado cuarto, del Capítulo I de este trabajo.

### 3.2. *La evaluación de la calidad*

La evaluación de la calidad de un medicamento consiste en apreciar su modo de fabricación, de acuerdo al cumplimiento de los principios y directrices establecidos en la Directiva 2003/94/CE. Los métodos de manufactura aplicados por los laboratorios son supervisados por las autoridades competentes de los Estados miembros, quienes deben realizar inspecciones periódicas para verificar el cumplimiento de las normas sobre cualificación del personal; las instalaciones y equipos; el resguardo y registro de la información sobre los medicamentos; el proceso de producción; y el control de calidad<sup>101</sup>. Se trata del conjunto de elementos que integran el proceso de fabricación de un fármaco y que, por tanto, pueden afectar la correcta constitución de la sustancia activa de un producto. En efecto, un personal no cualificado, el incumplimiento de las normas sobre resguardo de la información relacionada a los fármacos o, bien, un inadecuado control de la calidad de los productos, podrían

---

<sup>101</sup> Artículos 111 de la Directiva 2001/83/CE; artículo 15.1 de la Directiva 2001/20/CE; y artículo 3 de la Directiva 2003/94/CE. También véase, SHORTHOSE, S. y SMILLIE, M.: *Ob. Cit.*, p. 39 y ss.

hacer variar los efectos de los medicamentos, así como hacer pasar inadvertido determinados riesgos asociados a éstos. La evaluación de la calidad de un medicamento es realizada, así, mediante la apreciación de los resultados de las inspecciones administrativas ejecutadas sobre las instalaciones donde son fabricados los medicamentos. Para ello, las autoridades competentes de los Estados miembros expiden certificados a los laboratorios, en los que consta el respeto a las prácticas correctas de fabricación previstas en la Directiva 2003/94/CE<sup>102</sup>.

### 3.3. *La evaluación del etiquetado y prospecto del medicamento*

El CMUH debe evaluar la información contenida en las propuestas de etiquetado y prospecto del medicamento, presentadas por el laboratorio solicitante junto a la solicitud de autorización. El etiquetado se refiere a las menciones sobre el producto señaladas en su embalaje exterior o envase<sup>103</sup>. Mientras que el prospecto es la nota informativa que acompaña al medicamento en el interior del embalaje exterior o envase<sup>104</sup>. Ambos elementos externos al medicamento, contribuyen a comunicar las características del producto, uso adecuado y los riesgos a los que éste se encuentre asociado. Así, de acuerdo con la Directiva 2001/83/CE, la etiqueta de los

---

<sup>102</sup> Artículo 111.5 de la Directiva 2001/83/CE.

<sup>103</sup> Artículo 1.25 de la Directiva 2001/83/CE.

<sup>104</sup> Artículo 1.26 de la Directiva 2001/83/CE.

fármacos debe contener: la denominación del producto, dosificación y forma farmacéutica; la composición cualitativa y cuantitativa; contenido en peso, volumen o unidades; la forma y vía de administración; fecha de caducidad; y advertencias especiales. El prospecto, por otra parte, debe contener la misma información descrita en la etiqueta pero con mayor detalle, indicándose: las contraindicaciones; precauciones de empleo; interacciones que puedan afectar la acción del medicamento; las instrucciones de uso adecuado; las reacciones adversas; entre otros<sup>105</sup>.

El CMUH, en este sentido, debe apreciar la adecuación entre los resultados de la evaluación científica de la eficacia, seguridad y calidad de un medicamento y el contenido del etiquetado y prospecto. Fundamentalmente, en lo referido a las características técnicas del producto, los riesgos a los que éste se encuentra asociado y las instrucciones de uso. Adicionalmente, también debe evaluarse la claridad y transparencia de la información, de forma que sea comprensible para los pacientes, así como para los profesionales sanitarios. En efecto, este último caso se refiere a los medicamentos de prescripción médica, situación que exige que los pacientes sean informados sobre los efectos positivos y negativos del producto por parte de un profesional sanitario. Los datos contenidos en el etiquetado y prospecto del fármaco orientarán la receta correspondiente, en atención a las características propias

---

<sup>105</sup> Artículos 54 y ss. de la Directiva 2001/83/CE.

del paciente (edad, sexo, condición física, tipo de enfermedad, etc.) y las de un producto concreto<sup>106</sup>.

### 3.4. *Sistema de farmacovigilancia y gestión de riesgos*

Mediante la evaluación científica de los elementos de eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos se puede determinar: el margen de incertidumbre científica existente en torno a sus efectos; y la posibilidad de que éstos se manifiesten de forma sobrevenida. Para enfrentar tal situación, el Reglamento 726/2004 y la Directiva 2001/83/CE establecen un sistema de farmacovigilancia compuesto por un conjunto de técnicas post-autorización que contribuyen a identificar, valorar, prevenir y controlar los riesgos asociados a los productos autorizados. Entre tales medidas de seguimiento se encuentran: (i) la recepción de notificaciones de los titulares de autorizaciones, médicos y profesionales sanitarios sobre las reacciones adversas acaecidas<sup>107</sup>; (ii) las comunicaciones e intercambio de información entre los autoridades nacionales y comunitarias competentes<sup>108</sup>; (iii) el requerimiento de información a los titulares de las

---

<sup>106</sup> HART, Dieter: "Patient information on drug therapy. A problem of medical malpractice law: Between product safety and user safety", en *European Journal of Health Law*, Volumen 14, Martinus Nijhoff Publishers, Países Bajos, 2007, p. 47 y ss.

<sup>107</sup> Artículo 24 del Reglamento 726/2004 y artículo 101 de la Directiva 2001/83/CE.

<sup>108</sup> Artículo 25 del Reglamento 726/2004 y artículo 105 de la Directiva 2001/83/CE.

autorizaciones sobre el examen riesgo-beneficio<sup>109</sup>; y (iv) las inspecciones realizadas sobre los laboratorios y establecimientos que elaboran y comercializan los medicamentos<sup>110</sup>.

Las anteriores técnicas constituyen cláusulas accesorias a la autorización impuestas con forma de cargas, destinadas a asegurar el cumplimiento de las condiciones de eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos mediante la promoción del flujo de información entre la industria farmacéutica, las autoridades competentes y la sociedad<sup>111</sup>. De esta manera, podrá conocerse oportunamente cualquier tipo de efecto adverso sobrevenido que, en general, se encuentre vinculado a un fármaco autorizado. En efecto, el procedimiento centralizado está orientado a la concesión de autorizaciones de funcionamiento, dirigidas a instaurar una relación jurídica de tracto sucesivo entre los laboratorios y la Administración Pública, con el objeto de vigilar la adecuada estabilidad de los riesgos y beneficios asociados a los medicamentos<sup>112</sup>.

No obstante, adicionalmente, las nuevas entidades químicas sobre las que existan sospechas concretas de estar

---

<sup>109</sup> Artículos 16.2 y 23 del Reglamento N° 726/2004 y artículos 102 y 103 de la Directiva 2001/83/CE.

<sup>110</sup> Artículos 8.2, 19.2 y 19.3 del Reglamento 726/2004.

<sup>111</sup> Sobre las cláusulas accesorias, véase VELASCO CABALLERO, F.: *Ob. Cit.*, p. 122 y ss.

<sup>112</sup> Sobre las autorizaciones de funcionamiento, véase LAGUNA DE PAZ, J.: *Ob. Cit.*, p. 60 y ss.

relacionadas a riesgos determinados, requieren de la aplicación de técnicas que se adecúen a tales circunstancias especiales. Para ello es necesario que los laboratorios propongan un sistema de gestión de riesgos, el cual requiere de tres elementos: (i) la especificación de la seguridad; (ii) el plan de farmacovigilancia; y (iii) las actividades de minimización del riesgo<sup>113</sup>.

Este tipo de técnicas especiales son fruto del diálogo a través de reuniones informales entre el CMUH y los laboratorios durante el procedimiento. La industria farmacéutica posee, en efecto, un verdadero interés en demostrar la eficacia, seguridad y calidad de los productos. De no quedar tal situación suficientemente verificada, existe el riesgo de que los fármacos sean en un futuro retirados del mercado, causando perjuicios económicos y afectando el prestigio comercial de los laboratorios. Por ello, puede sostenerse que la propia industria farmacéutica colabora en diseñar técnicas regulatorias efectivas para determinar cualquier riesgo sobrevenido con posterioridad a la autorización. A continuación, se analizará el sistema de gestión de riesgos que deben proponer los laboratorios sobre los productos vinculados a determinados efectos adversos potenciales<sup>114</sup>:

---

<sup>113</sup> Parte I, Sección 3.3 de *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use*, Comisión Europea, septiembre, 2008; y SMILLIE, Mary y BRUETON, Gina: *Ob. Cit.*, p. 105 y ss.

<sup>114</sup> El sistema de gestión de riesgos constituye una actividad de colaboración por parte de los laboratorios en la determinación de los riesgos asociados a

### 3.4.1. *La especificación de la seguridad*

El laboratorio solicitante debe detallar los datos relativos a los efectos adversos asociados a un medicamento, con el objeto de que éstos sean suficientemente determinados. Este requerimiento exige identificar principalmente los riesgos relevantes y potenciales vinculados al producto; la incertidumbre existente sobre ellos; la población que estará expuesta al riesgo; y cualquier otra información que contribuya a establecer el examen riesgo-beneficio. Tal información es recabada de los resultados de los estudios preclínicos en animales, así como en los estudios clínicos en humanos. En estos últimos deben especificarse los registros sobre eventos y reacciones adversas a las poblaciones de pacientes examinadas, discriminados por edad, sexo, raza, estado de gravidez y las interacciones del medicamento con otros productos<sup>115</sup>. De la anterior información podrán establecerse las incertidumbres científicas ocasionadas por las limitaciones existentes en aspectos como, por ejemplo, los efectos que producirán los fármacos en las poblaciones de pacientes no estudiadas; la interacción del producto con

---

sus productos. Sobre las obligaciones de colaboración, véase LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Los procedimientos administrativos...*, p. 167 y ss.; y DOMÉNECH PASCUAL, G.: "El seguimiento de normas y actos jurídicos", en *Revista de Administración Pública*, N<sup>o</sup> 167, Centro de Estudios Políticos y Constitucionales, Madrid, mayo-agosto, 2005, p. 124 y ss.

<sup>115</sup> Parte I, Sección 3.6, de *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use*, Comisión Europea, septiembre, 2008.

otros fármacos o alimentos; o bien, las sobredosis y el uso contrario a las indicaciones del etiquetado<sup>116</sup>.

### 3.4.2. *El plan de farmacovigilancia*

Dependiendo de la especificación de seguridad del sistema de gestión de riesgos, el CMUH apreciará los efectos particulares del medicamento y las incertidumbres existentes, para concluir si resulta necesario diseñar técnicas especiales referidas al caso concreto, que sean aplicadas adicionalmente a los mecanismos generales de farmacovigilancia señalados en la sección 3.4 de este apartado. Entre estas últimas pueden adoptarse: la supervisión, mediante estudios o ensayos clínicos post-autorización, de los pacientes que adquieran medicamentos de prescripción médica<sup>117</sup>.

Así, por ejemplo, en 2008, la Comisión Europea autorizó la comercialización de Janumet, medicamento para tratar la diabetes<sup>118</sup>. Durante su evaluación científica, el CMUH determinó la posibilidad de que el producto generara acidosis láctica e hipoglucemia en los pacientes, efectos adversos que pueden causar problemas estomacales y hasta pérdida del conocimiento. Frente a ello, el CMUH consideró conveniente la aplicación del

---

<sup>116</sup> En este sentido, CECCOLI, S.: *Ob. Cit.*, p. 140.

<sup>117</sup> Parte I, Sección 3.7, de *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use*, Comisión Europea, septiembre, 2008.

<sup>118</sup> Decisión C(2008)3868 de la Comisión Europea, de 16 de julio de 2008.

plan de farmacovigilancia propuesto por el laboratorio solicitante, Merck Sharp & Dohme, que consiste en llevar a cabo ensayos clínicos post-autorización durante tres a cuatro años, con el objeto de realizar un seguimiento de los efectos de Janumet y confirmar su seguridad<sup>119</sup>.

### 3.4.3. *Las técnicas de minimización de riesgos*

Al igual que el plan de farmacovigilancia, la actividad de minimización de riesgos está referida a la aplicación de técnicas post-autorización que contribuyan a gestionar efectos adversos que posean una naturaleza y gravedad particulares, y que, por tanto, requieran de la adopción de medidas especialísimas. Entre este tipo de medidas podríamos mencionar: el requerimiento de una prueba de embarazo para los pacientes que deseen adquirir un producto, o, bien, exigir el desarrollo de un plan educativo destinado al público en general, relacionado con los riesgos asociados a un fármaco.

Así, por ejemplo, la Comisión Europea autorizó en 2009 la comercialización de Hirobriz, medicamento para el tratamiento de la obstrucción pulmonar crónica<sup>120</sup>. Durante su evaluación científica se determinó que el producto está asociado a eventos de asma que pueden causar la hospitalización o muerte de los pacientes. Debido a ello, el CMUH consideró conveniente recomendar la aprobación

---

<sup>119</sup> Véase, *Assessment Report for Janumet*, EMEA/255349/2008, Agencia Europea del Medicamento, 8 de diciembre de 2009.

<sup>120</sup> Decisión C(2009)9775 de la Comisión Europea, 30 de noviembre de 2009.

de las actividades de minimización de riesgos propuestas por el laboratorio solicitante (Roche). Éstas consisten en realizar planes educativos para el público en general sobre el adecuado uso del medicamento, en atención a los posibles efectos adversos que pudiera generar. Asimismo, en caso de que se considere insuficiente la aplicación de la anterior técnica, el laboratorio deberá enviar cartas a los médicos (comúnmente conocidas, como “*Dear Dr.*” *Letters*), informando sobre la gravedad de los riesgos asociados a Hirobriz, pudiendo emplearse incluso mecanismos para restringir su distribución<sup>121</sup>.

### 3.5. *El examen riesgo-beneficio y el dictamen técnico del Comité de Medicamentos de Uso Humano*

Una vez que se ha evaluado la eficacia, seguridad y calidad de un medicamento, el CMUH debe emitir un dictamen técnico no vinculante sobre la conveniencia de autorizar su comercialización. Este dictamen suele estar conformado por una parte informativa y otra valorativa. La primera consiste en la descripción de las características técnicas del producto, el modo de fabricación, el etiquetado y prospecto, así como los sistemas de farmacovigilancia y de gestión de riesgos. Mientras que la parte valorativa versa sobre la apreciación de la información técnica del medicamento, concluyéndose mediante un examen riesgo-beneficio sobre la

---

<sup>121</sup> *Assessment Report for Hirobriz Breezhaler*, EMA/814999/2009, Agencia Europea del Medicamento, 17 de diciembre de 2009.

conveniencia de autorizar su comercialización<sup>122</sup>. Sobre el examen riesgo-beneficio nos remitimos a lo expuesto en la sección 2.3 del tercer apartado de este capítulo, de tal manera que si se determina que los beneficios terapéuticos generados por un medicamento son superiores a sus riesgos, el CMUH recomendará la autorización del fármaco. En caso contrario, aconsejará la denegación de la misma.

Por medio del dictamen técnico, el CMUH depura las complejidades técnicas del caso concreto con el fin de aportar transparencia a la evaluación científica y facilitar el conocimiento y valoración de los efectos del producto. En efecto, debe tomarse en cuenta que su contenido será apreciado en la fase de decisión del procedimiento por un órgano de naturaleza política: la Comisión Europea<sup>123</sup>. La

---

<sup>122</sup> Véanse el Considerando 14 del Reglamento 726/2004; artículo 26(a) de la Directiva 2001/83/CE; y el Considerando 16 de la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004.

<sup>123</sup> Como muestra del esfuerzo que se lleva a cabo durante la evaluación científica para lograr que sus dictámenes sean transparentes, la Agencia Europea del Medicamento publica un material denominado Reportes Públicos Europeos de Evaluación (EPAR's ). Mediante éstos se busca aproximar las consideraciones técnicas del CMUH al público en general, (véase HERXHEIMER, Andrew: "The European Medicines Evaluation Agency", en *British Medical Journal*, Volumen 312, British Medical Association, Londres, 17 de febrero de 1996, p. 394; SAUER, Fernand: "European Medicines Evaluation Agency is ahead of national licensing authorities", en *British Medical Journal*, Volumen 317, British Medical Association, Londres, 17 de octubre de 1998, p. 1078; ABBASI Kamran y HERXHEIMER, Andrew: "The European Medicines Evaluation Agency: open to criticism", en *British Medical Journal*, Volumen 317, British Medical Association, Londres, 3 de octubre de 1998, p. 898; y ABRAHAM, John y

jurisprudencia comunitaria reconoce, así, que la Comisión “no está en condiciones de efectuar apreciaciones de carácter científico sobre la eficacia y/o el carácter nocivo de un medicamento, la finalidad de la consulta preceptiva al CEF<sup>124</sup> es la de proporcionarle los elementos de apreciación científica indispensables que le permitan determinar, con pleno conocimiento de causa, las medidas adecuadas para garantizar un alto nivel de protección de la salud pública”<sup>125</sup>. De tal manera que, si bien el dictamen preceptivo del CMUH no es vinculante para la Comisión<sup>126</sup>, suele plantear dudas razonables y recomendaciones marcadamente influyentes sobre las medidas de protección que deben implementarse para controlar los riesgos e incertidumbres identificadas. Es por ello que, hasta 2010, la Comisión ha acogido todas las recomendaciones técnicas del CMUH en materia de autorización<sup>127</sup>.

---

LEWIS, Graham: “Secrecy and transparency of medicines licensing in the EU”, en *The Lancet*, Volumen 352, Elsevier, Londres, 8 de agosto de 1998, p. 480 y ss.).

<sup>124</sup> CEF son las siglas de “Comité de Especialidades Farmacéuticas”, cuyo nombre fue modificado al de “Comité de Medicamentos de Uso Humano”.

<sup>125</sup> STPI, caso: *Artegodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, apartado 198.

<sup>126</sup> Artículo 10 del Reglamento 726/2004.

<sup>127</sup> Véase la información contenida en el Registro Comunitario de Medicamentos: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/alfregister.htm>, (última entrada 10 de abril de 2011).

#### **4. La decisión de autorización por parte de la Comisión Europea**

La Comisión Europea posee la potestad de decidir las solicitudes de autorización de comercialización, una vez que se haya valorado la eficacia, seguridad y calidad de los productos mediante criterios científicos objetivos<sup>128</sup>. La Comisión adopta sus decisiones mediante la apreciación de: (i) las recomendaciones técnicas contenidas en el dictamen del CMUH; y (ii) las circunstancias políticas, sociales y económicas existentes en torno a la autorización de un medicamento. Así, en primer lugar, la Comisión Europea analiza la suficiencia, coherencia y pertinencia de los razonamientos técnicos del CMUH, estimando si éstos resultan consistentes, convincentes y acordes con el estado actual de los conocimientos científicos<sup>129</sup>. De acuerdo con el Reglamento 726/2004, los informes del CMUH no son vinculantes para la Comisión, por lo que esta última también podrá aportar datos técnicos, mediante la asesoría del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano, que contribuyan a establecer la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos y que, incluso, conlleven a una conclusión distinta a la del CMUH.

---

<sup>128</sup> Artículo 12 del Reglamento 726/2004.

<sup>129</sup> STPI, caso: *Pfizer Animal Health v. Consejo de la Unión Europea*, apartado 198.

Posteriormente, la Comisión debe preparar un proyecto de decisión<sup>130</sup> y enviarlo a los Estados miembros, así como al laboratorio solicitante, para que manifiesten por escrito sus observaciones técnicas<sup>131</sup>. Tales consideraciones serán remitidas al Comité Permanente, quien elaborará un dictamen no vinculante sobre el asunto, calificando los datos científicos que sustenten al dictamen del CMUH<sup>132</sup>.

En segundo lugar, la Comisión Europea debe apreciar las circunstancias políticas, sociales y económicas en torno a la autorización de un medicamento. Ello resulta necesario, pues, siempre existirá un margen de incertidumbre científica sobre los efectos de los productos, por lo que debe recurrirse a otros criterios que contribuyan a determinar la conveniencia de introducir un fármaco en el mercado. La Comisión Europea otorga, así, legitimidad democrática a la decisión de autorización, tomando en cuenta que ésta posee carácter vinculante para todos los Estados miembros. En efecto, el legislador comunitario concedió la potestad de decisión a la Comisión, en

---

<sup>130</sup> De acuerdo con el artículo 10 del Reglamento N° 726/2004, la Comisión debe fundamentar cualquier diferencia con el dictamen del CMUH.

<sup>131</sup> Cuando los Estados miembros presenten observaciones sobre cuestiones científicas no contenidas en el dictamen del CMUH, la Comisión suspenderá el procedimiento y solicitará a la Agencia Europea del Medicamento que realice un examen complementario (Artículo 10.4 del Reglamento 726/2004).

<sup>132</sup> Véanse el artículo 121 de la Directiva 2001/83/CE; los artículos 10.2 y 87.4 del Reglamento 726/2004; los artículos 4, 7 y 8 de la Decisión 1999/468; y los artículos 6 y 8 del Reglamento Interno del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano.

atención a las funciones ejecutivas y de gestión de los asuntos comunes que desempeña en el sistema comunitario europeo<sup>133</sup>. Razón de importancia fundamental, pues, si bien, los informes del CMUH afectan de un margen de certeza técnica a la decisión de autorización<sup>134</sup>; la Comisión, por su parte, garantiza que la entrada de los medicamentos en el mercado común europeo, se ordene al interés general comunitario. Seguidamente, analizaremos en qué consisten las apreciaciones políticas, sociales y económicas realizadas por la Comisión Europea en la fase de decisión.

#### 4.1. *Circunstancias políticas y sociales en torno a los medicamentos*

Debido a los márgenes de incertidumbre científica siempre existentes sobre los efectos de los medicamentos, la autorización de un producto también supone la introducción de un riesgo en la sociedad. Para apreciar las circunstancias políticas y sociales en torno a la autorización de un fármaco, la Comisión debe determinar, por tanto, la tolerabilidad de la sociedad frente a tales riesgos. Para ello, debe valorarse la vulnerabilidad de ésta frente a un padecimiento y a la incertidumbre científica de su tratamiento. En nuestro criterio, mientras más graves

---

<sup>133</sup> Artículo 17.1 del Tratado de la Unión Europea. Véase también, CHITI, M.: *Ob. Cit.*, p. 182 y ss.; y MANGAS MARTÍN, A. y LIÑÁN NOGUERAS, D.: *Ob. Cit.*, p. 199 y ss.

<sup>134</sup> STPI, caso: *Pfizer Animal Health v. Consejo de la Unión Europea*, apartado 201.

sean los padecimientos, la sociedad se encontrará dispuesta a asumir mayores riesgos. Por ejemplo, el cáncer y la gripe alteran el normal funcionamiento del organismo con mayor y menor gravedad, respectivamente. Por ello, sería inaceptable que los efectos adversos de los medicamentos antigripales fueran equivalentes a los que tratan el cáncer. La sociedad no lo toleraría, pues el cáncer afecta a la salud pública y está asociado a mayores espacios de incertidumbre de forma mucho más radical que el virus de la gripe. De esta forma, la determinación de la tolerabilidad social frente a los riesgos asociados a los productos, no es una cuestión que requiera datos puramente técnicos, sino que exige de valoraciones políticas y sociales que permitan apreciar la posición de la sociedad frente a la autorización de un medicamento concreto<sup>135</sup>.

#### 4.2. *Circunstancias económicas en torno a los medicamentos*

La Comisión Europea realiza una apreciación en conjunto de las circunstancias políticas, sociales y económicas en torno a la autorización de los medicamentos, pues se trata de valoraciones que se interrelacionan entre sí. No obstante, conviene analizar de forma separada este tipo de consideraciones económicas, con el fin de resaltar que la jurisprudencia comunitaria, en

---

<sup>135</sup> Sobre este tema, nos remitimos a lo expuesto en el apartado tercero, sección 3.2.2, y apartado cuarto, sección 2.2, del Capítulo I de este trabajo.

atención a lo dispuesto por el Tratado de la Unión Europea<sup>136</sup>, ha señalado expresamente que la protección de la salud pública constituye un interés preponderante, incluso ante cualquier tipo de consideraciones económicas<sup>137</sup>. Así, el Tribunal de Primera Instancia, en el caso *Artegodan v. Comisión*, expresó que no debe entenderse que la restricción de las autorizaciones constituya una lesión de la estabilidad de los actos administrativos y el principio de seguridad jurídica, cuando sea demostrado un balance negativo del examen riesgo-beneficio sobre la eficacia, seguridad y calidad de un medicamento<sup>138</sup>.

Dicho principio no debe, sin embargo, interpretarse de forma rigurosa y absoluta. La Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución, señala que existen casos en los que resulta necesario prestar una especial atención a las circunstancias económicas existentes en torno a la regulación<sup>139</sup>. Los Estados miembros tienen interés en promover la actividad de invención y desarrollo de medicamentos, pues ésta ha generado un sustancial beneficio a la salud humana,

---

<sup>136</sup> Artículo 174 del Tratado de la Unión Europea (actual artículo 191 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea).

<sup>137</sup> STPI, caso: *Artegodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, apartados 173 y ss.; y STJCE, caso: *Reino Unido v. Comisión e las Comunidades Europeas*, apartados 99 y ss.

<sup>138</sup> STPI, caso: *Artegodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, apartados 177 y ss.

<sup>139</sup> Apartado 6.3.4 de la Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución, COM(2000) 1.

transformándose la prognosis de diversos virus y enfermedades en el transcurso de los años<sup>140</sup>. Una aplicación rigurosa y estricta del principio de protección de la salud pública sobre las consideraciones económicas, desalentaría, por tanto, la actividad de los laboratorios, situación que iría en contra del interés de la protección de la salud pública. La Comisión debe, por ello, tomar en cuenta tales circunstancias en sus decisiones, ponderando la gravedad de los casos que justifiquen, por ejemplo, la suspensión, revocación o, bien, la permanencia del producto en el mercado hasta que se recaben mayores datos sobre los efectos negativos de un medicamento.

4.3. *Las relaciones entre los dictámenes técnicos del Comité de Medicamentos de Uso Humano y las decisiones de la Comisión Europea*

De acuerdo con las anteriores consideraciones, nos parece necesario aclarar las relaciones existentes entre las apreciaciones del CMUH y la Comisión Europea en el procedimiento centralizado, con el fin de determinar las conexiones existentes entre cada una de estas:

---

<sup>140</sup> En este sentido, VOGEL, Ronald J.: *Pharmaceutical Economics and public policy*, Pharmaceutical Products Press, Binghamton, 2007, p. 31 y ss.; ESTEVE PARDO, J.: "De la policía administrativa a la gestión de riesgos", en *Revista Española de Derecho Administrativo*, N° 119, julio-septiembre 2003, p. 618; y WOOD, Alastair J. J.: "A proposal for radical changes in the drug-approval process", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 355, Massachusetts Medical Society, Boston, 10 de agosto de 2006, p. 618.

En primer lugar, el dictamen científico del CMUH recae sobre la zona de certeza que, de acuerdo al conocimiento científico, es posible apreciar sobre la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. No obstante, la Comisión Europea puede, por su parte, participar también en la labor de concreción de tales conceptos jurídicos indeterminados, aportando otros datos técnicos que contribuyan a valorar la eficacia, seguridad y calidad de los fármacos, llegando, incluso, a una conclusión distinta a la del CMUH.

En segundo lugar, existe, como hemos dicho, una zona de incertidumbre imposible de precisar mediante el conocimiento científico. Es decir, si bien los expertos pueden arrojar criterios científicos objetivos sobre la eficacia, seguridad y calidad de un fármaco, existe un espacio sobre el que la ciencia no puede pronunciarse con precisión, sino a través de pronósticos y predicciones. Resultando, por ello, necesario que la Comisión Europea valore, mediante potestades discrecionales, la tolerabilidad de la sociedad frente a la autorización de un medicamento vinculado a tales espacios de incertidumbre sobre sus efectos (riesgos)<sup>141</sup>.

Pareciera que las recomendaciones técnicas poseen una gran influencia sobre la decisión de autorización,

---

<sup>141</sup> Sobre este tipo de conceptos jurídicos indeterminados con espacios de discrecionalidad, véase BACIGALUPO, M.: *Ob. Cit.*, p. 203 y ss.; DESDENTADO DAROCA, E.: *Los problemas del control judicial...*, p. 61 y ss., y *Discrecionalidad administrativa...*, p. 139 y ss.; y CIRIANO VELA, C.: *Ob. Cit.*, p. 138 y ss.

pues, hasta 2010, nunca han existido desacuerdos entre el CMUH, el Comité Permanente y la Comisión<sup>142</sup>. Sin embargo, en nuestro criterio, esta realidad puede interpretarse de dos formas. Por una parte, es posible que la zona de certeza sobre la eficacia, seguridad y calidad suela ser ciertamente determinante, impidiendo la aportación de datos técnicos distintos a los del CMUH y existiendo, por tanto, un reducido margen de apreciación discrecional para la Comisión<sup>143</sup>.

Por otra parte, también es posible concluir que, la identidad entre las conclusiones técnicas y las decisiones de la Comisión, se debe a que las apreciaciones científicas y las valoraciones políticas, sociales y económicas suelen coincidir. Consideramos que esta segunda interpretación es la correcta, pues la Comisión Europea es quien posee la potestad de decisión. Aportando criterios que escapan de las valoraciones científicas y que permiten adoptar las decisiones más convenientes para el interés general comunitario. El CMUH y el Comité Permanente no pueden, en este sentido, apreciar la vulnerabilidad de la sociedad frente a una enfermedad, así como la necesidad

---

<sup>142</sup> Véase la información contenida en el Registro Comunitario de Medicamentos: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/alfregister.htm>, (última entrada 10 de abril de 2011).

<sup>143</sup> STPI, caso: *Artegodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, apartado 198.

de autorizar un producto o, bien, restringir su autorización en un momento de alarma social<sup>144</sup>.

La Comisión Europea siempre podrá, por tanto, rechazar las recomendaciones técnicas del CMUH, bien sea mediante la aportación de otros criterios científicos objetivos o considerando, de acuerdo con las apreciaciones políticas, sociales y económicas, la decisión más conveniente para el bien común. La labor de la Comisión se manifiesta, así, como señalamos anteriormente, mediante dos tipos de actuaciones administrativas en la fase de decisión: Primero, debe apreciar la suficiencia, coherencia y pertinencia de los conocimientos científicos dirigidos a concretar los conceptos jurídicos indeterminados de eficacia, seguridad y calidad. Y, luego, realiza apreciaciones políticas, sociales y económicas sobre la tolerabilidad de la sociedad frente a los riesgos asociados a los medicamentos.

---

<sup>144</sup> Sobre la relación entre los dictámenes técnicos de los comités científicos y la autoridad reguladora, véase LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Los procedimientos administrativos...*, p. 172 y ss.; ESTEVE PARDO, J.: *Ciencia y Derecho ante los riesgos para la salud...*, p. 142 y ss.; y MONTORO CHINER, María Jesús: "Seguridad jurídica, principio de cautela y comités científicos", *Documentación Administrativa*, N° 265-266, enero-agosto, 2003, p. 344. Asimismo, sobre las limitaciones vinculadas a la evaluación científica del riesgo, véase DOMÉNECH PASCUAL, G.: *El régimen jurídico de la...*, p. 193 y ss.

## 5. La aplicación del principio de precaución

Como regla general, en el procedimiento centralizado, la Comisión Europea sólo puede restringir las autorizaciones concedidas a los laboratorios cuando resulte objetivamente comprobable que los fármacos incumplen con las condiciones de eficacia, seguridad o calidad<sup>145</sup>. No obstante, de acuerdo con el artículo 20.3 del Reglamento 726/2004, la Comisión puede adoptar medidas provisionales con base a indicios y sospechas de tales inobservancias. Se trata de medidas dirigidas a suspender los efectos de la autorización de comercialización otorgada, a fin de esclarecer una situación de riesgo que probablemente desaparezca en el tiempo<sup>146</sup>.

En nuestro criterio, tales medidas de protección pueden vincularse a la aplicación del principio de precaución, en casos en los que exista una amplia incertidumbre científica sobre la relación de causalidad entre un producto y sus efectos adversos. El principio de precaución es, en efecto, aplicado cuando los datos técnicos arrojan indicios de riesgos graves asociados a un fármaco, pues, debido al estado actual de los conocimientos científicos, no es posible determinar con suficiente certeza la eficacia, seguridad o calidad de un

---

<sup>145</sup> Véase el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.

<sup>146</sup> Sobre las medidas de suspensión en el régimen de autorización de medicamentos, véase DOMÉNECH PASCUAL, G.: *El régimen jurídico de la...*, p. 309 y ss.

producto<sup>147</sup>. Tal concepción de los riesgos no puede ser, sin embargo, puramente hipotética. El Tribunal de Primera Instancia de las Comunidades Europeas ha señalado, en el caso *Pfizer Animal Health/Consejo*, que sólo pueden adoptarse medidas de protección con base al principio de precaución, cuando la existencia de efectos adversos potenciales se encuentre documentada en atención al conocimiento científico disponible para el momento<sup>148</sup>.

Debe considerarse, así, que, debido al vacío técnico provocado por la mayor incertidumbre científica existente, las potestades discrecionales de la Comisión Europea adquieren mayor relevancia. Dicho organismo está obligado a decidir y, por tanto, a aportar criterios que permitan adoptar la decisión más óptima, conveniente o plausible en salvaguarda de la salud pública, atendiendo a criterios lógicos o de experiencia que brinden la certeza que, en parte, ha dejado de aportar la ciencia<sup>149</sup>. Las medidas de protección aplicadas por medio del principio

---

<sup>147</sup> En este sentido, ESTEVE PARDO, J.: *Ciencia y Derecho ante los riesgos para la salud...*, p. 143; y CIERCO SEIRA, C.: *Ob. cit.*, p. 109.

<sup>148</sup> STPI, caso: *Pfizer Animal Health v. Consejo de la Unión Europea*, apartado 144; LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Public health, environmental protection and trade restrictions...*, p. 733 y ss.; DOMÉNECH PASCUAL, G.: *Derechos fundamentales y...*, p. 285 y ss.; y SEGURA RODA, Isabel: "Principio de precaución: ¿es necesaria una (nueva) Comunicación interpretativa de la Comisión?", en *Gaceta Jurídica de la Unión Europea y de la Competencia*", N° 229, enero-febrero 2004, p. 44.

<sup>149</sup> Sobre la relación entre los dictámenes técnicos de los comités científicos y la autoridad reguladora, véase LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Los procedimientos administrativos...*, p. 172 y ss.; y ESTEVE PARDO, J.: *Ciencia y Derecho ante los riesgos para la salud...*, p. 142 y ss.

de precaución pueden, por ello, consistir en actos positivos u omisiones. La Comisión debe estimar si lo más conveniente para la sociedad es restringir las autorizaciones de medicamentos, atarlas al cumplimiento de cláusulas accesorias o esperar a que se recaben más pruebas sobre los efectos adversos<sup>150</sup>. Resulta, para ello, necesario apreciar la tolerabilidad social del riesgo, con el fin de determinar hasta qué punto resulta razonable que la sociedad soporte los efectos negativos vinculados a un medicamento o, bien, a la enfermedad que éste pretenda tratar<sup>151</sup>. De acuerdo con la Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución, las decisiones adoptadas en estos casos deben ser orientadas por medio de un conjunto de principios que contribuyan a afectarlas de razonabilidad, tales como la proporcionalidad, no discriminación, coherencia, análisis de las ventajas e inconvenientes y el estudio de la evolución científica<sup>152</sup>. A continuación, analizaremos en qué consisten cada uno de estos principios, a la luz de las complejas circunstancias asociadas al régimen de autorización de medicamentos y que deben tenerse en cuenta para su aplicación en el caso concreto:

---

<sup>150</sup> Apartado 5.2.1 de la Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución, COM(2000) 1.

<sup>151</sup> En este sentido, CHRISTOFOROU, T.: *Ob. Cit.*, p. 36 y ss.

<sup>152</sup> apartados 6.3.1, 6.3.2, 6.3.3, 6.3.4 y 6.3.5 de la Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución, COM(2000) 1.

### A. *Proporcionalidad*

El principio de proporcionalidad busca establecer criterios de razonabilidad que permitan ajustar el ejercicio de una potestad administrativa al fin idóneo establecido en la normativa jurídica comunitaria. Para la aplicación del principio de precaución, la Comisión Europea debe llevar a cabo una correcta apreciación de las circunstancias de índole científico, político, social y económico orientadas al fin previsto en el Reglamento 726/2004: proteger a la salud pública en los casos de medicamentos que incumplan con las condiciones adecuadas de eficacia, seguridad y calidad. No obstante, existen circunstancias que debilitan la aplicación del principio de proporcionalidad, como es el hecho de que el legislador no establece de forma detallada cómo cumplir con tal fin normativo. Las normas contenidas en el Reglamento 726/2004 son abiertas y requieren, por tanto, de su concreción por parte del CMUH y la Comisión en el procedimiento. En tales casos, la jurisprudencia comunitaria ha establecido que sólo el carácter manifiestamente desproporcionado de la medida de protección adoptada en relación con el fin previsto por el legislador comunitario, podría afectar su legalidad<sup>153</sup>.

---

<sup>153</sup> STJCE, caso: *Alliance for Natural Health*, 12 de julio de 2005, asunto C-154/04 y C-1455/04, apartado 52; SSTPI, caso: *ABNA Ltd. y otros*, 6 de diciembre de 2005, asunto C-453/03, C-11/04, C-12/04, C-194/04, apartado 69, y caso: *Industrias Químicas del Vallés, S.A. v. Comisión*, 28 de junio de 2005, asunto T-158/03, apartados 136 y ss. Asimismo, véase también LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Public health, environmental protection and trade restrictions...*, p. 740 y ss.

Debe entenderse, en este sentido, que la aplicación del principio de precaución supone una ponderación de intereses que permitan concretar de la forma más adecuada, óptima o plausible el fin contenido en el Reglamento 726/2004<sup>154</sup>.

#### B. *No discriminación*

El principio de no discriminación exige que “las situaciones comparables no sean tratadas de manera diferente, y que las situaciones diferentes no se traten del mismo modo, a menos que tal tratamiento esté justificado objetivamente”<sup>155</sup>. Si bien este principio contribuye a brindar seguridad jurídica sobre la regulación de los medicamentos en casos de incertidumbre, la anterior definición resulta simple e insuficiente, tomando en cuenta que enfrentarse a situaciones comparables en el contexto de actividades que generan riesgos potenciales, es una labor elevadamente compleja<sup>156</sup>. Al menos en el régimen de autorización de medicamentos, la Comisión debe analizar situaciones que difícilmente son asimilables entre

---

<sup>154</sup> Sobre las técnicas administrativas adoptadas en el régimen de autorización de nuevos medicamentos para la aplicación de las normas finalistas contenidas en el Reglamento 726/2004, nos remitimos a lo expuesto en el Capítulo III de este trabajo.

<sup>155</sup> Apartado 6.3.2. de la Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución, COM(2000) 1.

<sup>156</sup> RODRÍGUEZ FONT, Mariola: *Régimen jurídico de la seguridad alimentaria. De la policía administrativa a la gestión de riesgos*, Marcial Pons, Madrid, 2007, p. 263 y ss.

sí, tales como la apreciación de las enfermedades que los productos tratan, la forma en la que éstas inciden sobre la sociedad, las alternativas terapéuticas existentes en el mercado, entre otras circunstancias que varían en cada caso concreto. Ni siquiera es posible sostener que las medidas pueden ser similares en casos de medicamentos de igual clase terapéutica, pues han existido casos en los que éstos generan distintos riesgos entre sí. Por ejemplo, los productos Bextra, Vioxx y Celebrex contienen la misma sustancia activa, sin embargo, los dos primeros han sido retirados del mercado, mientras que el último no<sup>157</sup>.

### C. *Coherencia*

El principio de coherencia posee un contenido muy similar al anterior. Exige que las medidas de protección sigan los criterios contenidos en decisiones dictadas en casos precedentes sobre riesgos conocidos, de tal forma que estos últimos se constituyan en un presupuesto de hecho para la aplicación del principio de precaución<sup>158</sup>. En efecto, aun cuando exista elevada incertidumbre científica en torno a un caso, es posible que éste se asemeje a otro decidido con base a suficientes datos técnicos. No obstante, debe apreciarse previamente si entre uno y otro caso ha variado la posición de la sociedad frente a una enfermedad y los riesgos asociados a un medicamento, pues resulta

---

<sup>157</sup> En este sentido, EPSTEIN, R.: *Ob. cit.*, 132 y ss. Asimismo, véase el apartado cuarto, sección 4.3, del Capítulo I.

<sup>158</sup> RODRÍGUEZ FONT, M.: *Ob. cit.*, p. 264.

posible que la percepción del riesgo varíe, dependiendo de circunstancias como el estado del conocimiento científico.

Así, por ejemplo, los efectos adversos vinculados a los medicamentos para tratar el virus A/H1N1, deben valorarse de forma distinta dependiendo de la vulnerabilidad social frente a la referida enfermedad y los riesgos vinculados al producto. En 2009, cuando la Organización Mundial de la Salud declaró el estado de pandemia causado por la gripe porcina, los medicamentos para tratar dicha enfermedad fueron evaluados mediante procedimientos especiales con el fin de acelerar su autorización. Ahora bien, si actualmente, una vez superado el estado de pandemia, resultara necesario evaluar un medicamento de la misma clase terapéutica, posiblemente se aplique otro tipo de evaluación científica y, por tanto, de valoraciones políticas, sociales y económicas.

D. *Análisis de las ventajas e inconvenientes que se derivan de la acción o falta de acción*

Este principio se refiere a que la Comisión debe apreciar, a corto y largo plazo, cuáles son las ventajas e inconvenientes en asumir estrategias de acción o inacción para gestionar los riesgos vinculados a un medicamento. El fin de ello es apreciar la aceptabilidad social del riesgo, para determinar hasta qué punto resulta razonable soportar este último o, bien, la enfermedad que éste pretenda tratar. La Comisión deberá, para ello, tomar en

cuenta los intereses económicos en torno a la restricción de una autorización, considerando siempre que la protección de la salud pública es un valor preponderante<sup>159</sup>. Se trata, por tanto, de ponderar los intereses comerciales y derechos adquiridos por los laboratorios, de una parte, y, de otra, la posición de la sociedad frente a las sospechas o indicios de riesgos generados por el producto, tomando en cuenta la gravedad de la enfermedad tratada por este último y las alternativas terapéuticas existentes en el mercado. Todo ello exige de una apreciación discrecional de la Comisión sobre la zona de incertidumbre asociada a los elementos técnicos del producto, atendiéndose a criterios de experiencia, prudencia y lógica que permitan determinar lo más conveniente para la sociedad.

#### E. *Estudio de la evolución científica*

La Comisión debe realizar un seguimiento periódico de las pruebas que sustentan las medidas de protección adoptadas, con el objeto de evaluar si la situación ha variado con ocasión a la existencia de nueva información técnica<sup>160</sup>. En efecto, es posible que el estado de los conocimientos científicos sobre los efectos generados por un producto pueda cambiar. De tal manera que las sospechas o indicios que, en un principio, se tenían sobre

---

<sup>159</sup> Apartado 6.3.4 de la Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución, COM(2000) 1.

<sup>160</sup> Apartado 6.3.5 de la Comunicación de la Comisión sobre el recurso al principio de precaución, COM(2000) 1.

los riesgos asociados a un medicamento y que fundamentaron una suspensión de su autorización, ahora permitan demostrar que se trata de un riesgo socialmente aceptable y que, por tanto, debe revocarse la medida provisional. Para ello resultan de gran utilidad las cláusulas accesorias a la autorización, como, por ejemplo, las técnicas especiales de gestión de riesgos dirigidas a recabar mayor información sobre el desarrollo del producto en el mercado.

#### 5.1. *Casos de aplicación del principio de precaución*

La Comisión Europea no ha aplicado el principio de precaución en relación a fármacos autorizados mediante el procedimiento centralizado. No obstante, a continuación nos referiremos a dos casos: el primero está referido a la aplicación del principio de precaución para la revocación de la autorización de un conjunto de medicamentos para el tratamiento de la obesidad, en el marco del procedimiento arbitral previsto en la Directiva 75/319/CEE<sup>161</sup>. El segundo, versa sobre la aplicación del principio de precaución sobre la autorización de adimentos alimentarios, al que nos parece oportuno referirnos por haberse producido una confrontación entre las apreciaciones de los comités científicos y la Comisión:

---

<sup>161</sup> Actualmente, el procedimiento arbitral se encuentra previsto en los artículos 32 y ss. de la Directiva 2001/83/CE.

A. *Medicamentos para tratar la obesidad*

En 1999, el CMUH recomendó revocar las autorizaciones de un conjunto de medicamentos para tratar la obesidad, por existir sospechas e indicios de estar vinculados a ineficacias terapéuticas<sup>162</sup>. En efecto, con base a un conjunto de directrices científicas<sup>163</sup>, se acogió el criterio de que dicho tratamiento debía procurar una pérdida de peso duradera, de al menos doce meses. Sin embargo, las pruebas aportadas por los laboratorios sólo demostraban su eficacia a corto plazo. En atención a ello, el CMUH concluyó que resultaba discutible que los productos cumplieren con el requisito de eficacia, decidiendo la Comisión Europea, seguidamente, revocar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos, aplicando implícitamente el principio de precaución<sup>164</sup>.

Posteriormente, el Tribunal de Primera Instancia, en el caso *Artegodan v. Comisión*, declaró la nulidad de las anteriores decisiones, por considerar que la revocación de las autorizaciones no se basaban en nuevos datos técnicos que permitieran apreciar la ineficacia terapéutica de los

---

<sup>162</sup> Véanse los Anexos I y II de las Decisiones de la Comisión Europea C(2000) 452, C(2000) 453 y C(2000) 608, del 9 de marzo de 2000.

<sup>163</sup> *Note for Guidance on Clinical Investigation of Drugs Used in Weight Control*, CPMP/EWP/281/96, Comité de Especialidades Farmacéuticas, 17 de diciembre de 1997.

<sup>164</sup> Decisiones de la Comisión Europea C(2000) 452, C(2000) 453 y C(2000) 608, del 9 de marzo de 2000. Véase también, STPI, caso: *Artegodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, apartado 174.

productos, sino en un cambio de criterio científico sobre el tratamiento de la obesidad. Así, después de apreciar los complejos razonamientos técnicos contenidos en algunos extractos de las directrices científicas acogidas por el CMUH<sup>165</sup>, el Tribunal de Primera Instancia concluyó que no existían nuevos datos que aportaran indicios fundados sobre la variación del examen riesgo-beneficio de los productos. Declarando, finalmente, que “la necesidad de no reducir la gama de medicamentos disponibles destinados al tratamiento de una afección determinada aboga en favor de mantener el medicamento en el mercado, a fin de permitir, en cada caso, la prescripción del medicamento más adecuado”<sup>166</sup>.

En nuestro criterio, resulta discutible el control ejercido por el Tribunal de Primera Instancia sobre las apreciaciones científicas del CMUH en este caso, es decir, sobre un conjunto de juicios técnicos fundados en el estado actual del conocimiento científico<sup>167</sup>. Estos son los tipos de problemas que presenta la incertidumbre en torno a los

---

<sup>165</sup> STPI, caso: *Artegodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, apartados 214 y ss.

<sup>166</sup> *Ob. Cit.*, apartado 195. Véase también al respecto, DOMÉNECH PASCUAL, G.: *Derechos fundamentales y...*, p. 283, *El régimen jurídico de la...*, p. 324 y ss., “Responsabilidad patrimonial de la Administración por actos jurídicos ilegales. ¿Responsabilidad objetiva o por culpa?”, en *Revista de Administración Pública*, Nº 183, Centro de Estudios Políticos y Constitucionales, Madrid, septiembre-diciembre, 2010, p. 183 y ss.

<sup>167</sup> STJCE: caso: *Upjohn Ltd.*, 21 de enero de 1999, asunto C-120/97, apartado 34; y STPI, caso: *Artegodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, apartados 199 y ss.

efectos de los medicamentos, pues al adoptarse decisiones con base a pruebas insuficientes y de carácter indiciario, se dificulta al juez comunitario comprobar si los hechos se adecuan a las previsiones legales correspondientes.

B. *Caso Pfizer Animal Health*

En 1998, varios comités científicos nacionales advirtieron que la “virginiamicina”, adimento alimenticio para el crecimiento animal contenido en productos autorizados, se encontraba vinculada a riesgos para la salud humana. Con el objeto de decidir sobre ello, el Comité Permanente de la Alimentación Animal emitió un dictamen técnico, a petición de la Comisión Europea, en el que consideró que tal sustancia no representaba un peligro para la salud humana. No obstante, en el proyecto de decisión, la Comisión no acogió las conclusiones del Comité Permanente, por lo que el Consejo Europeo debió resolver el asunto, decidiendo la retirada de la “virginiamicina” del mercado<sup>168</sup>.

Las razones de la decisión del Consejo Europeo se fundaron en la amplia incertidumbre científica presente en la evaluación, lo que justificaba el retiro de la “virginiamicina” del mercado con el objeto de evitar efectos adversos potenciales sobre la salud pública. Tal incertidumbre científica consistía en (i) la existencia de bacterias y microorganismos que causaban resistencias a la “virginiamicina” y a antibióticos de uso humano; y (ii) la

---

<sup>168</sup> Aquí seguimos la STPI, caso: *Pfizer Animal Health*; y el Reglamento (CE) N° 2821/98 del Consejo Europeo, de 17 de diciembre de 1998.

producción de un posible caso de transmisión entre animales y humanos de tal resistencia. El Consejo estimó, en este sentido, que de confirmarse el caso de transmisión al hombre, los efectos de algunos antibióticos de uso humano resultarían ineficaces. Aunque ello no conste en la referida decisión, consideramos que el Consejo Europeo aplicó criterios de experiencia en atención a los antecedentes relativos a la transmisión de la “encefalopatía espongiiforme bovina”, sobre la cual existieron elevados niveles de incertidumbre que generaron alarma en Europa.

## **Capítulo III**

### **Especialidades regulatorias en el régimen de autorización de nuevos medicamentos**

Del estudio realizado en los Capítulos anteriores puede concluirse que uno de los principales cometidos del régimen de autorización de nuevos medicamentos es la regulación de los riesgos e incertidumbres asociados a tales productos. Dicha realidad ha planteado en otros sectores especiales (por ejemplo, en materia de seguridad alimentaria, energía nuclear, medioambiente, aguas) una nueva concepción del funcionamiento de la Administración Pública, relacionada con el ejercicio de actividades que promueven el flujo de información entre los organismos reguladores y la sociedad, la flexibilidad de las actuaciones administrativas, la proliferación de medidas provisionales, entre otras. Se trata, así, de nuevas tendencias regulatorias que sólo pueden comprenderse

parcialmente por medio de las categorías jurídicas generales del Derecho Administrativo.

El objeto del presente Capítulo es comprobar si de acuerdo con las corrientes doctrinales que explican el funcionamiento de la Administración Pública, es posible comprender el régimen de autorización de nuevos medicamentos. El Capítulo se ha dividido, para ello, en tres apartados. En el primero se analizarán las principales similitudes y diferencias entre el régimen americano y el europeo, con el fin de identificar sus elementos caracterizadores. En el segundo, nos proponemos determinar las funciones administrativas ejercidas por la FDA, la Agencia Europea del Medicamento y la Comisión, de acuerdo con un análisis inductivo de los criterios ordenadores del ámbito especial y las formas de hacer de los organismos reguladores. Finalmente, el tercer apartado se referirá a la centralidad del procedimiento administrativo en el régimen de autorización de nuevos medicamentos. Estudio que requiere examinar la influencia de las nuevas tendencias regulatorias sobre el modelo clásico de procedimiento administrativo.

## **I. PRINCIPALES SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN LOS SISTEMAS AMERICANO Y EUROPEO**

El régimen de autorización de nuevos medicamentos en Estados Unidos y la Unión Europea constituye el ejercicio de una actividad administrativa de ordenación

orientada a gestionar los riesgos asociados a los medicamentos. Ambos sistemas se asemejan por las funciones, técnicas y características aplicadas para llevar a cabo dicho cometido, entre las cuales pueden mencionarse: la organización de las agencias mediante oficinas especializadas en las disciplinas vinculadas a los fármacos; la adopción de normas legales abiertas que conceden un amplio margen de acción a los organismos reguladores; la cooperación de la sociedad en la evaluación de los fármacos; la flexibilidad de previsión de los modos de acción administrativa; y la aplicación de cláusulas accesorias a la autorización dirigidas a realizar un seguimiento de los efectos de los productos con posterioridad al procedimiento.

Asimismo, consideramos que la principal diferencia entre ambos sistemas se produce en el procedimiento de autorización de comercialización, concretamente en la distribución de las funciones de evaluación de los fármacos y de decisión de las solicitudes. Por una parte, el régimen de autorización americano se encuentra dirigido por un organismo conformado principalmente por expertos (el CDER), responsable de la evaluación científica y titular de las potestades de decisión sobre la autorización de las solicitudes. Por otra, en el régimen europeo, existe una separación en el ejercicio de tales funciones: el CMUH es el organismo científico encargado de evaluar los fármacos, mientras que la Comisión Europea posee la potestad de adoptar las decisiones de autorización. Se establece, por tanto, de forma clara, la distinción de funciones de apreciación técnica y de tipo político,

económico y social. Aun cuando el régimen de autorización americano posee, en líneas generales, una especial relevancia científica, luego, en el procedimiento existen espacios en los que participan diversos grupos de interés, como representantes de la industria farmacéutica y de las asociaciones de consumidores y pacientes, que contribuyen a establecer una comprensión integral de los efectos asociados a los productos. A continuación nos referiremos de forma detallada a las principales semejanzas y diferencias entre el régimen de autorización de nuevos medicamentos de los sistemas americano y europeo.

## **1. Similitudes y diferencias respecto a la organización interna de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento**

Las principales similitudes y diferencias sobre la estructura interna de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento pueden apreciarse en dos ámbitos: la distribución de funciones entre las oficinas del CDER y las agrupaciones de expertos de la Agencia Europea del Medicamento; y sus relaciones internas. A continuación analizaremos cada uno ellos.

### *1.1 Distribución de funciones*

La FDA y la Agencia Europea del Medicamento se encuentran conformadas por un conjunto de oficinas y grupos de expertos especializados en las distintas clases

terapéuticas de los medicamentos, así como en las disciplinas técnicas asociadas a ellos. No obstante, la organización de la FDA es más compleja, posee alrededor de nueve mil empleados permanentes (mientras que la Agencia Europea del Medicamento tiene cerca de trescientos)<sup>1</sup> y está orientada a realizar la evaluación científica de los fármacos con mayor especificidad técnica. El CDER, organismo encargado de dirigir los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y comercialización de nuevos medicamentos, se encuentra integrado por las Oficinas de Nuevos Medicamentos, Ciencia Farmacéutica, Ciencia Traslacional y de Vigilancia y Epidemiología<sup>2</sup>. Cada una de ellas ejerce funciones técnicas especiales sobre la evaluación de la eficacia, seguridad, calidad, prognosis y riesgos vinculados a los fármacos. No obstante, con el objeto de llevar a cabo una evaluación científica más detallada, las referidas oficinas se dividen y subdividen, a su vez, en un conjunto de agrupaciones encargadas de analizar elementos técnicos cada vez más concretos.

---

<sup>1</sup> Véase, CECCOLI, Stephen: *Pill Politics. Drugs and the FDA*, Lynne Rienner Publishers, Colorado, 2004, p. 4; y GARATTINI, Silvio y BERTELE', Vittorio: "The role of the EMEA in regulating pharmaceutical products", en *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, MOSSIALOS, Elias, MRAZEK, Monique y WALLEY, Tom (Eds.), Open University Press, Berkshire 2004, p. 87.

<sup>2</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.1, Food and Drug Administration, 25 de enero de 2010; *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1264.1, Food and Drug Administration, 14 de marzo de 2005; *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1268.1, Food and Drug Administration, 9 de mayo de 2006; y *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.5, Food and Drug Administration, 28 de septiembre de 2007.

Por ejemplo, la Oficina de Nuevos Medicamentos está conformada por las Oficinas de Evaluación de Medicamentos I, Evaluación de Medicamentos II, Evaluación de Medicamentos III, Evaluación de Medicamentos IV, Medicamentos Antimicrobianos y Medicamentos Oncológicos, todas ellas especializadas en evaluar grupos de fármacos organizados según su clase terapéutica<sup>3</sup>. En este sentido, la Oficina de Evaluación de Medicamentos III se encarga de analizar la eficacia y seguridad de las solicitudes relativas a productos para tratamientos de gastroenterología, reproductivos, urológicos, dermatológicos o dentales. A su vez, dicha Oficina está conformada por las Divisiones de Medicamentos Gastrointestinales, Medicamentos Urológicos y para la Fertilidad, y Medicamentos Dermatológicos y Dentales<sup>4</sup>. Tal estructura organizativa, orientada hacia la especificidad de la evaluación científica, se reproduce de igual forma en el resto de oficinas del CDER.

Por su parte, en el sistema europeo, la organización interna de la Agencia posee una menor complejidad. El CMUH, organismo científico encargado de dirigir la evaluación científica de los medicamentos, está integrado por treinta y dos científicos, veintisiete de ellos designados por cada uno de los Estados miembros y cinco por la

---

<sup>3</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.1, Food and Drug Administration, 25 de enero de 2010.

<sup>4</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.40, Food and Drug Administration, 1 de mayo de 2005.

Agencia Europea del Medicamento<sup>5</sup>. Dichos expertos suelen ser, a su vez, miembros de las agencias reguladoras de los Estados miembros<sup>6</sup>, por lo que puede decirse que, en el sistema europeo, se produce una externalización de las funciones de evaluación científica. La Agencia ha creado, por ello, un conjunto de agrupaciones de expertos que prestan asesoría al CMUH durante la fase de evaluación, aun cuando no poseen el nivel de especificidad técnica del sistema americano<sup>7</sup>. Actualmente existen, en este sentido, cuatro grupos de trabajo: Grupo de Trabajo sobre Consultoría Técnica, especializado en las diferentes clases terapéuticas de los medicamentos<sup>8</sup>; Grupo de Trabajo sobre Seguridad, encargado de evaluar los aspectos no clínicos de los fármacos<sup>9</sup>; Grupo de Trabajo sobre Calidad, dirigido a analizar el proceso de fabricación

---

<sup>5</sup> Artículo 61 del Reglamento 726/2004; y *Committee for Medicinal Products for Human Use. Rules of Procedure*, EMEA/MB/87146/2007, Agencia Europea del Medicamento, 19 de marzo de 2007.

<sup>6</sup> En este sentido, CUVILLIER, Antoine: "The role of the European Medicines Evaluation Agency in the harmonization of pharmaceutical regulation", en *Pharmaceutical Medicine, Biotechnology and European Law*, GOLDBERG, Richard y LONBAY, Julian (Eds.), Cambridge University Press, Cambridge, 2006, p. 146; MOSSIALOS, Elias, WALLEY, Tom y MRAZEK, Monique: "Regulating pharmaceuticals in Europe: an overview", en *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, MOSSIALOS, E., MRAZEK, M. y WALLEY, T. (Eds.), Open University Press, Berkshire, 2004, p. 8; y GARATTINI, S. y BERTELE', V.: *Ob. Cit.*, p. 64.

<sup>7</sup> Artículo 56.2 del Reglamento 726/2004.

<sup>8</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure of the Scientific Advice Working Party*, EMEA/CHMP/SAWP/69686/04 Agencia Europea del Medicamento, 25 de junio de 2009.

<sup>9</sup> *Mandate, Objectives and rules of procedure for the CHMP Safety Working Party*, EMEA/CHMP/SWP/142030/2004, Agencia Europea del Medicamento, 1 de junio de 2006.

de los medicamentos<sup>10</sup>; Grupo de Trabajo sobre Farmacovigilancia, destinado a valorar las técnicas de seguimiento de los productos<sup>11</sup>; y el Grupo de Trabajo sobre las relaciones entre la Agencia y las Organizaciones de Pacientes y Consumidores, orientado a evaluar las apreciaciones realizadas por tal tipo de asociaciones<sup>12</sup>. Asimismo, la Agencia Europea del Medicamento también ha creado grupos de asesoría científica especializados en las distintas clases terapéuticas de los fármacos, con el objeto de contribuir a resolver cualquier diferencia entre los miembros del CMUH durante la elaboración del informe técnico conclusivo de la evaluación<sup>13</sup>.

## 1.2. *Relaciones internas*

Debido a la amplia estructura organizativa del CDER, las relaciones entre las oficinas que lo conforman también poseen una mayor complejidad. De un lado, los grupos de trabajo y de asesoría científica de la Agencia Europea del

---

<sup>10</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure for the joint CHMP/CVMP Quality Working Party*, CHMP/CVMP/QWP/80473/2004, Comité de Medicamentos de Uso Humano, 16 de diciembre de 2004.

<sup>11</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure for the CHMP Pharmacovigilance Working Party*, EMEA/CHMP/PhVWP/88786/04, Agencia Europea del Medicamento, 23 de junio de 2005.

<sup>12</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure for the EMEA Human Scientific Committees Working Party with Patients' and Consumers' Organisations*, EMEA/208157/2006, Agencia Europea del Medicamento, 7 de septiembre de 2006.

<sup>13</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure for the scientific advisory groups and ad-hoc experts groups*, EMA/117014/2010, Agencia Europea del Medicamento, 20 de mayo de 2010.

Medicamento se limitan a ejercer funciones de consultoría, por lo que no participan en la elaboración del informe conclusivo de la evaluación científica. Éste es adoptado al menos con el acuerdo de la mayoría simple de los miembros del CMUH<sup>14</sup>. En cambio, en el sistema americano, la Oficina de Nuevos Medicamentos debe adoptar la decisión de autorización con el concierto del resto de oficinas del CDER, al menos sobre las cuestiones más relevantes. Y, en caso de identificarse la existencia de riesgos graves asociados a un producto, resulta necesario adoptar la decisión conjuntamente con la Oficina de Vigilancia y Epidemiología<sup>15</sup>.

Como puede apreciarse de las anteriores consideraciones, la organización de la FDA y de la Agencia Europea del Medicamento se diferencia, principalmente, en la especificidad de las funciones de evaluación adoptada en uno y otro sistema. Asimismo, sobre esto, resulta relevante resaltar la externalización de las funciones de evaluación científica por parte de los miembros del CMUH en el sistema europeo. A diferencia del CDER, que posee un grupo de expertos permanentes y que se dedican exclusivamente al ejercicio de tales funciones. Consideramos, en este sentido, que el modelo americano resulta más complejo y riguroso que el europeo.

---

<sup>14</sup> Artículo 61.7 del Reglamento 726/2004.

<sup>15</sup> *Memorandum of Agreement between the Office of New Drugs and the Office of Surveillance and Epidemiology in the Center for Drug Evaluation and Research*, Director del Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Director de la Oficina de Nuevos Medicamentos y Director de la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, 16 de junio de 2009.

Es posible que ello se encuentre relacionado con el hecho de que exista un mayor número de medicamentos autorizados en la Unión Europea y rechazados (o aún no aprobados) en Estados Unidos. Entre 2009 y 2011 se han identificado al menos diez casos, como, por ejemplo, “Galvus”, para el tratamiento de la diabetes; Acomplia, para la obesidad; “Tredaptive”, para el colesterol; o “Yondelis”, para el cáncer, entre otros<sup>16</sup>. En el mismo período, la Comisión Europea ha rechazado (o no aprobado aún) al menos tres solicitudes referidas a productos autorizados por el CDER: Ixempra, para el tratamiento del cáncer; Savella, para la fibromialgia; y Vibativ, para infecciones en la piel<sup>17</sup>.

## **2. Similitudes y diferencias respecto al procedimiento de autorización de ensayos clínicos**

Las principales similitudes y diferencias existentes en el procedimiento de autorización de ensayos clínicos de los sistemas americano y europeo, pueden apreciarse en tres ámbitos: los criterios de evaluación científica; la labor de los comités éticos; y la adopción de cláusulas accesorias a la autorización dirigidas a realizar el seguimiento de los

---

<sup>16</sup> El resto de medicamentos autorizados por la Comisión Europea y rechazados (o aún no aprobados) por el CDER son: Mepact, Firazyr, Bridion, Fablyn, Xarelto y Onbrez Breezhaler. Al respecto, véase el registro federal de medicamentos, en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>, (última entrada, 14 de mayo de 2011).

<sup>17</sup> En este sentido, véase el registro comunitario de medicamentos, en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm), (última entrada, 14 de mayo de 2011).

efectos de los productos. A continuación analizaremos cada uno ellos.

### *2.1. Los criterios de evaluación científica*

El FFDCA establece como criterio de evaluación, la existencia de “riesgos no razonables” vinculados a los medicamentos<sup>18</sup>; mientras que la Directiva 2001/20/CE requiere un examen riesgo-beneficio positivo<sup>19</sup>. Ambas regulaciones reconocen, en este sentido, de forma similar, que la ejecución de ensayos clínicos supone una actividad en la que no es posible establecer el “riesgo cero”. Asimismo, se trata de conceptos abstractos que sólo serán concretados mediante la información recabada durante el procedimiento administrativo. En efecto, los medicamentos experimentales siempre estarán asociados a espacios de incertidumbre, pues constituyen la primera exposición de los productos a pacientes. Previamente, sólo se han llevado a cabo los estudios preclínicos en animales, por lo que no siempre puede deducirse de forma cierta su idoneidad para el organismo humano. La apreciación de los riesgos en el procedimiento administrativo requiere, por tanto, en ambos sistemas, no sólo de un análisis de las características técnicas de los fármacos, sino de valoraciones sociales y económicas que permitan medir el nivel de tolerabilidad de los pacientes frente a los riesgos identificados, contribuyendo, así, a concretar o

---

<sup>18</sup> FFDCA § 505(i)(3); y 21 C.F.R. § 312.42

<sup>19</sup> Artículo 3 de la Directiva 2001/20/CE.

perfeccionar el carácter abstracto de los conceptos establecidos por el legislador.

## 2.2. *La labor de los comités éticos*

En ambas regulaciones, los comités éticos son organismos independientes conformados por grupos de científicos y profesionales relacionados a otras áreas del conocimiento, encargados de realizar apreciaciones técnicas, sociales y económicas en torno a los riesgos asociados a los medicamentos experimentales<sup>20</sup>. En el sistema americano, los comités éticos cumplen exclusivamente con la función de garantizar la seguridad de los pacientes que participan en los estudios clínicos, llevando a cabo valoraciones dirigidas a promover su consentimiento informado. Así, aun cuando las decisiones favorables de tales comités son necesarias para iniciar la ejecución de los ensayos clínicos, el CDER es quien lleva a cabo la evaluación científica de los medicamentos experimentales, así como la adopción de la decisión de autorización<sup>21</sup>.

En nuestro criterio, el sistema europeo concede un mayor protagonismo a los comités éticos, pues éstos participan directamente en el procedimiento administrativo, llevando a cabo la evaluación científica de los fármacos experimentales y elaborando un informe técnico sobre sus beneficios y riesgos. Aun cuando este

---

<sup>20</sup> 21 C.F.R. § 56.107; y artículo 2(k) de la Directiva 2001/20/CE.

<sup>21</sup> 21 C.F.R. §§ 56.102(g) y 56.103.

último no posee carácter vinculante, la Directiva 2001/20/CE exige que, para adoptarse la decisión de autorización, exista un informe técnico favorable por parte del comité ético correspondiente<sup>22</sup>. Consideramos que tal relevancia conferida a la actividad de los comités éticos, se debe al carácter multidisciplinar derivado de su composición interna, mediante el cual puede llevarse a cabo una apreciación integral de los riesgos asociados a los productos, tomando en cuenta el nivel de tolerabilidad social existente.

De la anterior comparación no debe concluirse, sin embargo, que en el régimen de autorización americano exista una cooperación social menos intensa. Debe resaltarse que en dicho procedimiento participan los Comités Asesores, organismos conformados por científicos independientes, así como por representantes de los intereses de la industria farmacéutica y de agrupaciones de consumidores y pacientes, los cuales poseen potestades para elaborar informes preceptivos y no vinculantes sobre la conveniencia de la autorización de los estudios clínicos<sup>23</sup>. De esta manera, puede afirmarse que en el sistema americano existe una doble valoración de las circunstancias sociales y económicas a cargo de agrupaciones privadas: primero, mediante la participación de los comités éticos y, luego, a través de la actividad de los Comités Asesores.

---

<sup>22</sup> Artículo 6.2 y 6.5 de la Directiva 2001/20/CE.

<sup>23</sup> FFDCa § 505(n); y *Guidance for Industry. Advisory Committees: Implementing Section 120 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*, Food and Drug Administration, octubre, 1998.

### 2.3. *La adopción de cláusulas accesorias como técnica de seguimiento*

Los procedimientos de autorización de ensayos clínicos en los sistemas americano y europeo son de carácter expedito. Por una parte, en Estados Unidos, éste tiene una duración de treinta días<sup>24</sup>; por otra, en la Unión Europea, las autoridades nacionales competentes deben adoptar la decisión en un lapso de sesenta días. Asimismo, en ambos sistemas opera el silencio administrativo positivo<sup>25</sup>. Tal régimen expedito se debe a la inestabilidad asociada a la decisión de autorización de ensayos clínicos. En efecto, normalmente existe una amplia zona de incertidumbre científica sobre los beneficios y riesgos asociados a los medicamentos experimentales, que sólo será esclarecida durante los estudios clínicos. Es probable, por tanto, que un producto genere efectos negativos inesperados en su ejecución.

Para enfrentar tales riesgos, las regulaciones americana y europea prevén, de forma similar, la adopción de cláusulas accesorias a la autorización, manifestadas en técnicas de farmacovigilancia. De esta forma, es recabada la información sobre los efectos positivos y negativos generados por los productos durante los estudios clínicos, con el objeto de reducir el margen de incertidumbre siempre existente. Tales cláusulas accesorias se manifiestan como “cláusulas iuris”<sup>26</sup> o propiamente dichas,

---

<sup>24</sup> FFDCA § 505(i)(2); 21 C.F.R. § 312.20(c).

<sup>25</sup> Artículo 9.1 y 9.4 de la Directiva 2001/20/CE.

<sup>26</sup> 21 C.F.R. § 312.33; y artículos 16 y 17 de la Directiva 2001/20/CE.

dependiendo si se refieren a las obligaciones expresas dispuestas en la normativa americana y europea o, bien, suponen de un ejercicio de concreción que exige diseñarlas de acuerdo con las circunstancias del caso específico<sup>27</sup>.

### **3. Similitudes y diferencias respecto al procedimiento de autorización de comercialización de nuevos medicamentos**

Las principales similitudes y diferencias existentes en el procedimiento de autorización de comercialización de nuevos medicamentos en los sistemas americano y europeo, pueden apreciarse en cinco ámbitos: los criterios de evaluación científica; la colaboración de la sociedad; las propuestas de estrategias y planes de gestión y minimización de riesgos; y la adopción del principio de precaución. A continuación analizaremos cada uno ellos.

#### *3.1 Los criterios de evaluación científica*

El FFDCA establece que la eficacia y seguridad son los principales criterios técnicos que deben demostrarse en el procedimiento administrativo, a fin de conceder la autorización de comercialización de nuevos

---

<sup>27</sup> Sobre las diferencias generales entre “cláusulas iuris” y las “cláusulas propiamente dichas” de los actos administrativos, véase VELASCO CABALLERO, Francisco: *Las cláusulas accesorias del acto administrativo*, Tecnos, Madrid, 1996, p. 67 y ss.

medicamentos<sup>28</sup>. El Reglamento 726/2004 se refiere, por su parte, a los criterios de eficacia, seguridad y, adicionalmente, calidad de los productos<sup>29</sup>. Tal diferencia entre las regulaciones americana y europea carece, sin embargo, de carácter sustancial, pues la calidad también constituye un elemento técnico evaluado por el CDER en el procedimiento administrativo<sup>30</sup>.

La eficacia y seguridad son los principales aspectos a evaluar en un medicamento, ya que la calidad sólo es apreciada en atención a estos últimos. Es decir, los organismos reguladores evalúan la calidad en la medida que el proceso de fabricación de los fármacos afecte la correcta constitución de la sustancia activa del producto. Es posible, en efecto, que los elementos técnicos de los medicamentos sufran variaciones debido a, por ejemplo, la humedad o temperatura de las instalaciones donde se lleva a cabo el proceso de manufactura.

Por otra parte, también debe resaltarse que los legisladores americano y europeo no definen lo que debe entenderse por eficacia, seguridad y calidad. Se trata, por tanto, de conceptos abstractos que las agencias reguladoras deben concretar en el procedimiento administrativo. Las especificidades y circunstancias en torno a los medicamentos, tales como su clase terapéutica, el estado de los conocimientos científicos o la gravedad de una enfermedad en un momento dado, hace imposible precisar

---

<sup>28</sup> FFDCA § 505(d).

<sup>29</sup> Artículo 12 del Reglamento 726/2004.

<sup>30</sup> FFDCA § 505(d); y 21 C.F.R. § 314.2.

con detalle los supuestos relativos a la eficacia, seguridad o calidad de un producto. Dicha calificación debe hacerse, por ello, en el caso concreto, en atención al flujo de información técnica, política, social y económica recabada en el procedimiento administrativo. Sobre este tema volveremos más adelante, en los apartados segundo y tercero de este Capítulo.

### 3.2. *La colaboración de la sociedad en el procedimiento: los Comités Asesores y los Grupos de Trabajo*

En el sistema americano, la participación social en el procedimiento es manifestada de una forma más estructurada que en la Unión Europea. En efecto, los Comités Asesores, organismos conformados por científicos y representantes de los intereses de la industria farmacéutica y de las agrupaciones de consumidores y pacientes, participan activamente en la evaluación de los fármacos, poseyendo facultades para elaborar un informe preceptivo y no vinculante para el CDER<sup>31</sup>. A diferencia de esto, en el sistema europeo, tal participación social se manifiesta principalmente en la actividad del Grupo de trabajo sobre las relaciones entre la Agencia y las asociaciones de consumidores y pacientes. No obstante, las referidas agrupaciones no participan directamente en el procedimiento centralizado, sino que sus consideraciones

---

<sup>31</sup> FFDCa § 505(n); y *Guidance for Industry. Advisory Committees: Implementing Section 120 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*, Food and Drug Administration, octubre, 1998.

son evaluadas por el CMUH y la Comisión de acuerdo con los resultados de la labor de dicho Grupo de Trabajo<sup>32</sup>.

En relación con esto, debe considerarse que, en Estados Unidos, la autorización de comercialización es adoptada por el CDER, organismo conformado fundamentalmente por científicos. Mientras que en la Unión Europea la decisión es adoptada por una autoridad de naturaleza política, la Comisión Europea. De tal manera que, aun cuando en la fase de evaluación científica del procedimiento americano la participación social se manifiesta de forma más intensa; en el sistema europeo, la mayor influencia de la técnica existente en la fase de evaluación científica es luego equilibrada con la participación de la Comisión Europea, quien aporta criterios políticos, sociales y económicos en la decisión.

### *3.3. La relevancia de las apreciaciones políticas, sociales y económicas para la decisión de autorización*

En la fase de evaluación científica existe un margen de incertidumbre sobre los efectos de los medicamentos, pues, con posterioridad a su comercialización, éstos podrán ponerse en interacción con otras sustancias o circunstancias imposibles de identificar o controlar en la

---

<sup>32</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure for the EMEA Human Scientific Committees Working Party with Patients' and Consumers' Organisations*, EMEA/208157/2006, Agencia Europea del Medicamento, 7 de septiembre de 2006. Al respecto, también véase SMILLIE, Mary y BRUETON, Gina: "Pharmacovigilance", en *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory Law*, SHORTHOUSE, Sally (Ed.), Wolters Kluwer, Nueva York, 2010, p. 100 y ss.

fase previa de ensayos clínicos<sup>33</sup>. La determinación de los conceptos de eficacia, seguridad y calidad se encuentran, así, asociados a mayores o menores zonas de incertidumbre. Por ello, en los sistemas americano y europeo, las decisiones de autorización requieren tanto de apreciaciones técnicas, como de valoraciones políticas, sociales y económicas. Por una parte, las primeras resultan necesarias para determinar la eficacia, seguridad y calidad de los productos y, las segundas, están dirigidas a establecer la tolerabilidad social frente al margen de incertidumbre y riesgos vinculados a los fármacos<sup>34</sup>. En la Unión Europea, sin embargo, puede hablarse más propiamente de apreciaciones políticas, pues la Comisión constituye una autoridad ejecutiva del sistema comunitario que participa, por tanto, de legitimidad democrática. A diferencia de esto, el CDER es un organismo conformado por expertos que poseen un menor grado de tal tipo de legitimidad, por lo que, resulta más adecuado referirse a apreciaciones de tipo económico y social.

Por otra parte, también resulta interesante resaltar que en casos de amplia incertidumbre científica sobre los efectos de un medicamento, se hace necesario conceder mayor relevancia a los criterios de tipos político, económico y social con el objeto de completar el vacío técnico existente y adoptar la decisión que resulte más

---

<sup>33</sup> CECCOLI, S.: *Ob. Cit.*, p. 142.

<sup>34</sup> Sobre ello, nos remitimos a lo expuesto en la sección 2.2, apartado cuarto, del Capítulo I, así como a la sección cuarta, apartado cuarto, del Capítulo II de este trabajo.

conveniente, óptima o plausible para el bienestar general. Esto se ha manifestado recientemente en ambos sistemas, por ejemplo, con el caso del virus A/H1N1, en el que se autorizó la comercialización de medicamentos en Europa y Estados Unidos, aun cuando existían amplios espacios de incertidumbre<sup>35</sup>.

#### 3.4. *Las técnicas de farmacovigilancia*

Las apreciaciones políticas, sociales y económicas no están destinadas a reducir los espacios de incertidumbre científica existentes sobre los efectos de los medicamentos. Tales valoraciones contribuyen, más bien, a adoptar decisiones razonables, en atención a la posición de la sociedad frente a los riesgos asociados a los productos. Los planes y estrategias de gestión y mitigación de riesgos sí son técnicas, en cambio, orientadas a reducir dicha zona de incertidumbre, pues mediante ellas se promueve el flujo de información sobre el desarrollo de los medicamentos en el mercado, con el fin de reaccionar oportunamente frente a la identificación de cualquier riesgo sobrevenido.

---

<sup>35</sup> El CDER autorizó mediante revisión prioritaria, la comercialización de los medicamentos Tamiflu, Relenza, Symmetrel y Flumadine para el tratamiento del virus A/H1N1. Las autorizaciones de estos productos pueden revisarse en el registro federal de medicamentos: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>, (última entrada 25 de marzo de 2011). Asimismo, en el sistema europeo, la Comisión otorgó la autorización condicional de Celvapan mediante la Decisión C(2009)1647 de 4 de marzo de 2009. Véase también, *Assessment Report for Celvapan*, EMEA/H/C/000982, Agencia Europea del Medicamento, 8 de abril de 2009.

Tales técnicas de farmacovigilancia constituyen cláusulas accesorias a la autorización, dirigidas a perfeccionar o concretar los conceptos de eficacia y seguridad de los medicamentos mediante los datos recabados con posterioridad a su autorización. Entre éstas pueden mencionarse, por ejemplo, la obligación de notificar las reacciones adversas o el requerimiento de información sobre el examen riesgo-beneficio. En ambos sistemas, sin embargo, se exige proponer planes de farmacovigilancia que se adecuen a las particularidades propias de los medicamentos. En Estados Unidos es necesario que los laboratorios propongan una “estrategia de evaluación y mitigación de riesgos”<sup>36</sup>, mientras que en la Unión Europea, tales técnicas deben formar parte de un “sistema de gestión de riesgos”<sup>37</sup>.

Es posible concluir que la aplicación de los planes y estrategias de gestión y mitigación de riesgos ha sido efectiva en ambos sistemas. En efecto, entre 1997 y 2010, en Estados Unidos se retiraron veintiún medicamentos del mercado, tomando en cuenta que existen alrededor de cinco mil productos farmacéuticos registrados<sup>38</sup>. En

---

<sup>36</sup> FFDCA § 505-1(a)(1).

<sup>37</sup> Parte I, Sección 3.3 de *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use*, Comisión Europea, septiembre, 2008.

<sup>38</sup> En este sentido, véase CECCOLI, S.: *Ob. Cit.*, p. 141; *CDER 2005 Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs*, Food and Drug Administration, 2005, p. 43; LASSER, Karen E., ALLEN, Paul D., WOOLHANDLER, Steffie J., HIMMELSTEIN, David U., WOLFE, Sidney M. y BOR, David H.: “Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications”, en *The Journal of the American Medical Association*,

Europa, por su parte, en el mismo período sólo se ha suspendido la comercialización de ocho fármacos<sup>39</sup>, aun cuando existen aproximadamente quinientos medicamentos autorizados a través del procedimiento centralizado<sup>40</sup>.

### 3.5. *La aplicación del principio de precaución*

Las autorizaciones otorgadas por los organismos reguladores en los sistemas americano y europeo, sólo pueden ser restringidas cuando resulte objetivamente

---

Volumen 287, American Medical Association, Chicago, 1 de mayo de 2002, p. 2219; FUNG, Man, THORNTON, Anna, MYBECK, Kathy, HSIAO-HUI WU, Jasmanda, HORNBuckle, Ken y MUNIZ, Edmundo: "Evaluation of the characteristics of safety withdrawals of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets-1960 to 1999", en *Drug Information Journal*, Volumen 35, Drug Information Association Inc., 2001, p. 297 y ss.; y *Drug Safety: Most Drugs Withdrawn in Recent Years Had Greater Health Risks for Women*, Report GAO-01-286, U.S. General Accounting Office, 19 de enero de 2001, p. 3.

<sup>39</sup> Debe destacarse que en 2010 la Agencia Europea del Medicamento recomendó la revocación de la autorización de Avandia, producto para el tratamiento de la diabetes mellitus autorizado en 2000. La Comisión Europea aún no se ha pronunciado al respecto. En este sentido, véase *Press Release: European Medicines Agency update on ongoing benefit-risk review of Avandia, Avandamet and Avaglim*, Agencia Europea del Medicamento, EMA/468928/2010, 22 de Julio de 2010; y las Decisiones de la Comisión Europea C(2000) 1799 del 11 de julio de 2000 y C(2010)3502 del 26 de mayo de 2010.

<sup>40</sup> Registro Comunitario de Medicamentos: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/alfregister.htm>, (última entrada, 14 de mayo de 2011).

comprobable que los fármacos incumplen con las condiciones de eficacia, seguridad y calidad. Sin embargo, mediante la aplicación del principio de precaución es posible relajar tal criterio general, adoptando, en casos de amplia incertidumbre científica, medidas de protección con base a indicios y sospechas sobre riesgos graves. La normativa americana no regula expresamente el principio de precaución, aun cuando su aplicación puede deducirse del FFDCA<sup>41</sup>. Por su parte, en el sistema europeo, la regulación de dicho principio está ampliamente desarrollada por la normativa y jurisprudencia comunitarias<sup>42</sup>.

En nuestro criterio, la evaluación de los riesgos en Estados Unidos requiere, principalmente, de un análisis de tipo cuantitativo en el que se otorga gran relevancia al carácter conclusivo de las pruebas aportadas en el procedimiento<sup>43</sup>. La evaluación de los riesgos en la Unión Europea, aunque también requiere la existencia de pruebas

---

<sup>41</sup> FFDCA § 505(e), *Provided*.

<sup>42</sup> Sobre ello, nos remitimos a lo expuesto en la sección quinta, cuarto apartado, del Capítulo II de este trabajo.

<sup>43</sup> La jurisprudencia americana, sin embargo, ha ido reconocido la posibilidad de adoptar medidas de protección con base a dudas razonables o datos convincentes en casos de incertidumbre científica. Al respecto, CRANOR, Carl F.: "Asymmetric information, the precautionary principle, and burdens of proof", en *Protecting Public Health and the Environment: Implementing the Precautionary Principle*, RAFFENSPERGER, Carolyn, TICKNER, Joel JACKSON, Wes (Eds.), Island Press, Covelo, 1999, p. 87 y ss. Asimismo, véanse los criterios expuestos en la sentencias de la Corte Suprema: *Daubert v. Merrel Dow Pharmaceuticals, Inc.*, 509 U.S. 589 (1993) y *General Electric Co. v. Joiner*, 522 U.S. 136 (1997).

determinantes, promueve, en atención al desarrollo del principio de precaución, un análisis cualitativo de los riesgos, vinculado a la apreciación de las circunstancias políticas, científicas, sociales y económicas en torno a los medicamentos en el caso concreto<sup>44</sup>. En efecto, debe tenerse en cuenta que quien adopta la decisión de autorización en el régimen americano es el CDER, organismo conformado por expertos que requieren, primordialmente, de una valoración científica detallada frente al riesgo. En el régimen europeo, en cambio, la decisión es adoptada por una autoridad de naturaleza política: la Comisión Europea, quien aprecia la zona de incertidumbre sobre los elementos técnicos con especial atención a circunstancias políticas, sociales y económicas. No obstante, debe considerarse que, hasta ahora, el CDER y la Comisión Europea no han adoptado decisiones en aplicación del principio de precaución en el marco de los procedimientos estudiados en este trabajo.

#### **4. Similitudes y diferencias respecto a las solicitudes especiales de autorización de medicamentos**

Las principales similitudes y diferencias existentes entre las solicitudes especiales de autorización en los sistemas americano y europeo, pueden apreciarse en dos ámbitos: el acceso a los medicamentos experimentales; y

---

<sup>44</sup> En este sentido, WIENER, Jonathan B.: "Whose precaution after all? A comment on the comparison and evolution of risk regulatory systems", en *Duke Journal of Comparative & International Law*, Volumen 13, Duke University School of Law, Durham, 2003, p. 216.

las evaluaciones aceleradas. A continuación analizaremos cada uno de ellos.

#### 4.1. *Acceso a medicamentos experimentales*

El FFDCA regula el acceso a medicamentos experimentales con el objeto de que, en determinadas circunstancias, los pacientes puedan obtener tales sustancias aun cuando se encuentren en las distintas fases de los ensayos clínicos. Esta solicitud puede ser presentada tanto por los laboratorios, como por los pacientes<sup>45</sup>. Por otra parte, aun cuando en el régimen especial de autorización europeo no existe una regulación expresa sobre el acceso a medicamentos experimentales, las autorizaciones condicionales y las referidas a medicamentos vinculados a circunstancias excepcionales pueden referirse a este tipo de fármacos<sup>46</sup>. No obstante, sólo los laboratorios farmacéuticos poseen legitimidad para presentar tales solicitudes, no siendo posible que éstas sean requeridas por los pacientes y consumidores.

---

<sup>45</sup> FFDCA § 561(b); y 21 C.F.R. § 312.310.

<sup>46</sup> Artículo 4 del Reglamento 507/2006; *Guideline on the Scientific Application and Practical Arrangements Necessary to Implement Commission Regulation EC No. 507/2006 on the Conditional Marketing Authorisation for Medicinal Products for Human Use Falling within the Scope of Regulation EC No. 726/2004*, EMEA/509951/2006, Agencia Europea del Medicamento, 5 de diciembre de 2006; y *Guideline on Procedures for the Granting of a Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances, pursuant to Article 14 (8) of Regulation (EC) No. 726/2004*, EMEA/357981/2005, Agencia Europea del Medicamento, 15 de diciembre de 2005.

En estos casos deben realizarse, con especial relevancia, apreciaciones políticas, sociales y económicas, pues este tipo de autorizaciones son las que se encuentran vinculadas a mayores riesgos en el régimen americano y europeo. En efecto, se trata de fármacos cuyos datos técnicos sobre eficacia y seguridad son insuficientes o incompletos. Por tanto, tomando en cuenta que entrarán al mercado, el margen de incertidumbre sobre su eficacia y seguridad posee una mayor amplitud que en cualquier otro tipo de autorización. Debido a esta realidad, las cláusulas accesorias a la autorización también poseen una relevancia especialísima, con el objeto de recabar la información que permitirá completar el amplio vacío técnico existente y, por tanto, adoptar las medidas de protección adecuadas en caso de surgir riesgos sobrevenidos<sup>47</sup>.

#### 4.2. *Solicitudes de revisión acelerada*

En los sistemas americano y europeo, los laboratorios pueden solicitar la evaluación acelerada de sus medicamentos a fin de obtener la autorización de comercialización de forma expedita cuando concurren determinadas circunstancias. En Estados Unidos se regula de una forma más detallada este tipo de solicitudes, a diferencia de la Unión Europea, en donde las normas poseen mayor indeterminación. En este sentido, por una

---

<sup>47</sup> Véase el artículo 5 del Reglamento 507/2006; y *Guideline on Procedures for the Granting of a Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances, pursuant to Article 14 (8) of Regulation (EC) No. 726/2004*, EMEA/357981/2005, Agencia Europea del Medicamento, 15 de diciembre de 2005.

parte, el régimen de autorización americano exige que los medicamentos traten enfermedades graves o que amenacen la vida, siempre que no existan en el mercado productos más eficaces destinados al mismo tratamiento<sup>48</sup>. Asimismo, operan dos modalidades de evaluación expedita: la revisión prioritaria y la autorización acelerada, las cuales se diferencian por el tipo de pruebas aportadas por los laboratorios. La revisión prioritaria se refiere a pruebas determinantes sobre la mayor eficacia de los productos frente a las demás alternativas existentes en el mercado<sup>49</sup>; mientras que la autorización acelerada versa sobre pruebas accesorias de la anterior realidad, denominadas “objetivos clínicos subrogados relevantes”<sup>50</sup>.

Por otra parte, el régimen europeo establece que las solicitudes de evaluación acelerada deben referirse a fármacos que atiendan un interés relevante desde el punto de vista de la salud pública, resultando necesario demostrar: la falta de disponibilidad en el mercado de otras alternativas terapéuticas y la eficacia del producto para atender necesidades médicas insatisfechas<sup>51</sup>. El CMUH deberá concretar el concepto abstracto de tal tipo

---

<sup>48</sup> FFDCA § 506(a)(1).

<sup>49</sup> FFDCA § 506-1; y *Manual of Policies and Procedures* 6020.3, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 16 de Julio de 2007.

<sup>50</sup> *Guidance for Industry. Fast track drugs. Development programs — Designation, development, and application review*, Food and Drug Administration, enero, 2006, p. 15.

<sup>51</sup> Artículo 14(9) del Reglamento 726/2004; y *Guideline on the Procedure for Accelerated Assessment Pursuant to Article 14 (9) of Regulation (EC) No. 726/2004*, EMEA/419127/05, Agencia Europea del Medicamento, 17 de julio de 2006.

de interés, mediante la apreciación de las pruebas presentadas por los laboratorios y las circunstancias existentes en torno a la autorización del producto. En ambos sistemas se establece que las apreciaciones realizadas para calificar la evaluación acelerada de un fármaco, deben ser exclusivamente técnicas. Sin embargo, en nuestro criterio, no es posible extraer por completo las valoraciones y consideraciones que, frente a circunstancias de emergencia social, posean el CDER y el CMUH. En efecto, los medicamentos objeto de este régimen especial están destinados a tratar enfermedades sobre las que la sociedad se encuentra en una posición de vulnerabilidad. En este sentido, consideramos que las apreciaciones sociales y económicas también influyen en la calificación de un fármaco para su evaluación científica acelerada<sup>52</sup>.

## II. FUNCIONES ADMINISTRATIVAS ESPECIALES EJERCIDAS EN EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

En el anterior análisis realizado sobre las principales similitudes y diferencias entre el régimen americano y europeo, puede apreciarse la aplicación de nuevas tendencias regulatorias. Por ejemplo, la relevancia del flujo de información entre los organismos reguladores y la sociedad, la influencia de la opinión de los expertos, la provisionalidad de las decisiones de autorización, entre

---

<sup>52</sup> Sobre ello, véase lo expuesto en la sección 2.3.1, apartado quinto, del Capítulo I, así como en la sección tercera, apartado quinto, del Capítulo II de este trabajo.

otras. Las categorías jurídicas tradicionales de Derecho Administrativo, sólo pueden explicar parcialmente tal funcionamiento de la Administración Pública. En el presente apartado interesa, por tanto, realizar un análisis inductivo que permita comprender y determinar las funciones ejercidas por los organismos reguladores en el ámbito especial de referencia.

### **1. Limitaciones de las categorías jurídicas generales para explicar las funciones administrativas ejercidas en el ámbito especial de referencia**

Las categorías jurídicas correspondientes al Derecho Administrativo general están sometidas a una constante revisión en atención a la evolución y circunstancias particulares referidas a los ámbitos especiales. Por un lado, el sistema general funciona para determinar y comprender las técnicas aplicadas en la parte especial. Por el otro, estas últimas regulaciones pueden revelar la necesidad de incorporar nuevas categorías jurídicas en el ámbito general. Se trata de una relación de recepción y transmisión, de manera que el sistema de principios e instituciones del Derecho Administrativo pueda adaptarse y ponerse a prueba frente a las variables transformaciones de la sociedad<sup>53</sup>.

---

<sup>53</sup> SCHMIDT-ASSMANN, Eberhard: *La teoría general del Derecho Administrativo como sistema*, Marcial Pons, Madrid, 2003, p. 7 y ss., y "Cuestiones fundamentales sobre la reforma de la Teoría general del Derecho Administrativo. Necesidad de la innovación y presupuestos

Así, de acuerdo con un análisis deductivo del sistema general de Derecho Administrativo, pueden identificarse en el ámbito especial de referencia, entre otras, la aplicación de las siguientes categorías jurídicas: (i) normas organizativas, en base a las cuales son estructurados los organismos reguladores y se distribuyen sus funciones; (ii) potestades discrecionales, mediante las que se concretan los mandatos legales de conformidad con el bienestar general; (iii) técnicas de condicionamiento, información y comunicación, que se ordenan al conocimiento de las características de la actividad regulada y al diseño de decisiones óptimas y efectivas; y (iv) técnicas de seguimiento y vigilancia, que permiten reaccionar ante los efectos adversos inesperados. Sin embargo, las anteriores categorías jurídicas relacionadas con la función de ordenación, sólo explican parcialmente la realidad jurídico-administrativa presente en el ámbito especial de referencia.

En efecto, el riesgo tecnológico ha provocado la modificación de la perspectiva regulatoria de la Administración en la actividad de policía u ordenación. La finalidad tradicional de tal función ha sido proteger el orden público general mediante la erradicación de los peligros provocados por cualquier circunstancia natural o comportamiento humano. No obstante, desde hace décadas, la Administración debe enfrentarse al riesgo tecnológico. Realidad sustancialmente distinta al peligro, pues, aun cuando también constituye una amenaza contra

---

metodológicos", en *Innovación y reforma en el Derecho Administrativo*, BARNÉS, Javier (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2006, p. 74 y ss.

el bienestar general, se encuentra asociado a márgenes de incertidumbre científica que dificultan su identificación, prevención, evaluación, comprensión y gestión. Por tanto, la regulación en los ámbitos especiales de referencia exige, más bien, valorar su aceptación. La problemática está en conocer la medida del riesgo socialmente tolerable y, por tanto, conveniente para el bien común<sup>54</sup>. Resulta, así, necesario determinar de forma inductiva las funciones adoptadas en el régimen de autorización de los sistemas americano y europeo, con el objeto de comprender debidamente la actividad de los organismos reguladores.

## **2. Criterios ordenadores del ámbito especial de referencia**

Como se ha analizado detalladamente en los Capítulos I y II de este trabajo, el régimen de autorización de nuevos medicamentos se enfrenta a tres realidades: (i) los medicamentos siempre están asociados a un margen de riesgo e incertidumbre científica; (ii) ello constituye una

---

<sup>54</sup> Véanse BECK, Ulrich: "De la sociedad industrial a la sociedad del riesgo. Cuestiones de supervivencia, estructura social e ilustración ecológica", *Revista de Occidente*, N° 150, Fundación José Ortega y Gasset, Madrid, 1993, p. 20 y ss.; ÁLVAREZ GARCÍA, Vicente, *El concepto de necesidad en Derecho Público*, Civitas, Madrid, 1996, p. 249 y ss.; ESTEVE PARDO, J.: *Ob. Cit.*, 62 y ss., "De la policía administrativa a la gestión de riesgos", en *Revista Española de Derecho Administrativo*, N° 119, julio-septiembre, 2003, p. 328 y ss., y "Ciencia y Derecho ante los riesgos para la salud. Evaluación, decisión y gestión", en *Documentación Administrativa*, N° 265-266, enero-agosto, 2003, p. 138 y ss.; SCHMIDT-ASSMANN, E.: *La teoría general del Derecho Administrativo...*, p. 176 y ss.; y LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Ob. Cit.*, p. 147 y ss.

situación difícil de identificar, prevenir, evaluar, comprender y gestionar; y (iii) las decisiones de autorización suponen la introducción de un riesgo en la sociedad. Tomando en consideración estas complejidades técnicas, los legisladores americano y europeo se retraen en establecer disposiciones exhaustivas y detalladas sobre los elementos requeridos para conceder la autorización de los medicamentos. Tanto el FFDCA como el Reglamento 726/2004 optan, más bien, por disponer programas normativos abiertos que orienten la actividad administrativa hacia la consecución de un determinado fin<sup>55</sup>: la autorización de fármacos con adecuados niveles de eficacia, seguridad y calidad<sup>56</sup>.

El *hard law* americano y europeo establece, así, determinadas reglas y criterios que informan a la Administración en cómo cumplir con el fin deseado<sup>57</sup>. El FFDCA requiere, de un lado, que sean presentadas

---

<sup>55</sup> SCHMIDT-ASSMANN, E.: *La teoría general del Derecho Administrativo...*, p. 212 y ss., y "Cuestiones fundamentales sobre la reforma de la Teoría general del Derecho Administrativo. Necesidad de la innovación y presupuestos metodológicos", en *Innovación y reforma en el Derecho Administrativo*, BARNÉS, Javier (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2006, p. 89 y ss.; LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, Francisco B.: "Los procedimientos administrativos de gestión del riesgo", en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, Javier (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 153 y ss.; y RODRÍGUEZ DE SANTIAGO, José María: *La ponderación de bienes e intereses en el Derecho Administrativo*, Marcial Pons, Madrid, 2000, p. 44 y ss.

<sup>56</sup> FFDCA § 505(d); y artículo 12 del Reglamento 726/2004.

<sup>57</sup> Sobre la planificación por la Administración Pública, véase RODRÍGUEZ DE SANTIAGO, J. M.: *Ob. Cit.*, p. 34 y ss.

“evidencias sustanciales”<sup>58</sup>, y, del otro, el Reglamento 726/2004 exige que sean obtenidas “pruebas adecuadas y suficientes” sobre la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. Ambas regulaciones establecen, adicionalmente, las pruebas de las que deberá constatar la existencia de tales condiciones técnicas, como la información sobre la composición cualitativa y cuantitativa del producto; la descripción del modo de fabricación; las características técnicas del fármaco; los resultados de las pruebas preclínicas y clínicas; y una descripción detallada de los sistemas de farmacovigilancia y estrategias de minimización de riesgos que el solicitante vaya a implementar, entre otros<sup>59</sup>.

Según la jurisprudencia americana<sup>60</sup> y europea<sup>61</sup>, por “evidencias sustanciales” y “pruebas suficientes y adecuadas” deben entenderse los datos determinantes que permitan concluir que un medicamento cumple con los elementos de eficacia, seguridad y calidad. En efecto, si bien se reconoce la imposibilidad de alcanzar el “riesgo

---

<sup>58</sup> FFDCA § 505(d).

<sup>59</sup> Artículos 6 del Reglamento 726/2004 y 8.3 y 11 de la Directiva 2001/83/CE; y FFDCA § 505(d); y 21 C.F.R. § 314.2.

<sup>60</sup> Sentencias de la Corte Suprema de Estados Unidos: *Industrial Union Dept. AFL-CIO v. American Petroleum Institute*, 2 de julio de 1980, 40 U.S. 607, 608 (1980), y *Steadman v. SEC*, 25 de febrero de 1981, 450 U.S. 91 (1981).

<sup>61</sup> STJCE, caso: *Comisión v. Tetra Laval BV*, 2005, 15 de febrero de 2005, asunto C-12/03 P, apartados 37 y ss.; y SSTPI, caso: *Pfizer Animal Health/Consejo*, 11 de septiembre de 2002, asunto T-13/99, apartado 144, caso: *Alpharma/Consejo*, 11 de septiembre de 2002, asunto T-70/99, apartado 157, y caso: *Artegodan/Comisión*, asuntos T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 y T-141/00, 26 de noviembre de 2002, apartado 200.

cero” mediante la regulación de este tipo de actividades tecnológicas, ello no supone que las decisiones administrativas puedan fundamentarse en conjeturas o sospechas, sino en datos concluyentes y convincentes que permitan demostrar la vinculación entre la actividad regulada y los riesgos identificados<sup>62</sup>.

Mediante el referido programa normativo, el legislador revela la voluntad de que la Administración siga criterios prudenciales que contribuyan a motivar sus actuaciones. No obstante, debe tomarse en cuenta que las pruebas recabadas en el procedimiento no siempre serán determinantes de la eficacia, seguridad o calidad de un producto, debido al margen de incertidumbre científica al que se encuentran asociados dichos elementos técnicos. Por ello, la indeterminación de los conceptos permite ejercer potestades discrecionales sobre las zonas de incerteza existentes, mediante la apreciación de las

---

<sup>62</sup> Véase al respecto, WIENER, Jonathan B.: “Convergence, Divergence, and Complexity in US and European risk regulation”, en *Green Giants? Environmental policies of the United States and the European Union*, VIG, Norman J. y FAURE, Michael G. (Eds.), MIT Press, Cambridge, 2004, p. 82 y ss. y *Whose precaution after all?...*, p. 212 y ss.; VOGEL, David: “Comparing environmental governance: Risk regulation in the EU and the US”, en *Working Paper Series*, Center for Responsible Business, University of California Berkeley, 9 de enero de 2003, p. 18; APPLGATE, John S.: “The precautionary preference: An American perspective on the precautionary principle”, en *Human and Ecological Risk Assessment: An international Journal*, Volumen 6, Taylor & Francis, Oxfordshire, mayo, 2000, p. 417; CRANOR, C.: *Ob. Cit.*, p. 91; y ROMERO MELCHOR, S.: “La sentencia ‘Artegodan’ del Tribunal del Primera Instancia: el principio de precaución de nuevo en cuestión”, en *Gaceta Jurídica de la Unión Europea y de la Competencia*, N° 223, enero-febrero, 2003, p. 49 y ss.

circunstancias políticas, sociales y económicas en torno a la autorización de los medicamentos. Todo ello con el objeto de establecer la tolerabilidad de la sociedad frente a la incertidumbre asociada a los efectos de los fármacos.

### **3. Identificación de las funciones administrativas ejercidas en el ámbito especial de referencia**

En atención a las reglas y criterios ordenadores del ámbito especial de referencia, identificamos ciertas técnicas legislativas y formas de hacer de la Administración dirigidas a regular los riesgos en torno al sector: Por una parte, la adopción de disposiciones legales abiertas y de carácter finalista frente a la dificultad de regular detalladamente los elementos técnicos asociados a los medicamentos; y, por otra, el ejercicio de formas de hacer de la Administración orientadas a concretar la indeterminación normativa mediante la obtención de información idónea sobre los fármacos.

Con el objeto de comprender y categorizar las anteriores formas de hacer de la Administración, resulta necesario confrontarlas con los principios jurídicos vinculados a las normas ordenadoras de dicho ámbito especial de referencia<sup>63</sup>. En efecto, estos últimos cumplen una función informadora del sistema, que permite

---

<sup>63</sup> En este sentido, sobre la función de los principios como criterios orientadores de interpretación de las normas jurídicas: RODRÍGUEZ DE SANTIAGO, J. M.: "Los principios del derecho administrativo y las técnicas del precedente", en *Lecciones y materiales para el estudio del Derecho Administrativo*, Iustel, Madrid, 2009, p. 52 y ss.

utilizarlos como criterios orientadores de la interpretación de las normas jurídicas. Así, en el sistema americano, las funciones de la FDA están dirigidas, principalmente, por los principios de flexibilidad, transparencia, equidad, así como por los mejores criterios técnicos, económicos y sociales<sup>64</sup>. En igual sentido, la actividad de la Agencia Europea del Medicamento y la Comisión es orientada por los principios de colaboración y participación<sup>65</sup>, proporcionalidad y protección preponderante de la salud pública frente a las consideraciones económicas<sup>66</sup>.

Las tres ideas optimizadoras que, en nuestro criterio, pueden extraerse de la interpretación de la regulación especial a la luz de los anteriores principios jurídicos y que, por tanto, contribuyen a comprender y categorizar las formas de hacer de la Administración, son las siguientes: primero, la participación de todos los sujetos implicados en la regulación del sector, debido a la interdependencia que existe entre la Administración, el mercado y la sociedad para enfrentarse a las complejidades técnicas de las actividades riesgosas; segundo, la colaboración en el ejercicio de las tareas regulatorias para conseguir conjuntamente determinados objetivos de interés general, tomando en cuenta la mejor posición de los distintos sujetos vinculados al sector; y tercero, la eficacia y flexibilidad de los modos de acción administrativa, por ejemplo, mediante normas de *soft law*, mecanismos de

---

<sup>64</sup> Orden Ejecutiva 12866 § 1(11).

<sup>65</sup> Considerando 18º del Reglamento 726/2004.

<sup>66</sup> STJCE, caso: *Artegodan/Comisión*, apartados 173 y ss.

autorregulación y técnicas que promueven el flujo de información entre la Administración y la sociedad.

Entendiendo que las funciones administrativas constituyen una ordenación racional de los intereses afectados en el orden social y sus campos de acción singulares<sup>67</sup>, el referido análisis nos permite concluir que las formas de hacer de la Administración aplicadas en este ámbito especial se identifican con las funciones de dirección e interlocución entre la Administración y la sociedad, estudiadas por la doctrina alemana. A continuación, analizaremos el ejercicio de las referidas funciones por parte de la FDA, la Agencia Europea del Medicamento y la Comisión en el régimen de autorización de nuevos medicamentos.

### 3.1. *La función de dirección*

La actividad de la Administración Pública en el régimen de autorización de nuevos medicamentos es ejercida de forma racional y creativa, con el fin de precisar y completar los conceptos abstractos no definidos por el legislador (eficacia, seguridad y calidad). El Profesor Schmidt-Assmann señala, en este sentido, que la actividad legislativa y la de aplicación de la ley conforman un mismo *circuito* directivo en el que el procedimiento administrativo cumple con la función de compensar la indeterminación de la disposición legal de naturaleza

---

<sup>67</sup> SCHMIDT-ASSMANN, E.: *La teoría general del Derecho Administrativo...*, p. 174.

abierta y finalista<sup>68</sup>. En este orden de ideas, puede sostenerse que, en un primer nivel, el legislador programa la actividad administrativa mediante reglas y criterios generales que aseguren el cumplimiento del fin deseado por la norma. Y, en un segundo nivel de regulación, la Administración realiza la ordenación de la información técnica y los criterios especiales que permitan concretar el mandato legal. En otras palabras, las *evidencias sustanciales* y las *pruebas adecuadas y suficientes* requeridas por el legislador para establecer la eficacia, seguridad y calidad de los fármacos, sólo serán conocidas mediante los datos técnicos y los criterios científicos obtenidos en el procedimiento administrativo. Tanto la FDA como la Agencia Europea del Medicamento y la Comisión se sirven, para ello, de la adopción de normas organizativas y disposiciones de *soft law* sobre la compleja realidad técnica del proceso de invención y desarrollo de fármacos. A continuación, señalaremos algunas de las manifestaciones más importantes de las funciones de dirección ejercidas en el régimen de autorización de nuevos medicamentos de los sistemas americano y europeo:

### 3.1.1. *La auto-organización de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento.*

La FDA y la Agencia Europea del Medicamento, en su calidad de agencias dotadas de autonomía funcional con potestad normativa y de auto-organización, han adoptado

---

<sup>68</sup> SCHMIDT-ASSMANN, E.: *La teoría general del Derecho Administrativo...*, p. 210.

un conjunto de disposiciones administrativas para la creación de oficinas y organismos especializados que contribuyan a realizar la evaluación científica de la eficacia, seguridad y calidad de los productos. En este sentido, tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea se han creado un conjunto de organismos u oficinas con facultades para realizar valoraciones en las distintas clases terapéuticas de los medicamentos (cardiológicos, pulmonares, renales, oncológicos, antimicrobianos, etc.), así como sobre sus distintos elementos técnicos (farmacología, farmacocinética, prognosis, manufactura, riesgos, entre otros). Tales regulaciones especiales permiten, entre otras cosas, que la Administración se adecue a la realidad técnica del sector. Por ejemplo, a través del conocimiento de las diferentes clases terapéuticas podrán valorarse adecuadamente los riesgos asociados a los productos. De esta manera, la evaluación de un medicamento para el tratamiento del SIDA, no es igual a la de un producto destinado a enfermedades dermatológicas leves, pues los estudios preclínicos y clínicos de ambos arrojan resultados distintos. La Administración Pública se sirve, por tanto, de este tipo de normas para precisar la información más adecuada sobre los medicamentos, así como para establecer los criterios especiales de evaluación que contribuyan a concretar el mandato finalista del legislador.

### 3.1.2. *Los planes y estrategias de gestión y mitigación de riesgos*

Los planes y estrategias de gestión y mitigación de riesgos propuestas por los laboratorios solicitantes en el procedimiento de autorización, representan una materia elevadamente regulada por guías que pueden considerarse *soft law*. En efecto, tanto la FDA como la Comisión Europea han adoptado instrumentos que prevén técnicas especiales dirigidas a recabar información sobre las distintas manifestaciones de los riesgos. En Estados Unidos se han elaborado, para tales fines, las Guías para la Industria sobre Evaluación del Riesgo en fase de Pre-comercialización<sup>69</sup>; Desarrollo y Uso de los Planes de Minimización del Riesgo<sup>70</sup>; y Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y de Evaluación Fármaco-Epidemiológica<sup>71</sup>. En Europa, por su parte, resulta aplicable la Guía sobre Farmacovigilancia para Medicamentos de Uso Humano<sup>72</sup>. Tales regulaciones están orientadas a cumplir con el fin normativo de garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos y, más concretamente, vigilar la estabilidad de su examen riesgo-

---

<sup>69</sup> *Guidance for Industry Premarketing Risk Assessment*, Food and Drug Administration, marzo, 2005.

<sup>70</sup> *Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans*, Food and Drug Administration, marzo, 2005.

<sup>71</sup> *Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*, Food and Drug Administration, marzo, 2005.

<sup>72</sup> *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use*, Comisión Europea, septiembre, 2008.

beneficio. Se prevén, en este sentido, planes educativos para los médicos, pacientes o la sociedad en general; estudios post-autorización; sistemas de trazabilidad de los productos; recursos de seguridad (estuches diseñados para evitar su alcance por los niños); requerimientos especialísimos que condicionen la obtención de un medicamento (pruebas de embarazo), entre otros.

### 3.1.3. *Las solicitudes especiales de autorización*

Las solicitudes especiales de autorización versan sobre medicamentos asociados a elevados niveles de riesgo, pues se refieren a productos en fase de ensayos clínicos o, bien, destinados a tratar enfermedades graves o raras. Los márgenes de incertidumbre científica vinculados a tales fármacos suelen resultar, por ello, superiores a los normalmente existentes. Para enfrentar esta compleja realidad, el legislador americano y europeo ha optado por retraerse de una forma más marcada, estableciendo conceptos abstractos y criterios generales de regulación. En este sentido, el flujo de información durante el procedimiento se presenta como el elemento fundamental para concretar el mandato finalista, cuestión que se manifiesta en el *soft law* adoptado por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento. Estas normas versan, así, sobre la especificación de los datos técnicos que permitan una adecuada evaluación de los productos. Para apreciar de forma clara la función que ejerce la Administración con la adopción del *soft law*, resulta ilustrativo referirnos a las disposiciones adoptadas sobre la solicitud especial referida

a la revisión acelerada de los medicamentos en Europa, así como a la calificación de los productos de vía expedita en Estados Unidos.

Así, el artículo 14(9) del Reglamento 726/2004 dispone que los laboratorios podrán solicitar la evaluación acelerada “en el caso de medicamentos de uso humano que tengan un interés importante desde el punto de vista de la salud pública y, en particular, desde el punto de vista de la innovación terapéutica”. El legislador no definió lo que debía entenderse por este tipo de interés, por lo que la Agencia Europea del Medicamento estableció las pruebas técnicas orientadas a concretar dicho concepto abstracto: que el producto cubra necesidades insatisfechas y represente un impacto para la práctica médica<sup>73</sup>.

En Estados Unidos, el FFDCA señala que la calificación de un medicamento como producto de vía expedita requiere que éste verse sobre “enfermedades graves o que amenacen contra la vida”, sin precisarse qué tipo específico de padecimientos entran en tal concepto abstracto. La FDA expresa al respecto en una normativa de *soft law* que, por este tipo de afecciones, puede entenderse el SIDA, el Alzheimer, las deficiencias cardíacas, el cáncer, la artritis, la diabetes, la depresión, la psicosis, entre otras<sup>74</sup>. La referencia a las anteriores enfermedades no

---

<sup>73</sup> *Guideline on the Procedure for Accelerated Assessment Pursuant to Article 14 (9) of Regulation (EC) No. 726/2004*, EMEA/419127/05, Agencia Europea del Medicamento, 17 de julio de 2006.

<sup>74</sup> *Guidance for Industry. Fast track drugs. Development programs — Designation, development, and application review*, Food and Drug Administration, Food and Drug Administration, enero, 2006, p. 4.

tiene carácter limitativo, sino ejemplificativo, ya que la intención de la Administración es orientar a los laboratorios sobre el tipo de información técnica que deben presentar. En efecto, los fármacos destinados a tratar las enfermedades descritas por la FDA, tienen como característica común un elevado margen de incertidumbre científica. Por tanto, la cuestión no es sólo que la enfermedad amenace la vida, pues la tuberculosis, por ejemplo, también lo hace, sino la posición en la que se encuentra la sociedad frente al padecimiento. La FDA realiza una aportación sustancial en el ejercicio de concreción de la norma por medio de esta regulación de *soft law*, estableciendo que el fin de la norma legal es autorizar de forma expedita medicamentos que a la sociedad le urja obtener, debido a la posición de vulnerabilidad en la que ésta se encuentra.

### 3.2. *La función de interlocución entre la Administración y la sociedad*

Existen dos situaciones que promueven la interlocución entre la Administración y la sociedad en el régimen de autorización de nuevos medicamentos. Por una parte, hay determinados grupos sociales directamente interesados en la regulación de los medicamentos por la especial posición que ejercen en el sector. Estos son, la industria farmacéutica, la comunidad de científicos y las

asociaciones de consumidores y pacientes<sup>75</sup>. Bien sea por razones científicas, económicas o sociales, el interés existente sobre la regulación de la autorización de tales productos no es, por tanto, exclusivo del Estado, sino también de un conjunto de organizaciones privadas que les beneficia la introducción en el mercado de medicamentos con adecuadas condiciones de eficacia, seguridad y calidad<sup>76</sup>.

Por otra parte, existe un elevado flujo de información vinculado al proceso de invención y desarrollo de fármacos, manifestado, fundamentalmente, en las fases de estudios *in vitro*, preclínicos y clínicos. Tales datos técnicos se encuentran en las manos de distintos grupos privados: industria farmacéutica, la comunidad de científicos y las asociaciones de consumidores y pacientes<sup>77</sup>. La Administración Pública carece del personal y recursos suficientes para llevar a cabo tales labores, por lo que resulta necesario que en el procedimiento administrativo participen grupos de expertos, así como profesionales de otras áreas del conocimiento que colaboren en determinar

---

<sup>75</sup> Véase, DOMÉNECH PASCUAL, Gabriel: "El seguimiento de normas y actos jurídicos", en *Revista de Administración Pública*, Centro de Estudios Políticos y Constitucionales, Madrid, mayo-agosto, 2005, p. 124 y ss.

<sup>76</sup> En este sentido, PITSCHAS, Rainer: "El Derecho Administrativo de la Información. La regulación de la autodeterminación informativa y el gobierno electrónico", en *Innovación y reforma en el Derecho Administrativo*, BARNÉS, J. (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2006, p. 241.

<sup>77</sup> LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Ob. Cit.*, p. 168.

la eficacia, seguridad y calidad de estos productos y la tolerabilidad social de sus riesgos<sup>78</sup>.

Todo ello ha exigido diseñar un conjunto de técnicas que suponen la repartición de las tareas regulatorias entre la Administración y la sociedad<sup>79</sup>, con el fin de promover el flujo de información sobre las circunstancias políticas, sociales, económicas y científicas en torno a los medicamentos. No se trata, sin embargo, de recabar cualquier tipo de información, sino la más adecuada. En este sentido, mientras que, a través de la autoprogramación normativa, la Administración precisa los datos especiales que deben considerarse para determinar la eficacia, seguridad y calidad de los fármacos; la interlución entre la Administración y la sociedad representa los medios para recabar tal información, por ejemplo, mediante la prestación de asesoraría a los laboratorios; la realización de consultas a agrupaciones de consumidores y pacientes; o la obtención de datos de otros organismos reguladores y de la comunidad de científica. La ejecución de las referidas funciones está, en efecto, íntimamente asociada a la actividad administrativa de dirección, pues contribuyen a aportar los datos necesarios para realizar la concreción del contenido finalista de las

---

<sup>78</sup> Dicha realidad se manifiesta especialmente en la Unión Europea, pues los miembros del CMUH no ejercen sus funciones de forma exclusiva en la Agencia Europea del Medicamento. Tales científicos también suelen formar parte de las agencias reguladoras de los Estados miembros. Sobre ello, nos remitimos a lo expuesto en la sección 1.1, apartado primero, del presente Capítulo.

<sup>79</sup> *Ob. Cit.*, p. 168.

disposiciones legales<sup>80</sup>. Seguidamente, analizaremos en qué consisten cada una de ellas:

### 3.2.1. *Los comités multidisciplinarios y la obtención de información de agrupaciones privadas*

En los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos de los sistemas americano y europeo, participan comités multidisciplinarios y oficinas que promueven la cooperación e interacción pública y privada. Tales organismos son creados y organizados con el objeto de obtener información sobre las circunstancias técnicas, políticas, sociales y económicas en torno a la autorización de los medicamentos. A continuación nos referiremos, por tanto, a la actividad de los comités éticos en ambos sistemas, así como a los Comités Asesores en Estados Unidos y el Grupo de Trabajo sobre las relaciones con las Agrupaciones de Pacientes y Consumidores en Europa<sup>81</sup>.

Los comités éticos son organismos públicos o privados que participan en el procedimiento de autorización de ensayos clínicos en los sistemas americano y europeo. Sus miembros representan una multiplicidad

---

<sup>80</sup> Véase, GARCÍA MACHO, Ricardo: "Procedimiento administrativo y sociedad de la información y del conocimiento", en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, J. (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 208 y ss.

<sup>81</sup> También nos hemos referido a la organización de tales comités en ambos sistemas normativos en las secciones segunda y tercera, apartado primero, de este Capítulo.

de intereses (científicos, económicos y sociales), pues están conformados por expertos en medicamentos y profesionales de otras áreas del conocimiento<sup>82</sup>. La función de los comités éticos es aportar criterios sobre la conveniencia de autorizar la ejecución de un ensayo clínico. En efecto, por medio de los comités éticos se lleva a cabo una apreciación del riesgo desde distintos puntos de vista, promoviéndose, por tanto, la participación de los principales actores sociales de la regulación del sector con el fin de definir la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos experimentales, así como el nivel de tolerabilidad de los riesgos asociados a tales productos.

En igual sentido, los sistemas americano y europeo también prevén la creación de otros comités y oficinas que brindan asesoría sobre los intereses y circunstancias políticas, sociales y económicas en torno a los fármacos. Por una parte, en Estados Unidos, el FFDCA establece la participación de un Comité Asesor en los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y comercialización de nuevos medicamentos. Este organismo, compuesto fundamentalmente por científicos, también lo conforman representantes de los intereses de la industria farmacéutica y los consumidores, sujetos que contribuyen a realizar una valoración de la tolerabilidad social de los riesgos e incertidumbres asociados a los productos<sup>83</sup>. Asimismo, de acuerdo con la normativa de *soft law*, durante la evaluación científica de un medicamento, la FDA puede solicitar asesoría de otras agencias nacionales e internacionales,

---

<sup>82</sup> 21 C.F.R. § 56.107; y artículo 2(k) de la Directiva 2001/20/CE.

<sup>83</sup> FFDCA § 505(n).

universidades, organismos privados de salud, así como de laboratorios que contribuyan a aportar criterios científicos, sociales y económicos a la evaluación científica de los fármacos<sup>84</sup>. El objeto de esta regulación es evitar la centralización de los diversos intereses que confluyen en el procedimiento por medio de la labor de los Comités Asesores. La FDA promueve, por tanto, la flexibilidad en la obtención de datos que permitan apreciar las distintas circunstancias en torno a la autorización de un ensayo clínico o la comercialización de un nuevo medicamento.

Por su parte, el Reglamento 726/2004 no dispone directamente la participación en el procedimiento de organismos como los Comités Asesores. Sin embargo, por medio de la potestad normativa y de auto-organización de la Agencia Europea del Medicamento, ésta ha creado un Grupo de Trabajo dirigido a promover la interacción con las asociaciones de consumidores y pacientes, a fin de obtener criterios sociales y económicos vinculados a la evaluación científica de los medicamentos<sup>85</sup>. De acuerdo con el Reglamento 726/2004, las valoraciones realizadas por la Agencia Europea del Medicamento son exclusivamente técnicas, correspondiéndole únicamente a la Comisión Europea realizar las apreciaciones políticas, sociales y económicas en torno a la autorización de los

---

<sup>84</sup> *FDA Staff Manual Guides*, Volumen I, 1263.1, Food and Drug Administration, 25 de enero de 2010.

<sup>85</sup> *Mandate, objectives and rules of procedure for the EMEA Human Scientific Committees Working Party with Patients' and Consumers' Organisations*, EMEA/208157/2006, Agencia Europea del Medicamento, 7 de septiembre de 2006.

productos<sup>86</sup>. La normativa europea dispone, en este sentido, que la Comisión podrá incluir observadores en las tareas propias de la Agencia Europea del Medicamento<sup>87</sup>. Esto le permite a aquélla considerar para la decisión de autorización, los intereses de tipo social o económico que manifiesten los laboratorios y las asociaciones de pacientes y consumidores durante la evaluación científica.

En nuestro criterio, el sistema americano otorga un mayor protagonismo a la sociedad en el procedimiento, pues institucionaliza su participación a través de los Comités Asesores. En efecto, en Estados Unidos, los representantes de la industria farmacéutica y de los consumidores y pacientes participan en la elaboración de un informe preceptivo y no vinculante para la decisión de autorización, mientras que en Europa la actuación de tales grupos es difusa, manifestándose, fundamentalmente, a través de la apreciación de la Comisión.

### 3.2.2. *La asesoría prestada a los laboratorios*

La normativa americana y europea establece que la FDA y la Agencia Europea del Medicamento deben asesorar a la industria farmacéutica sobre cualquier cuestión técnica relativa a la autorización de los

---

<sup>86</sup> Considerando 13 y artículos 9.4 y 10 del Reglamento 726/2004; y STPI, caso: *Pfizer Animal Health/Consejo*, Apartado 198. Véase también, ESTEVE PARDO, J.: *Técnica, Riesgo y Derecho*, Ariel, Barcelona, 1999, p. 40 y ss.; y CIERCO SEIRA, C.: *Ob. cit.*, p. 110 y ss.

<sup>87</sup> Artículo 78 del Reglamento 726/2004.

medicamentos<sup>88</sup>. Esta relación entre la Administración y los laboratorios se caracteriza por su informalidad, por lo que puede llevarse a cabo en cualquier etapa del procedimiento administrativo. Para ello, la FDA, la Agencia Europea del Medicamento y la Comisión han adoptado normas de *soft law* que contribuyen a concretar el mandato legal, previendo las oficinas y grupos de trabajo especializados que colaboran en este sentido con los laboratorios a fin de promover el flujo de información entre éstos y la Administración<sup>89</sup>.

En nuestro criterio, una de las manifestaciones más relevantes del deber de prestar asesoría técnica a los laboratorios se produce en las reuniones preliminares<sup>90</sup>. La finalidad de esta técnica es conocer los intereses y los recursos materiales que poseen los laboratorios en el proceso de invención y desarrollo de los fármacos, a través del diseño de las pruebas que demuestren su eficacia, seguridad y calidad. Las reuniones preliminares no son una simple exigencia de comunicación de información o una fiscalización, sino que suponen la participación activa de los laboratorios en la regulación de los medicamentos, promoviéndose el diálogo sobre las vías necesarias para

---

<sup>88</sup> 21 C.F.R. § 312.47; y artículo 57(n) del Reglamento 726/2004.

<sup>89</sup> *The CDER Handbook*, Food and Drug Administration, 16 de marzo de 1998, p. 24 y ss.; y *Mandate, objectives and rules of procedure of the Scientific Advice Working Party*, EMEA/CHMP/SAWP/69686/04, Agencia Europea del Medicamento, 25 de junio de 2009.

<sup>90</sup> 21 C.F.R. § 312.47; *The CDER Handbook*, Food and Drug Administration, 16 de marzo de 1998, p. 24 y ss.; y *Notice to Applicants. Volume 2A, Procedures for marketing authorisation. Chapter 4, Centralised procedure*, Sección 4.1, Comisión Europea, abril, 2006.

demostrar adecuadamente los elementos técnicos de los fármacos. Así, por una parte, los laboratorios conocen preliminarmente los criterios técnicos de las agencias reguladoras. Y, por otra, éstas pueden precisar las pruebas de acuerdo al margen de riesgo e incertidumbre científica asociado a los productos en el caso concreto.

### 3.2.3. *Los planes y estrategias de gestión y mitigación de riesgos*

La normativa americana y europea exigen a los laboratorios la presentación de planes y estrategias de gestión y mitigación de riesgos en atención a los efectos adversos asociados a los fármacos objeto del procedimiento de autorización<sup>91</sup>. Ambas regulaciones buscan promover la cooperación de la industria farmacéutica en la labor de identificación, evaluación y seguimiento de los diferentes y variados riesgos vinculados a los productos. Esta técnica que resulta altamente efectiva, pues son los propios laboratorios quienes posiblemente mejor conozcan los efectos de los medicamentos y posean mayor interés en probar su eficacia, seguridad y calidad<sup>92</sup>.

---

<sup>91</sup> FFDCa § 505-1; y Parte I, Sección 3.3 de *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use*, Comisión Europea, septiembre, 2008.

<sup>92</sup> DOMÉNECH PASCUAL, G.: *El régimen jurídico de la farmacovigilancia*, Thomson Reuters, Navarra, 2009, p. 161; y LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO. F.: *Ob. Cit.*, p. 167 y ss.

En efecto, aun cuando las medidas de gestión y minimización de riesgos pueden contrariar los intereses económicos de la industria farmacéutica, en nuestro criterio, estos últimos están verdaderamente interesados en elaborar productos con adecuados elementos técnicos. De no esforzarse en ello, se denegarían sus solicitudes de autorización o, posteriormente, se retirarían sus medicamentos del mercado, perjudicándolos económicamente<sup>93</sup>. Basta, en este sentido, considerar el caso de Vioxx para determinar los perjuicios vinculados a la comercialización de productos ineficaces o inseguros. Tales técnicas especiales están dirigidas, por tanto, a promover la capacidad privada de coordinar los intereses económicos y sociales de la industria farmacéutica y los consumidores y pacientes, con el objeto de obtener la información que permita luego alinearlos a los fines contenidos en la norma legal<sup>94</sup>.

---

<sup>93</sup> MARTÍN CRUZ, Natalia: *El marco regulador del medicamento*, Universidad de Valladolid, Valladolid, 2004, p. 94 y ss.; EPSTEIN, Richard A.: *Overdose*, Yale University Press, New Heaven, 2006, p. 133 y ss.; y MILLER, Frances H.: "Medical errors, new drug approval, and patient safety", en *The reality of precaution. Comparing risk regulation in the United States and Europe*, WIENER, Jonathan B., ROGERS, Michael D., HAMMITT, James K. y SAND, Peter H. (Eds.), RFF Press, Washington D.C., 2011, p. 265.

<sup>94</sup> En este sentido, BAMBERGER, K.: *Ob. Cit.*, p. 396 y ss.

### III. LA CENTRALIDAD DEL PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO EN EL RÉGIMEN DE AUTORIZACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

El procedimiento administrativo ocupa una posición central en el régimen de autorización de nuevos medicamentos. El principal objeto de este ámbito especial de referencia resulta, en efecto, la regulación de los fármacos a través de los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización. El *hard law* americano y europeo establece, así, una legalidad procedimental que vincula a los organismos reguladores a ejercer sus funciones en el procedimiento. Sin embargo, las características propias del referido régimen de autorización afectan el modo de entender la noción clásica de procedimiento administrativo, resultando necesario acoger una concepción amplia que contribuya a comprender la función específica ejercida por dicha institución en el ámbito especial. El cometido del presente apartado consiste, en primer lugar, en precisar las particularidades que limitan tal identificación con la noción clásica de procedimiento administrativo; en segundo lugar, determinar la función que desempeña dicha institución en el ámbito especial de referencia; y, finalmente, categorizar el tipo de procedimiento administrativo que es aplicado en el régimen de autorización de nuevos medicamentos.

## **1. Los efectos de la regulación de los riesgos sobre el modo de entender el procedimiento administrativo**

Tradicionalmente, el procedimiento cumple con la finalidad de revestir de formalidad las actuaciones de la Administración Pública, asegurando una adecuada aplicación de la ley y tutela de los derechos de los ciudadanos. Está configurado por un modelo cuasi-judicial dirigido a la adopción de decisiones individuales frente a los abusos e ilegalidades de la Administración. Gira en torno a la esfera del sujeto de derecho titular de la actividad regulada, tomándose en cuenta, fundamentalmente, sus consideraciones y recursos materiales. Asimismo, el procedimiento carece de fórmulas suficientes que agilicen la relación entre la Administración y el ciudadano. El acto definitivo constituye su culminación, siendo resultado de una operación bastante mecánica que no deja margen a una mayor racionalización del ejercicio aplicativo de la ley conforme a las circunstancias concretas. Supone, por tanto, en gran medida, una operación de interpretación, subsunción y aplicación relativa a los deberes concretos impuestos al sujeto de derecho directamente interesado. Los modos de acción administrativa otorgan relevancia a la formalidad, estabilidad y rigurosidad de los actos y sus efectos<sup>95</sup>, por lo

---

<sup>95</sup> MAYER, Otto: *Derecho Administrativo Alemán*, Tomo II, Editorial Depalma, Buenos Aires, 1950, p. 20 y ss.; BARNÉS, Javier: "Sobre el procedimiento administrativo: Evolución y perspectivas", en *Innovación y reforma en el Derecho Administrativo*, Global Law Press, Sevilla, 2006, p. 275 y ss.; y TORNOS MAS, Joaquín: "La simplificación procedimental en el

que los manuales de procedimiento y técnicas informales son reducidos.

Tal modelo de procedimiento administrativo, denominado por el Profesor Barnés como *procedimientos administrativos de primera generación*<sup>96</sup>, no explica de forma satisfactoria la realidad jurídico-administrativa existente en el régimen de autorización de nuevos medicamentos. Dicho ámbito especial de referencia posee características que lo distancian del anterior modo de entender el procedimiento administrativo, debido a las particularidades exigidas por la regulación de los riesgos e incertidumbres asociadas a los medicamentos.

En este sentido, el Profesor López-Jurado, siguiendo la doctrina alemana, señala las características de la regulación de las actividades riesgosas, las cuales resultan aplicables a nuestro ámbito de estudio. Estas son: (i) la flexibilidad y temporalidad; (ii) la proyección hacia el futuro; (iii) la parcial desmaterialización y paralela procedimentalización; y (iv) el acercamiento del modo en que se aplican las normas a sus modos propios de producción. La primera, se refiere a la posibilidad de que las decisiones administrativas sean revertidas por circunstancias sobrevenidas. La segunda, versa sobre la necesidad de adoptar técnicas de prognosis que

---

ordenamiento español", en *Revista de Administración Pública*, N° 151, Centro de Estudios Políticos y Constitucionales, Madrid, 2000, p. 45 y ss.

<sup>96</sup> BARNÉS, J.: "Towards a third generation of administrative procedure", en *Comparative Administrative Law*, ROSE-ACKERMAN, Susan y LINDSETH, Peter L. (Eds.), Edward Elgar, Cheltenham, 2010, p. 344 y ss.

contribuyan a predecir los riesgos. La tercera, consiste en el establecimiento de estructuras de procedimiento que permitan fundamentar las decisiones administrativas en atención a las circunstancias relevantes del caso concreto. Y, la cuarta, trata sobre la aproximación de la actividad administrativa a la de producción de normas<sup>97</sup>. A continuación analizaremos cada una de las anteriores características, concretándolas en el régimen de autorización de nuevos medicamentos:

A. *Flexibilidad y temporalidad*

Como principio general, los actos administrativos gozan de estabilidad, estableciéndose la posibilidad de revisar su legalidad cuando ésta se encuentre objetivamente comprometida. Ahora bien, en el ámbito especial de referencia, los actos administrativos poseen un menor grado de estabilidad y permanencia en el tiempo, pues siempre existe la posibilidad de que, con posterioridad al procedimiento, la actividad regulada genere graves efectos contra la salud pública. Por ello, las decisiones de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos siempre están atadas al cumplimiento de cláusulas accesorias, manifestadas en técnicas de farmacovigilancia que permitan recabar la información sobrevenida sobre los efectos de los fármacos. En efecto, la incertidumbre científica en torno a los elementos técnicos de los

---

<sup>97</sup> LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Ob. Cit.*, p. 156 y ss.

medicamentos impide conocer los efectos que éstos generarán sobre los pacientes y consumidores. La relación jurídica procedimental creada entre el solicitante de una autorización y la Administración Pública se extiende, por tanto, con posterioridad a la finalización del procedimiento. Haciéndose patente, por ejemplo, a través de las obligaciones de presentar información sobre el examen riesgo-beneficio del producto<sup>98</sup>. En este sentido, los organismos reguladores poseen potestades para revocar las autorizaciones en caso de obtenerse nuevos datos sobre la eficacia, seguridad y calidad o, bien, de variar las circunstancias en torno a tales elementos técnicos.

#### B. *Proyección hacia el futuro*

Al existir la posibilidad de que los medicamentos causen efectos adversos contra la salud pública, el CDER y el CMUH llevan a cabo estudios de prognosis sobre los riesgos que podrían causar los medicamentos una vez que sean consumidos por los pacientes y consumidores, bien sea durante la ejecución de los ensayos clínicos o su comercialización. Para ello, son revisadas las pruebas técnicas sobre la farmacocinética y la farmacodinámica, relativas a la distribución e interacción entre la sustancia terapéutica y el organismo humano. Asimismo, debe apreciarse la variabilidad genética de los pacientes, su respuesta al consumo de los fármacos, así como

---

<sup>98</sup> Sobre la relación jurídica procedimental, véase SCHMIDT-ASSMANN, E.: *La teoría general del Derecho Administrativo...*, p. 375 y ss.

determinar la relación entre una enfermedad y la situación concreta de la sociedad<sup>99</sup>. Con base en la anterior información son diseñadas las técnicas de farmacovigilancia más apropiadas. Así, dependiendo de la gravedad de las características de los riesgos objeto de los pronósticos y predicciones de los organismos reguladores, se exigirá con una mayor o menor intensidad el cumplimiento de tales obligaciones post-autorización.

C. *Parcial desmaterialización y paralela procedimentalización*

El FFDCA y el Reglamento 726/2004 establecen un programa de actuación abierto y finalista que debe ser concretado por los organismos reguladores en los procedimientos administrativos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos. La indeterminación de las referidas disposiciones ordenadoras produce, sin embargo, un debilitamiento sobre su vinculación material, que requiere ser perfeccionada en el ámbito procedimental. Así, por una parte, la función de dirección se caracteriza por concretar las normas abiertas y finalistas de acuerdo con la realidad técnica del sector y, por otra, la función de interlocución está dirigida a materializar esta última, recabando la información más idónea mediante la interacción con los grupos de intereses vinculados con la regulación. Así, a través del ejercicio de concreción de la norma legal y de la

---

<sup>99</sup> Al respecto, véase la sección tercera, apartado segundo, del Capítulo I, así como la sección 1.1.2, apartado segundo, del Capítulo II de este trabajo.

aportación sustancial de criterios especiales, el procedimiento administrativo contribuye a racionalizar la actividad de los organismos reguladores, compensando la indeterminación material en un principio existente. Sobre ello nos remitimos a lo expuesto en la siguiente sección del presente apartado.

D. *Acercamiento del modo en que se aplican las normas a sus modos propios de producción*

Como señalamos anteriormente, a través de la función de dirección, la FDA, la Agencia Europea del Medicamento y la Comisión adoptan disposiciones administrativas dirigidas a concretar el carácter abierto de las normas del FFDCA y el Reglamento 726/2004. Tal *circuito directivo*<sup>100</sup> entre la actividad legislativa y la administrativa por medio del procedimiento, produce, en este sentido, un acercamiento de la función aplicativa de la Administración a la de producción de normas. Debe resaltarse, sin embargo, que se trata de disposiciones estrechamente vinculadas con el procedimiento administrativo, pues son adoptadas por los organismos reguladores que dirigen o participan en el procedimiento, así como con base a los requerimientos y características de las distintas incidencias procedimentales previstas en el *hard law* americano y europeo.

---

<sup>100</sup> La referida expresión es utilizada por SCHMIDT-ASSMANN, E.: *La teoría general del Derecho Administrativo...*, p. 210, para referirse a la función administrativa de dirección ejercida en el ámbito procedimental.

## **2. La noción de procedimiento administrativo aplicada en el régimen de autorización de nuevos medicamentos**

De acuerdo con el análisis desarrollado en la sección anterior, puede concluirse que las técnicas regulatorias aplicadas para la regulación del riesgo, afecta el modo de entender el procedimiento administrativo. A continuación, nos referiremos, en primer lugar, a la función racionalizadora ejercida por dicha institución en el ámbito especial de referencia, con el objeto de categorizar, posteriormente, el tipo de procedimiento administrativo adoptado en el régimen de autorización de nuevos medicamentos.

### *2.1. La función racionalizadora del procedimiento administrativo*

El procedimiento administrativo está dirigido a racionalizar la actividad de los organismos reguladores con el objeto de compensar la indeterminación material del legislador. Los criterios ordenadores de los sistemas americano y europeo establecen, para ello, una programación clara y precisa sobre los aspectos esenciales del régimen de autorización. De tal manera que, aun cuando contienen una indeterminación material, puedan vincular a los organismos reguladores en el procedimiento administrativo, orientando su actividad hacia la obtención

de la información más idónea que permita cumplir con los objetivos y fines del referido ámbito especial<sup>101</sup>.

Para ello resulta necesaria la procedimentalización de la actividad ejercida por los organismos reguladores. Así, por una parte, la función de dirección se refiere a la producción de disposiciones administrativas dirigidas a concretar criterios procedimentales; mientras que la función de interlocución está orientada a promover el flujo y obtención de información mediante técnicas procedimentales. Ello puede apreciarse, por ejemplo, mediante la concreción de las normas sobre farmacovigilancia adoptadas en los sistemas normativos americano y europeo. En primer lugar, el legislador exige a los laboratorios presentar información sobre el examen riesgo-beneficio de los fármacos autorizados, a fin de garantizar cualquier variación de su estabilidad con posterioridad al procedimiento. El CDER y la Comisión Europea adoptaron, en este sentido, guías dirigidas a concretar tal mandato normativo, estableciendo técnicas específicas que contribuyen a cumplir con el referido fin. Y, a su vez, en el procedimiento administrativo, los organismos reguladores celebran reuniones con los laboratorios y promueven la interacción con grupos de científicos independientes y asociaciones de consumidores y pacientes, con el objeto de precisar las técnicas de

---

<sup>101</sup> Sobre la función racionalizadora del procedimiento, veáse SCHMIDT-ASSMANN, E. *La teoría general del Derecho Administrativo...*, p. 207 y ss.; BARNÉS, J.: *Sobre el procedimiento administrativo...*, p. 269 y ss.; y LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Ob. Cit.*, p. 164 y ss.

farmacovigilancia más idóneas según la clase concreta del medicamento<sup>102</sup>.

2.2. *Los procedimientos de autorización de nuevos medicamentos como procedimientos administrativos de tercera generación*

El profesor Javier Barnés ha denominado como *procedimientos administrativos de tercera generación* a aquellos que operan en un ambiente de cooperación público-privada e interinstitucional, así como entre las autoridades nacionales y supranacionales, con el objeto de adoptar soluciones no diseñadas por el legislador. Todo ello en atención a las nuevas formas de gobernanza, inspiradas en los principios de participación, colaboración, coordinación, flexibilidad, entre otros. Así, este tipo de procedimientos no están destinados principalmente a afectar posiciones jurídicas subjetivas sustantivas, sino a dirigir la aplicación racional de determinadas políticas, planes y programas generales establecidos en la ley<sup>103</sup>.

En el referido marco, la Administración atiende no sólo los intereses individuales del sujeto de derecho directamente afectado por la regulación, sino también todos aquellos intereses y circunstancias vinculadas con la actividad regulada: políticas, sociales, económicas y científicas. Los entes privados desempeñan, para ello, un

---

<sup>102</sup> Sobre las funciones de dirección e interlocución en materia de farmacovigilancia, véase lo expuesto en las secciones 3.1 y 3.2, apartado segundo, del presente Capítulo.

<sup>103</sup> BARNÉS, J.: *Towards a third generation...*, p. 349 y ss.

importante rol de aportación de criterios e información, colaborando con la Administración en la definición del bien común. Respecto a las funciones administrativas, el legislador establece un programa normativo de naturaleza finalista que exige su concreción por parte de los organismos reguladores, de acuerdo con la ordenación racional de las normas nacionales, comunitarias e internacionales aplicables, así como de los referidos intereses, datos técnicos y criterios propios del ámbito especial. Asimismo, los modos de acción administrativa y su eficacia se fundamentan en el principio de flexibilidad. Por ello, la acción informal de la Administración (por ejemplo, el *soft law*) representa uno de los elementos fundamentales para orientar la concreción del programa normativo del legislador. El acto administrativo definitivo pierde relevancia, pues en este esquema se caracteriza por su provisionalidad y eventual modificación, debido a la complejidad y variabilidad de las circunstancias en torno a las actividades reguladas<sup>104</sup>.

Por otra parte, el Profesor López-Jurado denomina *procedimientos de gestión del riesgo* a aquellos vinculados a la regulación de actividades que entrañan una elevada complejidad e incertidumbre científica por estar asociadas a la aplicación de innovaciones tecnológicas, y cuyo objeto consiste en adoptar la decisión más razonable en atención

---

<sup>104</sup> BARNÉS: J.: *Sobre el procedimiento administrativo...*, p. 311 y ss., *Towards a third generation...*, p. 340 y ss., y "La colaboración interadministrativa a través del procedimiento administrativo nacional", en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, J. (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 236 y ss. También véase, SCHMIDT-ASSMANN, E.: *La teoría general del Derecho Administrativo...*, p. 288 y ss.-311 y ss.

a los bienes jurídicos afectados<sup>105</sup>. Este último modelo de procedimiento comparte características muy similares con los procedimientos de tercera generación. Sin embargo, se refieren, de forma más concreta, a la regulación de las actividades asociadas a riesgos tecnológicos. Podría, por ello, concluirse que constituyen una categoría de los procedimientos de tercera generación.

Los rasgos que identifican a los referidos modelos de procedimiento son, entre otros: (i) el refuerzo de las obligaciones de colaboración que recaen sobre los solicitantes; (ii) la especial intensidad de la información; (iii) la importancia de la opinión experta; y (iv) la provisionalidad de las decisiones y la proliferación de medidas provisionales<sup>106</sup>. Consideramos que las anteriores ideas explican la realidad jurídico-administrativa existente en los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos. Por ello, con el fin de comprobar su verificación en el ámbito especial de referencia, a continuación analizaremos cada una de ellas:

---

<sup>105</sup> LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Ob. Cit.*, p. 162.

<sup>106</sup> Tales características son expresadas por el Prof. López-Jurado respecto a los procedimientos de gestión del riesgo (*Ob. Cit.*, p. 167 y ss.). Sin embargo, consideramos que también engloban los rasgos más relevantes de los procedimientos de tercera generación.

A. *El refuerzo de las obligaciones de colaboración que recaen sobre los solicitantes*

La industria farmacéutica es probablemente quien mejor conozca los efectos generados por sus medicamentos, pues ostenta las herramientas y personal científico más adecuado para analizar sus elementos técnicos. Posee además un verdadero interés en colocar en el mercado productos con adecuadas condiciones de eficacia, seguridad y calidad, pues de lo contrario se vería comprometido su prestigio comercial, así como su eficiencia económica<sup>107</sup>. En este sentido, en el procedimiento administrativo se promueve la colaboración de los laboratorios en la labor de identificación, prevención, evaluación, comprensión y gestión de los riesgos. Por ejemplo, mediante la celebración de reuniones y a través de las propuestas de los planes y estrategias de gestión y mitigación de riesgos. De esta manera, los titulares de la actividad regulada contribuyen a definir la decisión más adecuada, óptima o plausible para el bien común.

B. *La relevancia de la información*

Durante el procedimiento administrativo se intenta reducir el espacio de incertidumbre científica existente, mediante el flujo de información pluridisciplinar sobre los medicamentos. Para ello, se prevé la participación en el

---

<sup>107</sup> MARTÍN CRUZ, N.: *Ob. Cit.*, p. 94 y ss.; y EPSTEIN, R.: *Ob. Cit.*, p. 133 y ss.

procedimiento de organismos especializados en las distintas materias técnicas asociadas a los fármacos, así como de expertos independientes que colaboren en tal labor científica. Adicionalmente, debe considerarse la necesidad de apreciar la aceptación social del riesgo, pues los fármacos siempre estarán asociados a determinados efectos adversos sobre los que debe decidirse si resulta razonable introducir en la sociedad. El legislador prevé, en este sentido, la participación de agrupaciones sociales que promuevan el flujo de información sobre las circunstancias políticas, sociales y económicas en torno a la autorización de los productos.

### C. *La importancia de la opinión experta*

El régimen de autorización de nuevos medicamentos se encuentra intensamente tecnificado debido a la elevada complejidad de los elementos asociados a los medicamentos. En este sentido, la opinión experta adquiere una especial relevancia en la regulación del sector, llegando incluso a resultar marcadamente influyente para la decisión de autorización. El legislador establece, para ello, determinados procesos de elección y designación de expertos, así como disposiciones sobre la vinculación de la Administración a las opiniones y dictámenes técnicos consultados en el procedimiento administrativo<sup>108</sup>. No obstante, consideramos que, aun

---

<sup>108</sup> LÓPEZ-JURADO ESCRIBANO, F.: *Ob. Cit.*, p. 172 y ss., y KLUTH, Winfried y NUCKLET, Jana: “La legislación de procedimiento administrativo y la generación de conocimiento en el ámbito de la

cuando ésta resulta relevante, siempre estará asociada a una zona de incertidumbre que impedirá establecer conclusiones definitivas sobre los efectos precisos que generará un fármacos. Por ello, la apreciación de las circunstancias políticas, sociales y económicas resultan necesarias para determinar la conveniencia de autorizar los medicamentos en atención al bien común.

D. *El carácter provisional de las decisiones de autorización y la proliferación de medidas provisionales*

La estabilidad y permanencia en el tiempo de las decisiones de autorización, se ve afectada por la incertidumbre científica existente sobre los efectos de los medicamentos. En este sentido, resulta necesario adoptar medidas de protección con el fin de prevenir cualquier amenaza contra la salud pública existente. Resulta posible, por tanto, que las autorizaciones de ejecución de ensayos clínicos o de comercialización de nuevos medicamentos sean objeto de medidas provisionales a fin de recabar mayor información sobre los efectos de los productos que constituyan una posible amenaza para la salud pública.

### 3. Consideraciones finales

De acuerdo con las anteriores consideraciones, los principales elementos que se verifican en los procedimientos estudiados tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea y que suponen una extensión de la noción clásica de procedimiento administrativo, pueden resumirse así:

(i) El paso de una perspectiva exclusivamente negativa y protectora de los derechos individuales frente al poder público; a una perspectiva de acción frente a las estructuras de poder públicas y privadas que confluyen en la sociedad;

(ii) De una posición de preponderante atención al interés individual del sujeto de derecho directamente vinculado al procedimiento; a la apreciación de todos los intereses y circunstancias en torno a la regulación del sector (políticos, económicos, sociales y científicos);

(iii) De una aplicación bastante mecánica de la norma legal mediante una operación de interpretación y subsunción; a la concreción de un programa normativo finalista con un amplio margen de apreciación;

(iv) De secuencias procedimentales consistentes primordialmente en adoptar actos unilaterales y formalistas; al diseño de actuaciones flexibles e informales caracterizadas por la interlocución entre la Administración y la sociedad; y

(v) De la centralidad del acto administrativo como culmen del procedimiento con rígidos efectos

estabilizadores de las relaciones jurídicas; a la provisionalidad y facilidad para su modificación.



## Conclusiones

### I

La aplicación del conocimiento científico en el proceso de invención y desarrollo de fármacos, impide precisar todos los efectos que éstos generan. Tal incertidumbre se encuentra presente en todas las fases de los medicamentos: desde el diseño de las moléculas y la ejecución de los ensayos preclínicos y clínicos, hasta su comercialización. En efecto, las pruebas practicadas con el objeto de determinar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos son limitadas y no alcanzan a anticipar el variado conjunto de interacciones y circunstancias que pueden darse tras la comercialización. Por esto, puede concluirse, en primer lugar, que la decisión de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos, supone la introducción de determinados riesgos en la sociedad.

La anterior realidad constituye el principal fenómeno al que debe enfrentarse el legislador y los organismos reguladores mediante el régimen de autorización de nuevos medicamentos. En los sistemas americano y europeo, el legislador ha diseñado programas normativos abiertos y de naturaleza finalista, con el objeto de que sean concretados por la FDA, la Agencia Europea del Medicamento y la Comisión a través de procedimientos administrativos. Dicho ejercicio de concreción es llevado a cabo de acuerdo con el estado actual de los conocimientos científicos, así como en atención a las circunstancias políticas, sociales y económicas en torno a los productos que permitan determinar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. Las funciones administrativas aplicadas a tales fines en el procedimiento, son: la función de dirección y la función de interlocución entre los organismos reguladores y la sociedad.

## II

La función de dirección consiste en la adopción de disposiciones administrativas destinadas a optimizar los criterios abiertos y finalistas, de acuerdo a la realidad técnica y al estado de los conocimientos científicos relacionados con el ámbito especial de regulación. Esta actividad es llevada a cabo, fundamentalmente, a través de normas organizativas y de *soft law*. De esta forma, en un

primer nivel, el legislador programa la actividad administrativa mediante criterios generales que aseguren el cumplimiento del fin deseado por la norma. Y, en un segundo nivel de regulación, la Administración realiza la ordenación de la información técnica que permita concretar el mandato legal en el procedimiento administrativo.

### III

La función de interlocución entre los organismos reguladores y la sociedad, consiste en promover el flujo de información sobre los elementos técnicos y las circunstancias políticas, sociales y económicas en torno a los medicamentos. Con el ejercicio de esta función se persigue hacer aflorar cuanta información sea relevante para determinar la eficacia, seguridad y calidad del medicamento en cuestión. Existen grupos sociales con verdadero interés en identificar los riesgos asociados a los medicamentos, debido a la especial posición que poseen en el ámbito especial de regulación. Estos son, fundamentalmente, la industria farmacéutica, la comunidad de científicos y las asociaciones de consumidores y pacientes. Las funciones de interlocución son ejercidas en las distintas incidencias procedimentales del régimen de autorización de nuevos medicamentos y están dirigidas a promover la capacidad privada de coordinar los intereses asociados a la ejecución de los ensayos clínicos y comercialización de los fármacos. Ello con el objeto de obtener la información que luego permita

alinearlos a los fines contenidos en la norma legal habilitadora.

En este sentido, mientras que, a través de la función de dirección, los organismos reguladores concretan la ordenación de la información técnica que debe considerarse para determinar la eficacia, seguridad y calidad de los fármacos; la función de interlocución se orienta a obtener los medios para recabar tales datos, por ejemplo, mediante la prestación de asesoraría a los laboratorios; la realización de consultas a agrupaciones de consumidores y pacientes; o la obtención de datos de otros organismos reguladores y de la comunidad de científica.

#### IV

Como se ha señalado antes, la determinación de la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos estará siempre vinculada a un espacio de incertidumbre científica. Debe valorarse, en este sentido, la tolerabilidad de la sociedad frente a los riesgos generados por tal vacío técnico. En los sistemas americano y europeo, el legislador otorga potestades de apreciación a la FDA y a la Comisión Europea, a fin de considerar las circunstancias políticas, sociales y económicas que contribuyan a establecer la conveniencia de conceder una autorización de comercialización.

El nivel de tolerabilidad social es, a nuestro juicio, directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad que el producto esté destinado a tratar. Por ejemplo, la

sociedad se encuentra dispuesta a soportar riesgos graves vinculados a medicamentos oncológicos. No obstante, tal nivel de tolerabilidad debe considerarse reducido frente a los riesgos asociados a un producto para tratar la gripe común. Resultaría, en efecto, socialmente inaceptable que los fármacos antigripales generaran efectos adversos equivalentes a los productos para el tratamiento del cáncer (adelgazamiento crónico, decoloración de la piel, pérdida del cabello), pues la posición de vulnerabilidad de la sociedad es distinta en ambas enfermedades.

## V

En el procedimiento centralizado de autorización de medicamentos nunca se han producido diferencias entre las recomendaciones técnicas del CMUH y la Comisión Europea. Preliminarmente, podría interpretarse que esto supone una marcada influencia de la técnica sobre las decisiones. Consideramos, sin embargo, que dicha relación de identidad se debe, más bien, a la coincidencia de las apreciaciones científicas del CMUH y las consideraciones políticas, sociales y económicas de la Comisión Europea. En efecto, la Comisión Europea es quien detenta la potestad de decisión en el procedimiento centralizado. Por ello, de acuerdo con el Reglamento 726/2004, siempre podrá rechazar las recomendaciones técnicas del CMUH, bien sea mediante la aportación de otros criterios científicos objetivos o considerando, de acuerdo con las apreciaciones políticas, sociales y económicas, la decisión más conveniente para el bien común.

## VI

Las valoraciones políticas, económicas y sociales realizadas por la FDA y la Comisión Europea, no poseen un carácter secundario o accidental sobre la evaluación de los medicamentos. A nuestro juicio, éstas contribuyen, conjuntamente con las de índole técnico, a establecer una regulación integral del riesgo. Incluso debe considerarse que en casos de amplia incertidumbre científica, las apreciaciones políticas, sociales y económicas poseen una relevancia determinante para la autorización de comercialización, pues, ante el vacío técnico producido por la situación de incerteza, deberá atenderse a criterios de experiencia, prudencia o lógica que permitan adoptar la decisión más razonable, óptima o plausible para el bienestar general.

## VII

Las apreciaciones políticas, económicas y sociales realizadas en el curso del procedimiento administrativo por la FDA y la Comisión Europea, no sólo están dirigidas a completar el vacío técnico existente sobre los efectos de los medicamentos, sino a apreciar la razonabilidad de los riesgos englobados en dicha zona de incerteza. Con el objeto, por tanto, de reducir tales espacios de incertidumbre científica vinculada a los elementos técnicos de los medicamentos, el legislador ha diseñado cláusulas accesorias con forma de carga, manifestadas por medio de

técnicas de farmacovigilancia. A través de éstas, se promueve el flujo de información entre la Administración, la industria farmacéutica y la sociedad, a fin de conocer cualquier variación de la estabilidad del examen riesgo-beneficio de los fármacos con posterioridad a su autorización.

Es posible concluir que la intensidad de las obligaciones contenidas en las cláusulas accesorias, depende del mayor o menor margen de incertidumbre existente. Por ejemplo, los medicamentos experimentales suelen estar asociados a elevados niveles de riesgo, por lo que, en consecuencia, su autorización está vinculada al cumplimiento de rigurosas técnicas de farmacovigilancia. Por su parte, los fármacos objeto del procedimiento de autorización de comercialización están asociados a un menor grado de incertidumbre, pues la fase de ensayos clínicos permite apreciar con mayor precisión su eficacia, seguridad y calidad. No obstante, de igual forma, en atención al margen de incerteza asociado a los efectos de tales medicamentos, se determinará la rigor de las obligaciones contenidas en las cláusulas accesorias a la autorización.

## VIII

Por una parte, el principio de precaución no se encuentra establecido de forma expresa en la normativa americana, aun cuando puede interpretarse que está contemplado en el FFDCA. Por otra parte, el principio de

precaución es ampliamente desarrollado por la legislación y jurisprudencia comunitarias. Su aplicación se establece de forma manifiesta en el sistema europeo y, concretamente, en los casos de protección de la salud pública.

No obstante, la FDA y la Comisión Europea no han adoptado decisiones con base en dicho principio en el marco de los procedimientos estudiados en este trabajo. Por tanto, aun cuando el principio de precaución posee una base jurídica notablemente más sólida en el ámbito europeo, puede concluirse que, hasta ahora, en ambos sistemas, no ha resultado relevante su aplicación en materia de autorización de nuevos medicamentos.

## IX

Los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos constituyen un método de racionalización de las funciones ejercidas por la FDA, la Agencia Europea del Medicamento y la Comisión. En efecto, en dicho ámbito procedimental, los organismos reguladores aportan datos sustanciales que permiten concretar los mandatos normativos abiertos y finalistas establecidos en el FFDCa y el Reglamento 726/2004. Todo ello con el objeto de perfeccionar la indeterminación material inicialmente existente sobre los criterios legales ordenadores del ámbito especial de referencia.

**X**

Los procedimientos de autorización de ensayos clínicos y de comercialización de nuevos medicamentos, poseen las características propias de los denominados *procedimientos administrativos de tercera generación* y, más concretamente, *procedimientos de gestión de riesgos*, ya que se encuentran caracterizados por: (i) la atención de los múltiples intereses y circunstancias vinculadas con la actividad regulada: políticos, sociales, económicos y científicos; (ii) la colaboración de las agrupaciones privadas en la definición del bien común; (iii) la función de concreción de programas legales abiertos y finalistas de acuerdo con la ordenación racional de las normas nacionales, comunitarias e internacionales aplicables, así como de los referidos intereses, datos técnicos y criterios propios del ámbito especial; (iv) la flexibilidad de los modos de acción administrativa; (v) la provisionalidad y eventual modificación de las decisiones definitivas; y (vi) la proliferación de medidas provisionales.



## Bibliografía

ABAD SANTOS, Francisco, MARTÍNEZ SANCHO, Esther y NOVALBOS REINA, Jesús: "Ensayos Clínicos con Medicamentos", en *Ensayos Clínicos en España*, SÁNCHEZ-CARO, Javier y ABELLÁN, Fernando (Coord.), Editorial Comares, Granada, 2006.

ABBASI, Kamran y HERXHEIMER, Andrew: "The European Medicines Evaluation Agency: open to criticism", en *British Medical Journal*, Volumen 317, British Medical Association, Londres, 3 de octubre de 1998, p. 898.

ABENHAIM, Lucien A.; MORIDE, Yola, BRENOT, François, RICH, Stuart, BENICHOU, Jacques, KURZ, Xavier, HIGENBOTTAM, Tim, OAKLEY, Celia, WOUTERS, Emil, AUBIER, Michel, SIMONNEAU, Gérald y BÉGAUD, Bernard: "Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 335, Massachusetts Medical Society, Boston, 29 de agosto de 1996, p. 609-616.

ABOOD, Richard R.: *Pharmacy practice and law*, Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, 2008

ABRAHAM, John: "Drug safety and the safety of patients: the challenge to medicine and health from permissive expert risk assessments of triazolam (Halcion)", en *Health, Risk & Society*, Volumen 4, Routledge, Oxfordshire, marzo, 2002, p. 19-29.

— *Science, politics and the pharmaceutical industry. Controversy and bias in drug regulation*, Routledge, Londres, 1995.

ABRAHAM, John y LEWIS, Graham: "Europeanization of medicines regulation", en *Regulation of the pharmaceutical industry*, ABRAHAM, J. y LAWTON SMITH, Helen (Eds.), Palgrave, Hampshire, 2003, p. 42-81.

— *Regulating medicines in Europe. Competition, expertise and public health*, Routledge, Londres, 2000.

— "Secrecy and transparency of medicines licensing in the EU", en *The Lancet*, Volumen 352, Elsevier, Londres, 8 de agosto de 1998, p. 480-482.

ABT, Eileen, RODICKS, Joseph V., LEVY, Jonathan I., ZEISE, Lauren y BURKE, Thomas A.: "Science and decisions: Advancing risk assessment", en *Risk Analysis. An International Journal*, Volumen 30, Wiley-Blackwell, West Sussex, julio, 2010, p. 1028-1035.

ÁLVAREZ GARCÍA, Vicente: *El concepto de necesidad en Derecho Público*, Civitas, Madrid, 1996.

---

ANGELL, Marcia: *The truth about drug companies*, Random House Trade Paperbacks, Nueva York, 2005.

—, “Is academic medicine for sale?”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 342, Massachusetts Medical Society, Boston, 18 de mayo de 2000, p. 1516-1518.

APPLEGATE, John S.: “The precautionary preference: An American perspective on the precautionary principle”, en *Human and Ecological Risk Assessment: An international Journal*, Volumen 6, Taylor & Francis, Oxfordshire, mayo, 2000, p. 413-443.

ARAYNE, Saeed, SULTANA, Najma y ZAMAN, Kamran: “Historical incidents leading to the evolution of good manufacturing practice”, en *Accreditation and Quality Assurance: Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement*, Volumen 13, Springer, Berlín, 6 de febrero de 2008, p. 431-432.

ASSOCIATION OF SCHOOLS OF PUBLIC HEALTH: “Thalidomide”, en *Public Health Reports*, Volumen 77, Association of Schools of Public Health, Washington D.C., noviembre, 1962, p. 946.

BACIGALUPO, Mariano: *La discrecionalidad administrativa*, Marcial Pons, Madrid, 1997.

BALDWIN, Robert: “Introduction-Risk: The legal contribution”, en *Law and Uncertainty. Risks and Legal Processes*, BALDWIN, R. (Ed.), Klumer Law International, Londres, 1997, p. 1-18.

BALLENTINE, Carol: "Taste of raspberries, taste of death: The 1937 elixir Sulfanilamide incident", en *FDA Consumer*, Volumen 15, Food and Drug Administration, Maryland, junio, 1981, p. 18-21.

BAMBERGER, Kenneth A.: "Regulation as delegation: Private firms, decisionmaking, and accountability in the Administrative State", en *Duke Law Journal*, Volumen 56, Duke University School of Law, Durham, noviembre, 2006, p. 377-468.

BAÑO LEÓN, José María: "El principio de precaución en el Derecho Público", en *Responsabilidad penal por defectos en productos destinados a los consumidores*, BOIX REIG, Javier y BERNARDI, Alessandro (Eds.), Iustel, Madrid, 2005, p. 29-41.

BARNÉS, Javier: "Towards a third generation of administrative procedure", en *Comparative Administrative Law*, ROSE-ACKERMAN, Susan y LINDSETH, Peter L. (Eds.), Edward Elgar, Cheltenham, 2010, p. 336-356.

—, "Reforma e innovación del procedimiento administrativo", en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, J. (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 11-69.

—, "La colaboración interadministrativa a través del procedimiento administrativo nacional", en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, J. (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 231-266.

---

—, “Sobre el procedimiento administrativo: evolución y perspectivas”, en *Innovación y reforma en el Derecho Administrativo*, Global Law Press, Sevilla, 2006, p. 263-341.

BARRETT, Katherine y RAFFENSPERGER, Carolyn: “Precautionary science”, en *Protecting public health and the environment: Implementing the precautionary principle*, RAFFENSPERGER, C. y TICKNER, J. (Eds.), Island Press, Covelo, 1999, p. 106-122.

BEACH, Judith E., FAICH, Gerald A., BORMEL, F. Gail y SASINOWSKI, Frank J.: “Black box warnings in prescription drug labeling: Results of a survey of 206 drugs”, en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 53, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 1998, p. 403-412.

BECK, Ulrich: *La Sociedad del Riesgo*, Paidós, Barcelona, 1998.

—, “De la sociedad industrial a la sociedad del riesgo. Cuestiones de supervivencia, estructura social e ilustración ecológica”, en *Revista de Occidente*, N° 150, 1993, p. 19-40.

BERBEROFF AYUDA, Dimitry: “Incertidumbre científica y riesgo: cinco ideas-fuerza a propósito del principio de precaución”, en *El principio de precaución y su proyección en el Derecho administrativo español*, BERBEROFF AYUDA, Dimitry (Director), Consejo General del Poder Judicial, Madrid, 2005, p. 17-38.

- BERESFORD, Alan P., SELICK, Harold E. y TARBIT, Michael H.: "The emerging importance of predictive ADME simulation in drug discovery", en *Drug Discovery Today*, Volumen 7, Elsevier, Oxford, enero 2002, p. 109-116.
- BERLIN, Jesse A., GLASSER, Susan C. y ELLENBERG, Susan S.: "Adverse event detection in drug development: Recommendations and obligations beyond phase 3", en *American Journal of Public Health*, Volumen 98, American Public Health Association, Washington D.C., agosto, 2008, p. 1366-1371.
- BEST, James M.: "The significance of the proposed 'Moore' Amendment", en *Food Drug Cosmetic Law Quarterly*, Volumen 4, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., marzo, 1949, p. 68-78.
- BODENHEIMER, Thomas: "Uneasy Alliance", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 342, Massachusetts Medical Society, Boston, 18 de mayo de 2000, p. 1539-1544.
- BOMBARDIER, Claire, LAINE, Loren, REICIN, Alise, SHAPIRO, Deborah, BURGOS-VARGAS, Ruben, DAVIS, Barry, DAY, Richard, BOSI FERRAZ, Marcos, HAWKEY, Christopher J., HOCHBERG, Marc C., KVIEN, Tore K. y SCHNITZER, Thomas J.: "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 343, Massachusetts Medical Society, Boston, 23 de noviembre de 2000, p. 1520-1528.

- BORENSTEIN, Jason: "The expanding purview: Institutional Review Boards and the review of human subjects research", en *Accountability in Research: Policies & Quality Assurance*, Volumen 15, Taylor & Francis, Oxfordshire, julio-septiembre, 2008, p. 188-204.
- BRESALIER, Robert S., SANDLER, Robert S., QUAN, Hui, BOLOGNESE, James A., OXENIUS, Bettina, HORGAN, Kevin, LINES, Christopher, RIDDELL, Robert, MORTON, Dion, LANAS, Angel, KONSTAM, Marvin A. y BARON, John A.: "Cardiovascular events associated with Rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 17 de marzo de 2005, p. 1092-1102.
- BROPHY, James M.: "Cardiovascular risk associated with Celecoxib", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 23 de junio de 2005, p. 2648
- BULLINGER, Martin: "La discrecionalidad de la Administración Pública", en *Revista Jurídica Española La Ley*, Tomo 4, 1987, p. 896-911.
- BUYSE, Marc, SARGENT, Daniel J., GROTHEY, Axel, MATHESON, Alastair y DE GRAMONT, Aimery: "Biomarkers and surrogate end points - the challenge of statistical validation", en *Nature Reviews. Clinical Oncology*, Volumen 7, Macmillan, Londres, junio, 2010, p. 309-317.

CARBONELL PORRAS, Eloísa y MUGA, José Luis: *Agencias y procedimiento administrativo en Estados Unidos de América*, Marcial Pons, Madrid, 1996.

CASTLE, Grant y BLANEY, Robin: "European Community", en *Global pharmacovigilance laws & regulations: The essential reference*, KLINCEWICZ, Stephen L., YAP, Yuung Yuung y Thomas, Adrian (Eds.), The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2009, p. 119-150.

CAVERS, David F.: "The Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938: Its legislative history and its substantive provisions", en *Law and Contemporary Problems*, Duke University School of Law, Durham, invierno, 1939, p. 1-42.

CECCOLI, Stephen: *Pill Politics. Drugs and the FDA*, Lynne Rienner Publishers, Colorado, 2004.

CHITI, Mario P.: *Derecho Administrativo Europeo*, Civitas, Madrid, 2002.

CHRISTOFOROU, Theofanis: "The precautionary principle, risk assessment, and the comparative role of science in the European Community and the US legal systems", en *Green Giants. Environmental policies of the United States and the European Union*, VIG, Norman J. y FAURE, Michael G. (Eds.), The MIT Press, Cambridge, 2004, p. 17-51.

- 
- COHN, Jay N.: "Introduction to Surrogate Markers", en *Circulation. Journal of the American Heart Association*, Volumen 109, American Heart Association, Dallas, 29 de junio de 2004, p. 20-21.
- CHOW, Shein-Chung y LIU, Jen-Pei: *Design and analysis of clinical trials*, Wiley-Interscience, New Jersey, 2004.
- CIERCO SEIRA, César: "El principio de precaución: reflexiones sobre su contenido y alcance en los derechos comunitario y español", en *Revista de Administración Pública*, N° 163, enero-abril, 2004, p. 73-125.
- CIRIANO VELA, César David: *Administración económica y discrecionalidad*, Lex Nova, Valladolid, 2000.
- CONNOLLY, Heidi M., CRARY, Jack L., MCGOON, Michael D., HENSRUD, Donald D., EDWARDS, Brooks S., EDWARDS, William D. y SCHAFF, Hartzell: "Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 337, Massachusetts Medical Society, Boston, 28 de agosto de 1997, p. 581-588.
- CRAIG, Paul: *EU Administrative Law*, Oxford University Press, Nueva York, 2002.

CRANOR, Carl F.: "Asymmetric information, the precautionary principle, and burdens of proof", en *Protecting Public Health and the Environment: Implementing the Precautionary Principle*, RAFFENSPERGER, Carolyn, TICKNER, Joel JACKSON, Wes (Eds.), Island Press, Covelo, 1999, p. 74-99.

CRAWFORD, Lester M.: "Limited approval for Lotronex", en *The Journal of American Medical Association*, Volumen 288, American Medical Association, Chicago, 14 de agosto de 2002, p. 688.

CURFMAN, Gregory D., MORRISSEY, Stephen y DRAZEN, Jeffrey M.: "Expression of concern reaffirmed", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 354, Massachusetts Medical Society, Boston, 16 de marzo de 2006, p. 1193.

CUVILLIER, Antoine: "The role of the European Medicines Evaluation Agency in the harmonization of pharmaceutical regulation", en *Pharmaceutical Medicine, Biotechnology and European Law*, GOLDBERG, Richard y LONBAY, Julian (Eds.), Cambridge University Press, Cambridge, 2006, p. 137-154.

CZABAN, James N. y LEVITT, Geoffrey M.: "Drugs: INDs and full NDAs", en *Food and Drug Law and Regulation*, ADAMS, David G., COOPER, Richard M., HAHN, Martin J. y KAHAN, Jonathan S (Eds.), The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 317-352.

DAEMMRICH, Arthur: *Pharmacopolitics*, The University of North Carolina Press, Chapel Hill, 2004.

- DARNACULLETA I GARDELLA, María Mercè: *Autorregulación y Derecho Público: La autorregulación regulada*, Marcial Pons, Madrid, 2005.
- DE DIOS VIÉITEZ, María Victoria: *Código de Derecho Farmacéutico*, Civitas, Madrid, 1991.
- DE SADELEER, Nicolás: "Reflexiones sobre el estatuto jurídico del principio de precaución", en *Revista de Derecho Ambiental*, N° 25, 2000, p. 9-38.
- DEKAY, Michael, SMALL, Mitchell J., FISHBECK, Paul S., FARROW, R. Scott, CULLEN, Alison, KADANE, Joseph B., LAVE, Lester B., MORGAN, M. Granger y TAKEMURA, Kazuhisa: "Risk-based decision analysis in support of precautionary policies", en *Journal of Risk Research*, Volumen 5, Routledge, Oxfordshire, 2002, p. 391-417.
- DELCAMPO, Lil G., BRATCHER, Stacy Rummel y KRAMER, Bradley I.: "The FDA approval process for new drugs", en *Pharmaceutical Law. Regulation, development, and research*, The American Bar Association, Arlington, 2007, p. 505-580.
- DESDENTADO DAROCA, Eva: *El precario administrativo*, Aranzadi, Pamplona, 1999.
- *La crisis de identidad del Derecho Administrativo: privatización, huida de la regulación pública y administraciones independientes*, Tirant lo Blanch, Valencia, 1999.
- *Discrecionalidad administrativa y planeamiento urbanístico*, Aranzadi, Navarra, 1999.

—, *Los problemas del control judicial de la discrecionalidad técnica*, Civitas, Madrid, 1997.

DIMASI, Joseph A.: “Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs”, en *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Volumen 69, Nature Publishing Group, Nueva York, mayo 2001, p. 297-307.

DOMÉNECH PASCUAL, Gabriel: “Responsabilidad patrimonial de la Administración por actos jurídicos ilegales. ¿Responsabilidad objetiva o por culpa?”, en *Revista de Administración Pública*, N° 183, Centro de Estudios Políticos y Constitucionales, Madrid, septiembre-diciembre, 2010, p. 179-231.

—, *El régimen jurídico de la farmacovigilancia*, Aranzadi, Navarra, 2009.

—, *Derechos fundamentales y riesgos tecnológicos*, Centro de Estudios Políticos y Constitucionales, Madrid, 2006.

—, “El seguimiento de normas y actos jurídicos”, en *Revista de Administración Pública*, N° 167, mayo-agosto, 2005, p. 97-145.

DRAZEN, Jeffrey M.: “COX-2 Inhibitors - A lesson in unexpected problems”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 17 de marzo de 2005, p. 1131-1132.

DREWS, Jürgen: “Drug discovery: a historical perspective”, en *Science Magazine*, Volumen 287, American Association for

---

the Advancement of Science, Nueva York, 17 de marzo de 2000, p. 1960-1964.

DUNN, Charles Wesley: *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: A statement of its legislative record*, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 1987.

—, “The Food and Drug Law” en *Business Lawyer*, Volumen 13, American Bar Association, Chicago, abril, 1958, p. 479-489.

—, “The profound significance of our food and drug law”, en *Food Drug Cosmetic Law Journal*, Food and Drug Institute, Washington D.C., junio, 1954, p. 321-330.

—, “Some observations on the food and drug law”, en *Food Drug Cosmetic Law Journal*, Food and Drug Institute, Washington D.C., 1953, p. 39-48.

—, “The new prescription drug law”, en *Food Drug Cosmetic Law Journal*, Volumen 6, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., diciembre, 1951, p. 951-969.

—, “The Food, Drug and Cosmetic Act in the United States”, en *Food Drug Cosmetic Law Quarterly*, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., septiembre, 1948, p. 308-331.

—, “Original Federal Food and Drugs Act of June 30, 1906 as Amended: its legislative history”, en *Food Drug Cosmetic Law Quarterly*, Volumen 1, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., septiembre, 1946, p. 297-313.

EARLE, Timothy C.: "Trust in risk management: A model-based review of empirical research", en *Risk Analysis. An International Journal*, Volumen 30, Wiley-Blackwell, West Sussex, abril, 2010, p. 541-574.

EISENBERG, Rebecca S.: "Learning the Value of Drugs - Is Rofecoxib a Regulatory Success Story?", *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 31 de marzo de 2005, p. 1285-1287.

EPSTEIN, Richard A.: *Overdose*, Yale University Press, New Heaven, 2006.

ESTEVE PARDO, José: *El desconcierto del Leviatán*, Marcial Pons, Madrid, 2009.

- , "El reto de la autorregulación o cómo aprovechar en el sistema jurídico lo que se gesta extramuros del mismo. Mito y realidad del Caballo de Troya", en *Autorregulación y sanciones*, ARROYO JIMÉNEZ, Luis y NIETO MARTÍN, Adán (Dir.), Lex Nova, Valladolid, 2008, p. 39-50.
- , "La operatividad del principio de precaución en materia ambiental", en *El principio de precaución y su proyección en el Derecho administrativo español*, BERBEROFF AYUDA, Dimitry (Director), Consejo General del Poder Judicial, Madrid, 2005, p. 91-214.
- , "De la policía administrativa a la gestión de riesgos", en *Revista Española de Derecho Administrativo*, N° 119, julio-septiembre, 2003, p. 323-346.

- 
- , “La protección de la ignorancia. Exclusión de responsabilidad por los riesgos desconocidos”, *Revista de Administración Pública*, N° 161, mayo-agosto, 2003, p. 53-82.
  - , “Ciencia y Derecho ante los riesgos para la salud. Evaluación, decisión y gestión”, en *Documentación Administrativa*, N° 265-266, enero-agosto, 2003, p. 137-149.
  - , *Técnica, Riesgo y Derecho*, Ariel, Barcelona, 1999.
- FADEN, Laura B. y MILNE, Christopher-Paul: “Pharmacovigilance activities in the United States, European Union and Japan: Harmonic Convergence or Convergent Evolution?”, en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 63, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 683-700.
- FEELEY, Malcolm M.: “Legality, social research, and the challenge of Institutional Review Boards”, en *Law & Society Review*, Volumen 41, The Law and Society Association, Massachusetts, 4 de noviembre de 2007, p. 757-776.
- FITZGERALD, Garret A.: “Coxibs and cardiovascular disease”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 351, Massachusetts Medical Society, Boston, 21 de octubre de 2004, p. 1709-1711.
- FLEMING, Thomas R. y DEMETS, David L.: “Surrogate end points in clinical trials: Are we being misled?”, en *Annals of Internal Medicine*, Volumen 125, American College of Physicians, Filadelfia, 1 de octubre de 1996, p. 605-613.

FRIEDMAN, Michael A., WOODCOCK, Janet, LUMPKIN, Murray M., SHUREN, Jeffrey E., HASS, Arthur E. y THOMPSON, Larry J.: "The safety of newly approved medicines do recent market removals mean there is a problem?", en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 281, American Medical Association, Chicago, 12 de mayo de 1999, p. 1728-1734.

FUNG, Man, THORNTON, Anna, MYBECK, Kathy, HSIAO-HUI WU, Jasmanda, HORNBUCKLE, Ken y MUNIZ, Edmundo: "Evaluation of the characteristics of safety withdrawals of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets-1960 to 1999", en *Drug Information Journal*, Volumen 35, Drug Information Association Inc., 2001, p. 293-317.

GARATTINI, Silvio y BERTELE', Vittorio: "How can we regulate medicines better?", en *British Medical Journal*, Volumen 335, British Medical Association, Londres, 20 de octubre de 2007, p. 803-805.

— "The role of the EMEA in regulating pharmaceutical products", en *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, MOSSIALOS, Elias, MRAZEK, Monique y WALLEY, Tom (Eds.), Open University Press, Berkshire, 2004, p. 80-96.

— "Adjusting Europe's drug regulation to public health needs", en *The Lancet*, Volumen 358, Elsevier, Londres, 7 de julio de 2001, p. 64-67.

- 
- , “Multicentre clinical trials”, en *The Lancet*, Volumen 353, Elsevier, Londres, 13 de marzo de 1999, p. 930.
- GARCÍA DE ENTERRÍA, Eduardo y FERNÁNDEZ, Tomás Ramón: *Curso de Derecho Administrativo*, Tomos I y II, Civitas, Madrid, 2004.
- GARCÍA MACHO, Ricardo: “Procedimiento administrativo y sociedad de la información y del conocimiento”, en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, Javier (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 183-229.
- GILHOOLEY, Margaret: “Vioxx’s history and the need for better procedures and better testing”, en *Seton Hall Law Review*, Volumen 37, Seton Hall University School of Law, Nueva Jersey, 2006-2007, p. 941-968.
- GILLIS, Leon: “Thalidomide Babies: Management of limbs defects”, en *British Medical Journal*, Volumen 2, BMJ Publishing Group, Londres, 8 de septiembre de 1962, p. 647-651.
- GOODRICH, William W.: “FDA’s regulations under the Kefauver-Harris Drug Amendments of 1962”, en *Food Drug Cosmetic Law Journal*, Volumen 18, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., octubre, 1963, p. 561-569.
- GONZÁLEZ VAQUÉ, Luis: “El principio de precaución: incertidumbre científica, riesgos hipotéticos y decisión política”, en *Revista Aranzadi de Derecho Ambiental*, N° 7, 2005, p. 97-113.

- , “La aplicación del principio de precaución en el marco de las políticas comunitarias: La actividad legislativa en caso de incertidumbre científica”, en *El principio de precaución y su proyección en el Derecho administrativo español*, BERBEROFF AYUDA, Dimitry (Director), Consejo General del Poder Judicial, Madrid, 2005, p. 83-120.
  - , “La definición del contenido y ámbito de aplicación del principio de precaución en el Derecho comunitario”, en *Revista Jurídica de la Unión Europea y de la Competencia*, N° 221, septiembre-octubre, 2002, p. 4-20.
  - , El principio de precaución en la jurisprudencia del TJCE: la sentencia ‘Greenpeace France’”, en *Comunidad Europea Aranzadi*, N° 2, Año XXVIII, febrero 2001, p. 33-43.
- GOTTLIEB, Scott: “Warnings issued over COX 2 inhibitors in US and UK”, en *British Medical Journal*, Volumen 330, British Medical Association, Londres, 1 de enero de 2005, p. 9.
- GRAHAM, John D.: “Decision-analytic refinements of the precautionary principle”, en *Journal of Risk Research*, Volumen 4, Routledge, Oxfordshire, 2001, p. 128-141.
- GUERRERO ZAPLANA, José: “La intervención administrativa en materia de medicamentos”, en *Salud Pública y Derecho Administrativo*, Consejo General del Poder Judicial, Madrid, 2004, p. 81-150.

- HART, Dieter: "Patient information on drug therapy. A problem of medical malpractice law: Between product safety and user safety", en *European Journal of Health Law*, Volumen 14, Martinus Nijhoff Publishers, Países Bajos, 2007, p. 47-59.
- HAWTHORNE, Fran: *Inside the FDA*, Wiley, New Jersey, 2005.
- HERVEY, Tamara y MCHALE, Jean: *Health Law and the European Union*, Cambridge University Press, Cambridge, 2004.
- HERXHEIMER, Andrew: "The European Medicines Evaluation Agency", en *British Medical Journal*, Volumen 312, British Medical Association, Londres, 17 de febrero de 1996, p. 394.
- HILTS, Philip J.: *Protecting America's Health*, The University of North Carolina Press, Chapel Hill, 2003.
- HORTON Richard: "Lotronex and the FDA: A fatal erosion of integrity", en *The Lancet*, Volumen 357, Elsevier, Londres, 19 de mayo de 2001, p. 1544-1545.
- HUELÍN MARTÍNEZ DE VELASCO, Joaquín: "El control judicial del principio de precaución. ¿Control jurisdiccional de la incertidumbre?", en *El principio de precaución y su proyección en el Derecho administrativo español*, BERBEROFF AYUDA, Dimitry (Director), Consejo General del Poder Judicial, Madrid, 2005, p. 361-398.
- IGARTUA SALAVERRÍA, Juan: *Discrecionalidad técnica, motivación y control jurisdiccional*, Civitas, Madrid, 1998.

- , “Discrecionalidad, arbitrariedad y control judicial”, en *Revista Vasca de Administración Pública*, N° 46, septiembre-diciembre, 1996, p. 95-118.
- JACKSON, Charles O.: *Food and Drug legislation in the New Deal*, Princeton University Press, Nueva Jersey, 1970.
- JACOBS, Sharon B.: “Crises, Congress, and Cognitive Biases: A critical examination of food and drug legislation in the United States”, en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 64, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2009, p. 599-629.
- JANSSEN, Wallace F.: “The story of the laws behind the labels”, en *The Food and Drug Administration*, HICKMANN, Meredith (Ed.), Nova Science Publishers, Nueva York, 2003, p. 23-34.
- JENSEN, Gorm Boje y HAMPTON, John: “Early termination of drug trials”, en *British Medical Journal*, Volumen 334, British Medical Association, Londres, 17 de febrero de 2007, p. 326.
- JOHNSON, Dale E. y GRUSHENKA, H.I. Wolfgang: “Predicting human safety: screening and computational approaches”, en *Drug Discovery Today*, Volumen 5, Elsevier, Oxford, 10 de octubre de 2000, p. 445-454.
- JONES, Thomas: “Call for a new approach to the process of clinical trials and drug registration”, en *British Medical Journal*, Volumen 322, British Medical Association, Londres, 14 de abril de 2001, p. 920-923.

- JÜNI, Peter, RUTJES, Anne, DIEPPE, Paul A.: "Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs?", en *British Medical Journal*, Volumen 324, British Medical Association, Londres, 1 de junio de 2002, p. 1287-1288.
- JUROW, Irving H.: "The effect on the pharmaceutical industry of the 'effectiveness' provisions of the 1962 Drug Amendments", en *Food Drug Cosmetic Law Journal*, Volumen 19, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., febrero, 1964, p. 110-118.
- KANAVOS, Panos, ROSS-DEGNAN, Dennis, FORTESS, Eric, ABELSON, Julia y SOUMERAI, Stephen: "Measuring, monitoring and evaluating policy outcomes in the pharmaceutical sector", en *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, MOSSIALOS, Elias, MRAZEK, Monique y WALLEY, Tom (Eds.), Open University Press, Berkshire, 2004, p. 97-113.
- KEENEY, Ralph L. y VON WINTERFELDT, Detlof: "Appraising the precautionary principle — a decision analysis perspective", en *Journal of Risk Research*, Volumen 4, Routledge, Oxfordshire, 001, p. 191-202.
- KELLY, John T.: "The Drug Amendments of 1962", en *Food Drug Cosmetic Law Journal*, Volumen 18, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., marzo, 1963, p. 145-153.

- KIM, Peter y REICIN, Alise: "Discontinuation of Vioxx", en *The Lancet*, Volumen 365, Elsevier, Londres, 1 de enero de 2005, p. 23.
- KINGHAM, Richard: "United States of America, en *Global pharmacovigilance laws & regulations: The essential reference*, KLINCEWICZ, Stephen L., YAP, Yuung Yuung y Thomas, Adrian (Eds.), The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2009, p. 263-273.
- KINGHAM, Richard F., BOGAERT, Peter, EDDY, Pamela S.: "The new European Medicines Agency", en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 49, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 1994, p. 301-322.
- KLEINFELD, Vincent A.: "Legislative history of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act" en *Food Drug Cosmetic Law Quarterly*, Volumen 1, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., diciembre, 1946, p. 532-576.
- KLUTH, Winfried y NUCKELT, Jana: "La legislación de procedimiento administrativo y la generación de conocimiento en el ámbito de la Administración Pública", en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, Javier (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 475-499.
- KOSTER, M. C. y VAN DEN OETELARR, H. M.: "European pharmacovigilance: an overview of pharmacovigilance inspections", en *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, N° 14, Wiley-Interscience, Londres, 2005, p. 711-713.

---

KRAPOHL, Sebastian: *Risk regulation in the single market. The governance of pharmaceuticals and foodstuffs in the European Union*, Palgrave, Hampshire, 2008.

KRUMHOLZ, Harlan, ROSS, Joseph, PRESLER, Amos y EGILMAN, David: "What have we learnt from Vioxx?", en *British Medical Journal*, Volumen 334, British Medical Association, Londres, 20 de enero de 2007, 120-123.

KUEHN, Bridget M.; "FDA panel: Keep COX-2 drugs on market. Black Box for COX-2 labels, caution urged for all NSAID's", en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 293, American Medical Association, Chicago, 6 de abril de 2005, p. 1571-1572.

LAGUNA DE PAZ, José Carlos: *La autorización administrativa*, Aranzadi, Navarra, 2006.

LAHANA, Roger: "How many leads from HTS?", en *Drug Discovery Today*, Volumen 4, Elsevier, Oxford, 10 de octubre de 1999, p. 447-448.

LASSER, Karen E., ALLEN, Paul D., WOOLHANDLER, Steffie J., HIMMELSTEIN, David U., WOLFE, Sidney M. y BOR, David H.: "Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications", en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 287, American Medical Association, Chicago, 1 de mayo de 2002, p. 2215-2220.

LEE, Chi-Jen, LEE, Lucia H. y LU, Cheng-Hsiung: *Development and evaluation of drugs. From de laboratory through licensure to market*, CRC Press, Washington D.C., 2003.

LEIDERMAN, Deborah B.: "Risk management of pharmaceutical products at FDA—A historical perspective", en *Pharmaceutical risk management: Practical applications*, FETTERMAN, Jeffrey, PINES, Wayne L. y SLATKO, Gary (Eds.), The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 3-9.

LENZER, Jeanne: "Truly independent research?", en *British Medical Journal*, Volumen 337, British Medical Association, Londres, 21 de agosto de 2008, p. 602-606.

—, "FDA advisers warn: COX 2 inhibitors increase risk of heart attack and stroke", en *British Medical Journal*, Volumen 330, British Medical Association, Londres, 26 de febrero de 2005, p. 440.

—, "FDA is incapable of protecting US 'against another Vioxx'", en *British Medical Journal*, Volumen 329, British Medical Association, Londres, 27 de noviembre de 2004, p. 1253.

—, "Pfizer criticised over delay in admitting drug's problems", en *British Medical Journal*, Volumen 329, British Medical Association, Londres, 23 de octubre de 2004, p. 935.

- LIPICKY, Raymond J., y PACKER, Milton: "Role of Surrogate End Points in the Evaluation of Drugs for Heart Failure", en *Journal of the American College of Cardiology*, Volumen 22, Suplemento 1, Elsevier, Nueva York, octubre, 1993, p. 179A-184A.
- LOBEL, Orly: "The renew deal: The fall of regulation and the rise of governance in contemporary legal thought", en *Minnesota Law Review*, Volumen 89, University of Minnesota Law School, Minneapolis, 2004-2005, p. 342-470.
- LÓPEZ-JURADO, Francisco B.: "Los procedimientos administrativos de gestión del riesgo", en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, Javier (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 140-182.
- , "Public health, environmental protection and trade restrictions: The precautionary principle as applied in EC law", en *Wirtschaft und Gesellschaft im Staat der Gegenwart. Gedächtnisschrift für Peter J. Tettinger*, ENNUSCHAT, Jörg, GEERLINGS, Jörg, MANN, Thomas y PIELOW, Johann-Christian (Eds.), Carl Heymanns Verlag, Colonia, 2007, p. 731-746.
- MARTÍN CRUZ, Natalia: *El marco regulador del medicamento*, Universidad de Valladolid, Valladolid, 2004.
- MARTÍN-RETORTILLO BAQUER, Sebastián: *Derecho Administrativo Económico*, Volumen I, La Ley, Madrid, 1988.

MAYER, Otto: *Derecho Administrativo Alemán*, Tomo II, Editorial Depalma, Buenos Aires, 1950.

MAYNARD, Alan: "Quality control in the regulation of pharmaceuticals", en *Pharmacoeconomics*, N° 23(5), Adis International, Londres, 2005, p. 421-422.

MAYOR, Susan: "Merck cleared in personal injury case against Vioxx", en *British Medical Journal*, Volumen 331, British Medical Association, Londres, 12 de noviembre de 2005, p. 1101.

MCGEE, Patrick: "Tracking drug safety", en *Drug Discovery & Development*, Volumen 8, Advantage Business Media, Nueva Jersey, Julio, 2005, p. 20-28.

MCKENZIE, Robin, FRIED, Michael, SALLIE, Richard, CONJEEVARAM, Hari, DI BISCEGLIE, Adrian, PARK, Yoon, SAVARESE, Barbara, KLEINER, David, TSOKOS, Maria, LUCIANO, Carlos, PRUETT, Timothy, STOTKA, Jennifer, STRAUS, Stephen y HOOFNAGLE, Jay: "Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 333, Massachusetts Medical Society, Boston, 26 de octubre de 1995, p. 1099-1105.

- MENÉNDEZ PÉREZ, Segundo: “Algunos reflejos del principio de precaución en la jurisprudencia del Tribunal Supremo”, en *El principio de precaución y su proyección en el Derecho administrativo español*, BERBEROFF AYUDA, Dimitry (Director), Consejo General del Poder Judicial, Madrid, 2005, p. 121-188.
- MERVIS, Jeffrey: “Productivity counts—but the definition is key”, en *Science Magazine*, Volumen 309, American Association for the Advancement of Science, Nueva York, 29 de julio de 2005, p. 726-727.
- MILLER, Frances H.: “Medical errors, new drug approval, and patient safety”, en *The reality of precaution. Comparing risk regulation in the United States and Europe*, WIENER, Jonathan B., ROGERS, Michael D., HAMMITT, James K. y SAND, Peter H. (Eds.), RFF Press, Washington D.C., 2011, p. 257-284.
- MIROWSKY, Philip y VAN HORN, Robert: “The contract research organization and the commercialization of scientific research”, en *Social Studies of Science*, Vol. 35, N° 4, Sage Publications, Londres, agosto de 2005, p. 503-548.
- MIR PUIGPELAT, Oriol: *Globalización, Estado y Derecho. Las transformaciones recientes del Derecho Administrativo*, Civitas, Madrid, 2004.
- MONTORO CHINER, María Jesús: “Seguridad jurídica, principio de cautela y comités científicos”, en *Documentación Administrativa*, N° 265-266, enero-agosto, 2003, p. 319-363.

- MOSS, Jonathan: "If Institutional Review Boards were declared unconstitutional, they would have to be reinvented", en *Northwestern University Law Review*, Volumen 101, Northwestern University School of Law, Chicago, 2007, p. 801-808.
- MOSSIALOS, Elias, WALLEY, Tom y MRAZEK, Monique: "Regulating pharmaceuticals in Europe: an overview", en *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, MOSSIALOS, E., MRAZEK, M. y WALLEY, T. (Eds.), Open University Press, Berkshire, 2004, p. 1-37.
- MUKHERJEE, Debabrata, NISSEN, Steven E. y TOPOL, Eric J.: "Risk of cardiovascular events associated with selective cox-2 inhibitors", en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 286, American Medical Association, Chicago, 22-29 de agosto de 2001, p. 954-959.
- MUÑOZ MACHADO, Santiago: *Tratado de Derecho Administrativo y Derecho Público en General*, Volumen I, IUSTEL, Madrid, 2006.
- MUSSEN, Filip, SALEK, Sam y WALKER, Stuart: "A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines - part 1: The development of a new model using multi-criteria decision analysis", en *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Volumen 16, Wiley-Interscience, New Jersey, 1 de junio de 2007, p. S2-S15.

---

NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Science and decisions: advancing risk assessment*, National Academies Press, Washington, D.C., 2009.

NUSSMEIER, Nancy A., WHELTON, Andrew A., BROWN, Mark T., LANGFORD, Richard M., HOEFT, Andreas, PARLOW, Joel L., BOYCE, Steven W. y VERBURG, Kenneth M.: "Complications of the Cox-2 inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after cardiac surgery", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 17 de marzo de 2005, p. 1081-1091.

NYS, Herman: "Comparative health law and the harmonization of patients' rights in Europe", en *European Journal of Health Law*, Volumen 8, Kluwer Law International, Países Bajos, 2001, p. 317-331.

OBERHOLZER-GEE, Felix e INAMDAR, S. Noorein: "Merck's Recall of Rofecoxib - A Strategic Perspective", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 351, Massachusetts Medical Society, Boston, 18 de noviembre de 2004, p. 2147-2149.

OKIE, Susan: "What ails the FDA?", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 17 de marzo de 2005, p. 1283-1285.

OLSON, Harry, BETTON, Graham, STRITAR, Jeffrey y ROBINSON, Denise: "The predictivity of the toxicity of pharmaceuticals in humans from animal data - an interim

assessment”, en *Toxicology Letters*, Volúmenes 102-103, Elsevier, Oxford, 28 de diciembre de 1998, p. 535-538.

OPREA, Tudor I., DAVIS, Andrew M., TEAGUE, Simon J. y LEESON, Paul D.: “Is there a difference between leads and drugs? A historical perspective”, en *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, Volumen 41, American Chemical Society, Washington D.C., 20 de Julio de 2001, p. 1308-1315.

PARADA VÁZQUEZ, José Ramón, “Las administraciones independientes”, en *Administración Instrumental. Libro Homenaje a Manuel Francisco Clavero Arévalo*, PÉREZ MORENO, Alfonso (Coord.), Universidad de Sevilla-Civitas, Madrid, 1994, p. 653-689.

PARDO LEAL, Marta: “Peligros, riesgos y principio de precaución en la jurisprudencia comunitaria: las sentencias Pfizer Animal Health, S.A. y Alpharma Inc.”, en *Derecho de los Negocios*, Año 14, N° 151, Abril, 2003, p. 1-13.

—, “El Tribunal de las Comunidades Europeas rechaza la aplicación del principio de precaución para justificar la negativa de Francia a importar carne de bovino británica”, en *Revista Jurídica de la Unión Europea y de la Competencia*, N° 219, mayo-junio, 2002, p. 74-87.

PERMANAND, Govin: *EU pharmaceutical regulation*, Manchester University Press, Manchester, 2006.

- PERMANAND, Govin y ALTENSTETTER, Christa: "The politics of pharmaceuticals in the European Union", en *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, MOSSIALOS, Elias, MRAZEK, Monique y WALLEY, Tom (Eds.), Open University Press, Berkshire, 2004, p. 38-54.
- PIANTADOSI, Steven: *Clinical trials. A methodologic perspective*, Wiley-Interscience, Hoboken, 2005.
- PINES, Wayne: "The new environment—REMS and the Food and Drug Administration", en *Pharmaceutical risk assessment: Practical applications*, FETTERMAN, Jeffrey, PINES, W. y SLATKO, Gary (Eds.), The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, 3-9.
- PITSCHAS, Rainer: "El Derecho Administrativo de la Información. La regulación de la autodeterminación informativa y el gobierno electrónico", en *Innovación y reforma en el Derecho Administrativo*, BARNÉS, J. (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2006, p. 203-262.
- POPA, Andra M.: "The importance of IRB meeting minutes, review guides, and other documentation", en *Journal of Health Care Compliance*, Volumen 10, Aspen Publishers, Nueva York, noviembre-diciembre, 2008, p. 15-67.
- PSATY, Bruce M. y FURBERG, Curt D.: "COX-2 Inhibitors - Lessons in Drug Safety", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston 17 de marzo de 2005, p. 1133-1135.

- PSATY, Bruce M. y LUMLEY, Thomas: "Surrogate end points and FDA approval: A tale of 2 lipid-altering drugs", en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 299, American Medical Association, Chicago, 26 de marzo de 2008, p. 1474-1476.
- PSATY, Bruce M., WEISS, Noel S., FURBERG, Curt D., KOEPESELL, Thomas D., SISCOVICK, David S., ROSENDAAL, Frits R., SMITH, Nicholas L., HECKBERT, Susan R., KAPLAN, Robert C., LIN, Danyu, FLEMING, Thomas R. y WAGNER, Edward H.: "Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease", en *The Journal of the American Medical Association*, Volumen 282, American Medical Association, Chicago, 25 de agosto de 1999, p. 786-790.
- RAFFENSPERGER, Carolyn y TICKNER, Joel A.: "The American view of the precautionary principle", en *Reinterpreting the precautionary principle*, O'RIORDAN, Tim, CAMERON, James y JORDON, Andrew (Eds.), CMP Publishing, Londres, 2000, p. 183-212.
- RAKOFF, Todd D. y NAKAGAWA, Takehisa: "Introduction: Informality in administrative law - a transnational colloquy", en *Administrative Law Review*, Volumen 52, Washington College of Law, Washington D.C., 2000, p. 157-174.

- 
- RAVIÑA RUBIRA, Enrique: *Medicamentos. Un viaje a los largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*, Tomos I y II, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 2008
- RAY, Wayne A., GRIFFIN, Marie R. y STEIN, C. Michael: "Cardiovascular Toxicity of Valdecoxib", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 351, Massachusetts Medical Society, Boston, 23 de diciembre de 2004, p. 2767.
- RIEß, Günter y VOGEL, Wolfgang F.: "Strategies in drug discovery and evaluation", en *Drug discovery and evaluation*, VOGEL, H. Gerhard (Ed.), Springer, Heidelberg, 2002.
- RODRÍGUEZ DE SANTIAGO, José María: *La ponderación de bienes e intereses en el Derecho Administrativo*, Marcial Pons, Madrid, 2000.
- RODRÍGUEZ DE SANTIAGO, José María y DÍEZ SASTRE, Silvia: "Los principios del derecho administrativo y la técnica del precedente", en *Lecciones y materiales para el estudio del Derecho Administrativo*, IUSTEL, Madrid, 2009, p. 43-82.
- RODRÍGUEZ FONT, Mariola: *Régimen jurídico de la seguridad alimentaria. De la policía administrativa a la gestión de riesgos*, Marcial Pons, Madrid, 2007.

ROMEO CASABONA, Carlos María: “Salud humana, biotecnología y principio de precaución”, en *El principio de precaución y su proyección en el Derecho administrativo español*, BERBEROFF AYUDA, Dimitry (Director), Consejo General del Poder Judicial, Madrid, 2005, p. 215-256.

ROMERO MELCHOR, Sebastián: “La sentencia ‘Artegodañ’ del Tribunal de Primera Instancia: el principio de precaución de nuevo en cuestión”, en *Gaceta Jurídica de la Unión Europea y de la Competencia*, N° 223, enero-febrero, 2003, p. 42-58.

—, “Evaluación y gestión de los riesgos en el ámbito de la protección de la salud: ¿de la ciencia a la política?”, *Gaceta Jurídica de la Unión Europea y de la Competencia*, N° 218, marzo-abril, 2002, p. 103-116.

—, “Principio de precaución: ¿principio de confusión?”, en *Gaceta Jurídica de la Unión Europea y de la Competencia*, N° 207, mayo-junio, 2000, p. 89-99.

ROSENBERG, Michael: “Risk management during clinical development”, en *Pharmaceutical Risk Management: Practical Applications*, FETTERMAN, Jeffrey E., PINES, Wayne L. y SLATKO, Gary H. (Eds.), The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 29-44.

ROTH, Bryan L.: “Drugs and valvular heart disease”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 356, Massachusetts Medical Society, Boston, 4 de enero de 2007, p. 6-9.

- ROUSSEAU, Denise M., SITKIN, Sim B., BURT, Ronald S. y CAMERER, Collin: "Not so different after all: A cross-discipline view of trust", en *Academy of Management Review*, Volumen 23, Academy of Management, Mississippi, julio, 1998, p. 393-404.
- ROWBERG, Richard, DONNA PORTER, B. Randall, REYES-AKINBILEJE, Bernice, VOGT, Donna U. y DUFFY, Diane: "Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 - The provisions", en *The Food and Drug Administration*, HICKMANN, Meredith A. (Ed.), Nova Science Publishers, Nueva York, 2003, p. 63-122.
- ROZOVSKY, Fay A. y ADAMS, Rodney K.: *Clinical trials and human research*, Jossey-Bass, San Francisco, 2003.
- RUBIN, Edward: "It's time to make the administrative procedure act administrative", en *Cornell Law Review*, Volumen 89, Cornell Law School, Nueva York, 2003-2004, p. 95-190.
- RUIZ-JARABO COLOMER, Dámaso: "El desarrollo comunitario del principio de precaución", en *El principio de precaución y su proyección en el Derecho administrativo español*, BERBEROFF AYUDA, Dimitry (Director), Consejo General del Poder Judicial, Madrid, 2005, p. 41-81.
- SALTHER, Ole: "What the Food, Drug and Cosmetic Act has meant to the public" en *Food Drug Cosmetic Law Quarterly*, Food and Drug Law Institute, Washington D.C., septiembre, 1948, p. 437-443.

SANTAMARÍA PASTOR, Juan Alfonso: *Principios de Derecho Administrativo*, Volumen II, IUSTEL, Madrid, 2009.

SANTILLO, David, JOHNSTON, Paul y STRINGER, Ruth: "The precautionary principle in practice: A mandate for anticipatory preventative action", en *Protecting public health and the environment: Implementing the precautionary principle*, RAFFENSPERGER, C. y TICKNER, J. (Eds.), Island Press, Covela, 1999, p. 36-50.

SARMIENTO, Daniel: *El soft law administrativo*, Thompson Civitas, Navarra, 2008.

SAUER, Fernand: "European Medicines Evaluation Agency is ahead of national licensing authorities", en *British Medical Journal*, Volumen 317, British Medical Association, Londres, 17 de octubre de 1998, p. 1078.

SCHMIDT-ASSMANN, Eberhard: "Pluralidad de estructuras y funciones de los procedimientos administrativos en el Derecho alemán, europeo e internacional", en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, Javier (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 71-112.

—, "Cuestiones fundamentales sobre la reforma de la Teoría general del Derecho Administrativo. Necesidad de la innovación y presupuestos metodológicos", en *Innovación y reforma en el Derecho Administrativo*, BARNÉS, Javier (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2006, p. 15-132.

- 
- , *La Teoría General del Derecho Administrativo como Sistema*, Instituto Nacional de Administración Pública-Marcial Pons, Madrid, 2003.
- SCHOCK, Hilary B.: “The impact of European Union data protection laws on multinational organizations conducting online clinical trials”, en *The Health Lawyer*, Volumen 15, The American Bar Association, Arlington, abril, 2003, p. 18-36.
- SCHWARZE, Jürgen: *European Administrative Law*, Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburgo, 1995.
- SCLOVE, Richard B. y SCAMMELL, Madeleine L.: “Practicing the principle”, en *Protecting public health and the environment: Implementing the precautionary principle*, RAFFENSPERGER, C. y TICKNER, J. (Eds.), Island Press, Covelo, 1999, p. 252-265.
- SCOTT, Joanne y TRUBEK, David M.: “Mind the gap: Law and new approaches to governance in the European Union”, en *European Law Journal*, Volumen 8, Blackwell Publishers, Oxford, marzo, 2002, p. 1-18.
- SEGURA RODA, Isabel: “Principio de precaución: ¿es necesaria una (nueva) Comunicación interpretativa de la Comisión?”, en *Gaceta Jurídica de la Unión Europea y de la Competencia*, Nº 229, enero-febrero 2004, p. 36-50.

—, “Francia, la Comisión, el Reino Unido y la prohibición de importar carne británica: ¿El oportunismo político contamina el asesoramiento científico?”, en *Unión Europea Aranzadi*, N° 10, octubre, 2002, p. 5-13.

SEERDEN, René J. G. H.: *Administrative Law of the European Union, its Member States and the United States*, Intersentia, Oxford, 2007.

SENDEN, Linda: *Soft Law in European Community Law*, Hart Publishing, Oxford, 2004.

SHEININ, Eric y WILLIAMS, Roger: “Chemistry, manufacturing, and controls information in NDAs and ANDAs, Supplements, Annual Reports, and other regulatory filings”, en *Pharmaceutical Research*, Volumen 19, Springer, Países Bajos, marzo, 2003, p. 217-226.

SHORTHOSE, Sally y EVANS, Victoria: “Conditional Marketing Authorisations”, en *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory Law*, SHORTHOSE, S. (Ed.), Wolters Kluwer, Nueva York, 2010, p. 243-259.

SHORTHOUSE, Sally y SMILLIE, Mary: “Obtaining a marketing authorization”, en *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory Law*, Wolters Kluwer, Nueva York, 2010, p. 31-72.

- 
- SHUCHMAN, Miriam: "Commercializing clinical trials - risks and benefits of the CRO boom", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 357, Massachusetts Medical Society, Boston, 4 de octubre de 2007, p. 1365-1368.
- SIDDIQUI, Ohidul: "Statistical methods to analyze adverse events data of randomized clinical trials", en *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, Volumen 19, Taylor & Francis, Oxfordshire, septiembre-octubre, 2009, p. 889-899.
- SLATER, Eve E.: "Today's FDA", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 352, Massachusetts Medical Society, Boston, 20 de enero de 2005, p. 293-297.
- SOBEL, Burton E. y FURBERG, Curt D.: "Surrogates, Semantics, and Sensible Public Policy", en *Circulation. Journal of the American Heart Association*, Volumen 95, American Heart Association, Dallas, 18 de marzo de 1997, p. 1661-1663.
- SOLOMON, Daniel H., SCHNEEWEISS, Sebastian, GLYNN, Robert J., KIYOTA, Yuka, LEVIN, Raisa, MOGUN, Helen y AVORN, Jerry: "Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults", en *Circulation*, Volumen 109, American Heart Association, Dallas, 4 de mayo de 2004, p. 2068-2073.

SOLOMON, Scott D., MCMURRAY, John J. V., PFEFFER, Marc A., WITTES, Janet, FOWLER, Robert, FINN, Peter, ANDERSON, William F., ZAUBER, Ann, HAWK, Ernest y BERTAGNOLLI, Monica: "Cardiovascular risk associated with Celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 351, Massachusetts Medical Society, Boston, 17 de marzo de 2005, p. 1071-1080.

SOULES, Betty J.: "Thalidomide Victims in a Rehabilitation Center", en *The American Journal of Nursing*, Volumen 66, Lippincott Williams & Wilkins, Nueva York, septiembre, 1966, p. 2023-2026.

SPIEGEL, Brennan, TARGOWNIK, Laura, DULAI, Gareth S. y GRALNEK, Ian M.: "The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis", en *Annals of Internal Medicine*, Volumen 138, American College of Physicians, Filadelfia, 20 de mayo de 2003, p. 795-806.

STEENBURG, Charles: "The Food and Drug Administration's use of postmarketing (phase IV) study requirements: Exception to the rule?", en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 61, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2006, p. 295-384.

STRAUSS, Peter L.: "Los procedimientos de elaboración de reglamentos y disposiciones administrativas en EE.UU.", en *La transformación del procedimiento administrativo*, BARNÉS, Javier (Ed.), Global Law Press, Sevilla, 2008, p. 227-312.

---

SWANN, John P.: "History of the FDA", en *The Food and Drug Administration*, HICKMANN, Meredith (Ed.), Nova Science Publishers, Nueva York, 2003, p. 9-16.

SZALADOS, James E.: "Statutory and regulatory controls for drug development", en *Pharmaceutical Law. Regulation of research, development, and marketing*, CLARK, Michael E. (Ed.), The American Bar Association, Arlington, 2007, p. 1-120.

TENNANT, Bud, BALDWIN, Betty, GRAHAM, Lou Ann, ASCENZI, Mary, HORNBUCKLE, William, ROWLAND, Peter, TOCHKOV, Ilia, YEAGER, Amy, ERB, Hollis, COLACINO, Joseph, LÓPEZ, Carlos, ENGELHARDT, Jeffery, BOWSHER, Ronald, RICHARDSON, Frank, LEWIS, William, COTE, Paul, KORBA, Brent y GERIN, John: "Antiviral activity and toxicity of Fialuridine in the woodchuck model of hepatitis B virus infection", en *Hepatology*, Volumen 28, julio, 1998, p. 179-191.

THOMPSON, Rhodri: *The single market for pharmaceuticals*, Butterworths, Londres, 1994.

TICKNER, Joel: "A map toward precautionary decision making", en *Protecting public health and the environment: Implementing the precautionary principle*, RAFFENSPERGER, C. y TICKNER, J. (Eds.), Island Press, Covelo, 1999, p. 162-186.

- TICKNER, Joel y KRIEBEL, David: "The role of science and precaution in environmental and public health policy", en *Implementing the precautionary principle*, FISHER, Elizabeth, JONES, Judith y VON SHOMBERG, René (Eds.), Edward Elgar Publishing, Cheltenham, 2006, p. 42-62.
- TOPOL, Eric J.: "Failing the Public Health - Rofecoxib, Merck, and the FDA", en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 351, Massachusetts Medical Society, Boston, 21 de octubre de 2004, p. 1707-1709.
- TOPOL, Eric J. y FALK, Gary W.: "A Coxib a day won't keep the doctor away", en *The Lancet*, Volumen 364, Elsevier, Londres, 21 de agosto de 2004, p. 639-640.
- TORNOS MAS, Joaquín: "La simplificación procedimental en el ordenamiento español", en *Revista de Administración Pública*, N° 151, Centro de Estudios Políticos y Constitucionales, Madrid, 2000.
- TRIDIMAS, Takis: *The general principles of EC Law*, Oxford University Press, Oxford, 1999.
- VALE, Judy: "Expanding expanded access: How the Food and Drug Administration can achieve better access to experimental drugs for seriously ill patients", en *The Georgetown Law Journal*, Volumen 96, Georgetown University Law Center, Washington, D.C., 2007-2008, p. 2143-2182.

- VAN DE WATERBEEMD, Han y GIFFORD, Eric: "ADMET in silico modeling: Towards prediction paradise?", en *Nature Reviews. Drug Discovery*, Volumen 2, Nature Publishing Group, Londres, marzo, 2003, p. 192-204.
- VELASCO CABALLERO, Francisco: *Las cláusulas accesorias del acto administrativo*, Tecnos, Madrid, 1996.
- VILSACK, Tom: "Acceptable and unacceptable risk: anticipation and accountability", en *Drake Law Review*, Volumen 56, Drake University Law School, Des Moines, 2007-2008, p. 581-586.
- VODRA, William, KRACOV, Daniel, NEWBERGER, Jennifer y ALLEN, Alena: "Drugs: General Requirements", en *Food and Drug Law and Regulation*, ADAMS D., COOPER, R., HAHN, M. y KAHAN, J. (Eds.), Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 2008, p. 281-315.
- VOGEL, David: "Comparing environmental governance: Risk regulation in the EU and the US", en *Working Paper Series*, Center for Responsible Business, University of California Berkeley, 9 de enero de 2003, p. 1-25.
- VOGEL, Ronald J.: *Pharmaceutical economics and public policy*, Pharmaceutical Products Press, Binghamton, 2007.

VON SCHOMBERG, René: "The precautionary principle and its normative challenges", en *Implementing the precautionary principle*, FISHER, Elizabeth, JONES, Judith y VON SHOMBERG, René (Eds.), Edward Elgar Publishing, Cheltenham, 2006, p. 19-41.

WAX, Paul M.: "Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act", en *Annals of Internal Medicine*, Volumen 122, Filadelfia, 15 de marzo de 1995, p. 456-461.

WEINTRAUB, Michael: "Long-Term Weight Control: The National Heart, Lung, and Blood Institute Funded Multimodal Intervention Study", en *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Volumen 51, Nature Publishing Group, Nueva York, 1 de mayo de 1992, p. 619-633.

WIENER, Jonathan B.: "The rethoric of precaution", en *The reality of precaution. Comparing risk regulation in the United States and Europe*, WIENER, Jonathan B., ROGERS, Michael D., HAMMITT, James K. y SAND, Peter H. (Eds.), RFF Press, Washington D.C., 2011, p. 3-35.

—, "Convergence, Divergence, and Complexity in US and European risk regulation", en *Green Giants? Environmental policies of the United States and the European Union*, VIG, Norman J. y FAURE, Michael G. (Eds.), MIT Press, Cambridge, 2004, p. 73-109.

—, “Whose precaution after all? A comment on the comparison and evolution of risk regulatory systems”, en *Duke Journal of Comparative & International Law*, Volumen 13, Duke University School of Law, Durham, 2003, p. 207-262.

WHELTON, Andrew, WHITE, William B., BELLO, Alfonso E., PUMA, Joseph A., FORT, John G. y SUCCESS-VII Investigators: “Effects of Celecoxib and Rofecoxib on blood pressure and edema in patients  $\geq$  65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis”, en *The American Journal of Cardiology*, Volumen 90, Elsevier, Nueva York, 1 de noviembre de 2002, p. 959-963.

WOOD, Alastair J. J.: “A proposal for radical changes in the drug-approval process”, en *The New England Journal of Medicine*, Volumen 355, Massachusetts Medical Society, Boston, 10 de agosto de 2006, p. 618-623.

WOOSLEY, Raymond: “Opportunities in phase IV to improve drug development”, en *Food and Drug Law Journal*, Volumen 52, The Food and Drug Law Institute, Washington D.C., 1997, p. 185-188.

WUNBERG, Tobias WUNBERG, Tobias, HENDRIX, Martin, HILLISCH, Alexander, LOBELL, Mario, MEIER, Heinrich, SCHMECK, Carsten, WILD, Hanno y HINZEN, Berthold: “Improving the hit-to-lead process: data-driven assessment of drug-like and lead-like screening hits”, en *Drug Discovery Today*, Volumen 11, Elsevier, Oxford, febrero 2006, p. 175-180.

YOUNG, James Harvey: "The long struggle for the 1906 Law", en *The Food and Drug Administration*, HICKMANN, Meredith (Ed.), Nova Science Publishers, Nueva York, 2003, p. 17-22.

—, "The government and the consumer: Evolution of food and drug laws. The Food and Drug Cosmetic Act", en *Journal of Public Law*, Volumen 13, Sweet and Maxwell, Londres, 1964, p. 197-204.

YU, Hongshi y ADEDOYIN, Adedayo: "ADME/Tox in drug discovery: integration of experimental and computational technologies", en *Drug Discovery Today*, Volumen 8, Elsevier, Oxford, 2003, p. 852-861.

ZWART, Tom: "Independent regulatory agencies in the US", en *Agencies in European and Comparative Law*, VERHEY, Luc y ZWART, Tom (Eds.), Intersentia, Nueva York, 2002.

---

**Índice de Jurisprudencia de la Unión Europea citada**

STJCE, *Reino Unido v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 5 de mayo de 1998, asunto C-180/96.

STJCE, *National Farmer's Union*, 5 de mayo de 1998, asunto C-157/96.

STJCE, *Upjohn Ltd.*, 21 de enero de 1999, caso, asunto C-120/97

Auto del Presidente del TJCE, *Bruno Farmaceutici v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 11 de abril de 2001, asunto C-474/00 P(R).

Auto del Presidente del TJCE, *Trenker v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 11 de abril de 2001, asunto C-459/00 P(R).

STPI, *Pfizer Animal Health v. Consejo de la Unión Europea*, 11 de septiembre de 2002, asunto T-13/99.

STPI, *Alpharma v. Consejo de la Unión Europea*, 11 de septiembre de 2002, asunto T-70/99.

STPI, *Artegodan v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 26 de noviembre de 2002, asuntos T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 y T-141/00.

STPI, *Laboratorios Servier v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 28 de enero de 2003, caso, T-147/00.

STPI, *Solvay Pharmaceuticals BV v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 21 de octubre de 2003, asunto T-392-02.

STJCE, *Comisión de las Comunidades Europeas v. Tetra Laval BV*, 15 de febrero de 2005, asunto C-12/03 P.

STPI, *Industrias Químicas del Vallés, S.A. v. Comisión de las Comunidades Europeas*, 28 de junio de 2005, asunto T-158/03.

STJCE, *Alliance for Natural Health*, 12 de julio de 2005, asunto C-154/04 y C-1455/04.

STPI, *ABNA Ltd. y otros*, 6 de diciembre de 2005, asunto C-453/03, C-11/04, C-12/04, C-194/04.

---

**Índice de jurisprudencia de Estados Unidos de América citada**

*V.E. Irons v. U.S.*, 244 F.2d. 34, 12 (1st. Cir. 1957).

*Industrial Union Dept., AFL-CIO v. American Petroleum Institute*,  
448 U.S. 607 (1980).

*Steadman v. SEC*, 450 U.S. 91 (1981).

*Daubert v. Merrel Dow Pharmaceuticals, Inc.*, 509 U.S. 589 (1993).

*General Electric Co. v. Joiner*, 522 U.S. 136 (1997).

*Abigail Alliance for Better Access to Development Drugs and  
Washington Legal Foundation v. Eschenbach*, 445 F.3d 470  
(2006).

### **Índice de Decisiones de la Comisión Europea citadas**

Decisión C(2000) 452 del 9 de marzo de 2000.

Decisión C(2000) 453 del 9 de marzo de 2000.

Decisión C(2000) 608 del 9 de marzo de 2000.

Decisión C(2001)2080 del 3 de agosto de 2001.

Decisión C(2005) 4088 del 13 de octubre de 2005.

Decisión C(2005) 4544 del 17 de noviembre de 2005.

Decisión C(2007)70 del 8 de enero de 2007.

Decisión C(2008)1181 del 18 de marzo de 2008.

Decisión C(2008)3868 del 16 de julio de 2008.

Decisión C(2008) 6991 del 13 de noviembre de 2008.

Decisión C(2008) 7391 del 19 de noviembre de 2008.

Decisión C(2009) 238 del 16 de enero de 2009.

Decisión C(2009)1647 del 4 de marzo de 2009.

Decisión C(2009)9775 del 30 de noviembre de 2009.