

EL CONTROL DE LA ADMINISTRACIÓN SANITARIA SOBRE EL MEDICAMENTO PUESTO EN CIRCULACIÓN: ASPECTOS PROBLEMÁTICOS DE SU RÉGIMEN JURÍDICO

TRABAJO GANADOR DEL PREMIO DERECHO Y SALUD 2014

Luis Sarrato Martínez
Doctor en Derecho
Universitat de Lleida

SUMARIO: 1. INTRODUCCIÓN. 2. LA INTERVENCIÓN ADMINISTRATIVA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA. 2.1. Sobre la intervención administrativa en la actividad farmacéutica: contenido, justificación y modalidades de intervención. 2.2. La farmacovigilancia como importante ámbito objeto de intervención administrativa. 2.3. Origen y evolución histórica de la farmacovigilancia. 2.4. Concepto, finalidad y justificación de la farmacovigilancia. 2.5. Organización administrativa: el Sistema Español de Farmacovigilancia. 2.6. Proyección de futuro: el camino hacia la consolidación de una «farmacovigilancia proactiva». **3. EL RÉGIMEN JURÍDICO DE LA FARMACOVIGILANCIA.** 3.1. Los medicamentos en la sociedad del riesgo. 3.2. La responsabilidad en farmacovigilancia es una responsabilidad compartida. 3.3. Decisiones administrativas en el marco de un procedimiento de autorización de comercialización de un medicamento. 3.4. Decisiones administrativas acerca del mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de la autorización de comercialización. **4. CONCLUSIONES. 5. BIBLIOGRAFÍA.**

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una aproximación a la intervención administrativa en materia de Farmacovigilancia y analizar la problemática actual que plantea su compleja regulación jurídica.

PALABRAS CLAVE

Sanidad, farmacia, medicamentos, farmacovigilancia, regulación.

ABSTRACT

The objective of this paper is to make an approach to administrative intervention on Pharmacovigilance and analyze the current problems that raise its complex legal regulation.

KEY WORDS

Health, pharmacy, medicines, pharmacovigilance, regulatory.

I. INTRODUCCIÓN

Desde tiempos inmemoriales, el ser humano ha considerado la enfermedad como una fatalidad a la cual trataba de hacer frente con la ayuda de los *medicamentos*, cuyo misterioso poder ha sido objeto de interpretaciones diversas en cada momento histórico, según el grado de desarrollo alcanzado por la humanidad. El desarrollo histórico de la Farmacia «es la confrontación entre el ingenio del hombre y una naturaleza pródiga en enfermedades, es el esfuerzo de unos profesionales que pretenden dotarse de unos remedios de los que en principio el hombre carece»¹. El medicamento es uno de los elementos que más ha contribuido a los cambios demográficos históricos, no solo disminuyendo la mortalidad y aumentando la esperanza de vida, sino también mejorando considerablemente las condiciones de vida de millones de personas en el mundo².

Hoy día, la utilización de fármacos, bien administrados, permite incrementar años de vida; una posibilidad jamás pensada siglos atrás, cuando se recurría al mundo vegetal para paliar la enfermedad y aliviar el dolor. Buena muestra de que todos los avances experimentados en la investigación farmacológica y en el descubrimiento de nuevos fármacos han incidido muy positivamente en la evolución de la esperanza de vida es la amplitud de la lista de enfermedades en las que el uso de medicamentos ha supuesto un progreso espectacular³. Entre otros muchos hitos alcanzados, hay que mencionar los *antibióticos*, que han supuesto uno de los más importantes puntos de inflexión en la mortalidad en el siglo XX⁴, o las *vacunas*, que son uno de los logros de salud pública más importantes de la humanidad de los últimos dos siglos⁵. Asimismo, ha sido determinante la aparición de nuevos medicamentos *quimioterápicos* para luchar contra el

cáncer⁶, así como los tratamientos *antirretrovirales* desarrollados por la industria farmacéutica, que han ayudado de forma muy notable a reducir la mortalidad en pacientes infectados por SIDA⁷. A todo ello hay que añadir importantes avances farmacológicos para el tratamiento de enfermedades como el Parkinson, el Alzheimer, la osteoporosis, la leucemia, la diabetes, etc. En definitiva, podríamos afirmar que el verdadero valor social del medicamento radica en sus efectos más intangibles y sensibles a las emociones humanas: la disminución del sufrimiento y su contribución a la vida y a la felicidad de las personas.

Por otra parte, la elaboración de los medicamentos ha sido desde antaño uno de los pilares de la profesión farmacéutica. Hasta que no se produce el desarrollo de la industria química, la fabricación, conservación y venta de los medicamentos era, en casi todos los países, monopolio del farmacéutico, que preparaba personalmente las materias primas, realizaba las mezclas y composiciones y las vendía directamente al paciente⁸. La Revolución Industrial supuso un cambio radical en esta concepción, y permitió la producción de los medicamentos a gran escala, utilizando unas técnicas mucho más sofisticadas que las que empleaba el boticario tradicional⁹, hasta llegar a ser un sector imprescindible para la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos en el mundo. La industria farmacéutica ha evolucionado hasta tal punto que en la actualidad constituye un poderoso sector cuya piedra angular es la I+D+i, que se lleva a cabo por las grandes empresas de los países desarrollados y, en términos económicos, representa uno de los sectores más globalizados y expansivos de la economía mundial.

Es indudable que el lugar que ocupa el medicamento en el universo sanitario hace de él una herramienta especialmente útil por su gran singularidad.

1 Así, MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, Pedro, en *Prólogo a DE VICENTE GONZÁLEZ, J. (Coord.): Antiguas boticas españolas y sus recipientes*, TresCtres Editores, Santa Comba-La Coruña, 2009, p. 16.

2 Vid. ESTEVA DE SAGRERA, J.: *Historia de la Farmacia. Los medicamentos, la riqueza y el bienestar*, Ed. Masson, Barcelona, 2005, p. 3.

3 Sobre este particular, vid. MONGE VEGA, Antonio: «Innovación de medicamentos en un nuevo milenio», *Anal. Real Acad. Nac. Farm.*, 2005, 71: p. 861.

4 Vid. BADÍA, Xabier (Dir.): «La aportación de los antibióticos a la salud», Serie *El valor del medicamento*, Fundación Farmaindustria, Madrid, 2004, p. 3.

5 Vid. BADÍA, Xabier (Dir.): «La aportación de las vacunas a la salud», Serie *El valor del medicamento*, Fundación Farmaindustria, Madrid, 2003, pp. 3-4.

6 Vid. BADÍA, Xabier (Dir.): «La aportación de los medicamentos quimioterápicos al tratamiento del cáncer», Serie *El valor del medicamento*, Fundación Farmaindustria, Madrid, 2003, pp. 6-11.

7 Vid. BORDÁS, Julio; SANTOS, Julián; y ZARAGOZÁ, Francisco: «Estudio prospectivo Delphy sobre futuros escenarios del medicamento en España», Serie *Estudios*, Fundación Farmaindustria, Madrid, 2002, p. 14.

8 Sobre la evolución histórico-legal de la profesión farmacéutica, vid. VILLALBA PÉREZ, Francisca: *La profesión farmacéutica*, Marcial Pons, Madrid, 1996.

9 Para conocer con gran detalle y profundidad los inicios de la industrialización en el sector farmacéutico español, su desarrollo y evolución, nos remitimos a RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl y GONZÁLEZ BUENO, Antonio: *Entre el arte y la técnica. Los orígenes de la fabricación industrial del medicamento*, Ed. CSIC, Madrid, 2005, pp. 59-199.

El medicamento presenta características únicas que lo diferencian de cualquier otro producto de consumo que coexiste en el mercado: los aspectos técnicos relativos a su composición, propiedades y finalidad. Los medicamentos poseen propiedades curativas o preventivas respecto a las enfermedades humanas. Sin embargo, pueden tener efectos patológicos, pudiendo producir, por ejemplo, intoxicaciones en sentido estricto, accidentes, e incluso la muerte. Es la cara y la cruz del medicamento: no existen medicamentos con riesgo cero, y es evidente que tampoco existen medicamentos fabricados a la medida de cada paciente¹⁰. Ello explica en buena medida que, por su especial incidencia en la salud, los medicamentos estén sometidos a un estricto régimen de intervención administrativa; una intervención por parte de la Administración que es imprescindible para establecer las reglas de ordenación del sector. De esta forma, y sin que esté libre de intervención ningún eslabón del ciclo de vida del medicamento, se justifica que la investigación, la fabricación, el procedimiento de autorización y la comercialización sean cada vez más rigurosos y con un nivel de exigencias mucho mayor. Los medicamentos, dada su finalidad, y por tanto los riesgos que pueden asimismo comportar, se convierten en una mercancía muy especial que ha de ser no sólo controlada antes de su puesta en el mercado, sino también en su utilización: control de reacciones adversas a través de la farmacovigilancia, uso racional de los medicamentos, etc.

Desde un punto de vista jurídico, la razón por la que el medicamento tiene una legislación propia se vincula a su peculiar naturaleza, puesto que es un bien accesible al público que el Estado ha de intervenir mediante diferentes técnicas para salvaguardar, regular y encauzar el cumplimiento del fin público al que está destinado y que no es otro que la protección de la salud pública. Y como consecuencia del desarrollo de una auténtica revolución industrial del medicamento, se ha producido una gran actividad de reglamentación no solo de los medicamentos, sino en general de todas las actividades de las que se compone el mundo de la Farmacia, que ha dado lugar al surgimiento del denominado «Derecho Farmacéutico» como rama del Derecho Administrativo especial que,

10 A pesar de que el diagnóstico por parte del médico sea correcto, a pesar de que la prescripción sea adecuada, la dispensación por el farmacéutico exacta y el uso por el paciente respete las instrucciones y las advertencias contenidas en el prospecto, en muchas ocasiones el uso del medicamento comporta riesgos inevitables para la integridad física y salud de quienes lo consumen. En este sentido, RAMOS GÓNZALEZ, Sonia: *Responsabilidad civil por medicamento*, Thomson-Civitas, Madrid, 2004, p. 33.

a su vez, forma parte del Derecho Sanitario¹¹. Por tanto, hemos de partir de la base de que el sector farmacéutico es uno de los sectores más reglamentados tanto a nivel comunitario como español, que integra «una legislación farmacéutica de enorme relevancia, extensión, variabilidad y complejidad»¹².

La Unión Europea (UE) ha venido desarrollado desde 1965 una intensa labor de armonización del Derecho farmacéutico mediante Directivas, Reglamentos y otras disposiciones referentes a los medicamentos, con medidas que suponen la cristalización de toda una tradición occidental en defensa de los derechos e intereses de los pacientes y de los consumidores. Prueba de ello es la abundante normativa comunitaria promulgada en las últimas décadas reguladora de las condiciones sanitarias exigibles para la comercialización de medicamentos, los procedimientos comunitarios de autorización y registro, la información y la publicidad de medicamentos, el desarrollo de los mecanismos de cooperación establecidos para la vigilancia de reacciones adversas, así como el intercambio de información cuando está en juego la seguridad de los enfermos.

A efectos metodológicos, -escribe el profesor BOMBILLAR SÁENZ-, puede hablarse hasta el momento de tres generaciones de leyes del medicamento¹³. Una primera, hasta los años sesenta del siglo pasado, que exige seguridad a los medicamentos, pero no demostración de eficacia. En la década de los sesenta la catástrofe de la *Talidomida* dio la vuelta al mundo, marcando un punto de inflexión en lo referente a normativa farmacéutica, ya que miles de niños nacieron con graves malformaciones congénitas,

11 GONZÁLEZ NAVARRO, Francisco: en *Prólogo* a DE DIOS VIÉITEZ, María Victoria: *Código de Derecho Farmacéutico*, Civitas, Madrid, 1991, pág. 17, sitúa al Derecho Farmacéutico en el marco del Derecho administrativo farmacéutico -Derecho administrativo especial-, que a su vez forma parte del sistema sanitario, es decir, forma parte del Derecho sanitario. A su vez, el profesor Juan PEMÁN GAVIN señala que el Derecho Sanitario tiene un radio de acción de gran amplitud, pues la Sanidad es un macrosector extraordinariamente inmenso que engloba un conjunto de normas de enorme extensión, que es muy difícilmente abarcable, en el cual encuentran acomodo diversos subsectores dotados de entidad propia, como es la legislación sobre productos farmacéuticos. Vid. PEMÁN GAVIN, Juan María (Dir.): *Derecho sanitario aragonés. Estudios sobre el marco jurídico de la Sanidad en Aragón (Vol. I)*, Cortes de Aragón, Zaragoza, 2004, p. 26.

12 Vid. CALVO ALONSO, Idoia y SARRATO MARTÍNEZ, Luis: *Código de Legislación Farmacéutica Española*, Thomson-Civitas, Madrid, 2006, p. 33.

13 Vid. BOMBILLAR SÁENZ, Francisco Miguel: *Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea*, Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 2010, p. 28.

lo que condujo a una definitiva retirada del fármaco. Después de 1962, esta catástrofe introdujo un cambio fundamental, -y permite distinguir una segunda generación de normas-, ya que se promulgaron en todos los países desarrollados una serie de leyes que, además de seguridad, comenzaron a exigir eficacia demostrada a los medicamentos a través de ensayos clínicos controlados. Ahora, nos encontramos, sin duda, ante una tercera generación de leyes del medicamento: la preocupación se ha desplazado desde los requisitos que ha de cumplir el producto hasta las condiciones para su uso racional, desde una perspectiva de mejora constante de la seguridad de los medicamentos y mayor protección de los derechos de los pacientes.

En España, la Constitución Española de 1978 contiene ya las piedras angulares en que apoyar el relanzamiento de la participación de España en la dinámica mundial del medicamento al establecer en su art. 43 el derecho a la protección a la salud y señalar como competencia exclusiva del Estado en su art. 149.1.16, la competencia y la responsabilidad de la legislación sobre los productos farmacéuticos. Conforme con los compromisos internacionales y con el mandato constitucional, la legislación española del medicamento desarrollada a partir de 1990 ha pretendido «propulsar el progreso de la atención a la salud, proporcionando apoyo institucional firme a un decidido empeño por aprovechar los beneficios y reducir los riesgos que los medicamentos son susceptibles de proporcionar»¹⁴. Tan es así que, desde la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (en adelante, LM) hasta la vigente Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante, LGURM), el objetivo ha venido siendo el de contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada.

Sin embargo, un estricto cumplimiento de los anteriores requisitos, que con tanto énfasis proclama la legislación farmacéutica española, no significa que los medicamentos sean inocuos, pues no son un bien de consumo común y, además, constituyen un «arma de doble filo». Los espectaculares beneficios que reportan los medicamentos no deben hacernos menospreciar, empero, las reacciones adversas que pueden presentarse y que ejemplifica la tragedia de la *Talidomida*. Lamentablemente, las reacciones

adversas a medicamentos siguen constituyendo una importante causa de morbilidad y mortalidad, y ocasionan graves daños a la salud de los pacientes e incluso fallecimientos. Con el fin de prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente, y mejorar así la salud pública, es fundamental contar con mecanismos que evalúen y controlen el nivel de seguridad que ofrece el uso de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema de farmacovigilancia bien organizado, y perfeccionarlo en la medida de lo posible.

Es así como se pone en evidencia el problema de la relación Ciencia-Derecho ante la denominada «sociedad del riesgo» en la que nos encontramos inmersos. En la compleja sociedad actual, muchas decisiones sobre medicamentos se adoptan en entornos de incertidumbre científica y, en ocasiones, los efectos perjudiciales sólo pueden conocerse con relativa certeza -en el mejor de los casos- una vez que los daños ya se han producido; lo que a su vez nos sitúa en la problemática de la exigencia de responsabilidades jurídicas para lograr un resarcimiento de los daños materializados.

De todo lo expuesto hasta el momento se comprende y justifica la necesidad de que el medicamento sea objeto de una exhaustiva regulación jurídica y de una intensa intervención administrativa, ya que los bienes jurídicos en conflicto y necesitados de protección son estratégicos y afectan a derechos fundamentales de la persona (vida, integridad física, libertad religiosa e ideológica) y a principios rectores de la política social y económica (el derecho a la salud y al medio ambiente), así como a valores u objetivos constitucionales de suma relevancia (la dignidad de la persona y el bienestar social).

Como ya hemos adelantado, la intervención administrativa preside todo el ciclo de vida del medicamento. Abarca desde el proceso de fabricación, obtención de la autorización administrativa, incluyendo el régimen posterior de comercialización, fijación del precio de los medicamentos, el reembolso y la financiación, hasta la vigilancia y control de reacciones adversas. En este sentido, las decisiones del legislador al respecto integran, prácticamente, todas las ramas del Ordenamiento jurídico, Derecho público-Derecho privado, cuestiones civiles, mercantiles, administrativas, fiscales, laborales y, por supuesto, -como último remedio-, atendiendo a la especial calidad de los bienes protegidos, la reacción penal del ordenamiento que tipifica delitos contra la salud pública.

¹⁴ Vid. Exposición de Motivos de la Ley 25/1990, del Medicamento.

El presente trabajo centra su atención en una de las fases más relevantes del ciclo de vida del medicamento: el control de la Administración sanitaria sobre el medicamento puesto en circulación. Se pretende realizar una aproximación jurídica al denominado Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Tras exponer la evolución histórica de este sistema, así como su concepto, finalidad y contenido, optamos por mostrar el complejo régimen de intervención administrativa que preside esta materia, contextualizando el medicamento en el marco de la actual sociedad del riesgo. Una vez analizada la responsabilidad de los diferentes agentes implicados en la farmacovigilancia y las actividades que esta materia comprende, consideramos pertinente adentrarnos en uno de los aspectos de mayor repercusión, como es la potestad que la Administración ostenta no solamente en lo que se refiere a otorgar o denegar la autorización de un medicamento (lo que, como se verá, tiene importantes repercusiones en el futuro), sino también a la hora de mantener, suspender o revocar la autorización de un medicamento ya otorgada, así como los criterios en que tales decisiones se fundamentan. Aspectos, como veremos, tan interesantes como problemáticos.

2. LA INTERVENCIÓN ADMINISTRATIVA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA.

2.1. Sobre la intervención administrativa en la actividad farmacéutica: contenido, justificación y modalidades de intervención.

Ha sido evidente el cuidado constante, por parte del Estado, de la protección de la salud pública¹⁵. Esta preocupación se ha concretado también en el sector farmacéutico como una de sus facetas, regulando primariamente el medicamento en su triple vertiente, entendido como producto, como servicio y como prestación. Es decir, el medicamento como producto comercializado con fines sanitarios (medicamento como *producto*); por derivación del anterior, la profesión farmacéutica (medicamento como *servicio*); y

¹⁵ Al respecto, señala el profesor MARTÍN MATEO, Ramón: «Ordenación pública del sector salud», *RAP*, núm. 84, 1977, p. 371:

«La preocupación pública por los problemas sanitarios constituye una constante histórica; en todos los momentos de la Historia puede detectarse en tal materia la sustentación de intereses comunitarios y su atendimiento por las respectivas organizaciones políticas por rudimentarias que fuesen, llegándose en algunos momentos a un amplio despliegue de iniciativas públicas».

medicamento como *prestación farmacéutica*, la cual comprende los medicamentos y productos sanitarios y el conjunto de actuaciones encaminadas a que los pacientes los reciban de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad. Esta última diferenciación es relevante, por cuanto viene a delimitar las diferentes parcelas de intervención de la Administración sanitaria; en ellas, la Administración interviene utilizando distintas técnicas de intervención, como por ejemplo, la *autorización administrativa*¹⁶, y realizando funciones inspectoras, de planificación, supervisión y control.

El grado de intervención administrativa ha sido diferente en cada período de la Historia, precisamente porque la Administración pública es en cada momento histórico un agregado de las diversas respuestas del poder político a las exigencias que cada coyuntura histórica le va planteando, y, en palabras de MORELL OCAÑA, se configura como «un complejo institucional en el que se han ido decantando las creaciones del pasado y las añadiduras del presente»¹⁷.

Buena muestra de ello es que, frente a la concepción liberal de la sanidad pública, con el advenimiento del Estado Social de Derecho se produjeron una serie de transformaciones jurídicas, y tuvo lugar un cambio en la concepción administrativa de la sanidad pública. De una actividad sanitaria puramente preventiva (Estado liberal), se pasó a otra de carácter preventivo, curativo y asistencial (Estado social), llevándose a cabo una intervención administrativa en base a intereses públicos distintos del orden público¹⁸, título jurídico de intervención de mayor potencial expansivo de la Administración liberal. A propósito de

¹⁶ Por ejemplo, la Administración interviene: a) al someter la comercialización de los medicamentos a autorización sanitaria y registro previos para comprobar que concurren los requisitos que justificarán su puesta en el mercado (medicamento como producto), y también, b) al controlar la actividad profesional farmacéutica, estableciendo la necesidad de obtener una autorización previa de apertura de oficina de farmacia (medicamento como servicio). El empleo de la técnica autorizatoria en el campo de la salud colectiva es harto frecuente: medicamentos, alimentos, cosméticos, fitosanitarios, instalación y funcionamiento de los centros y establecimientos sanitarios, etc.; realidad incuestionable que puntualiza el profesor César CIERCO SEIRA, en *Administración pública y salud colectiva. El marco jurídico de la protección frente a las epidemias y otros riesgos sanitarios*, Comares, Granada, 2005, pp. 188-189.

¹⁷ Vid. MORELL OCAÑA, Luis: «La evolución y configuración actual de la actividad administrativa sanitaria», *RAP*, núm. 63, 1970, p. 131.

¹⁸ Vid. VILLALBA PÉREZ, Francisca: *La profesión...*, cit., pp. 92-94.

la intervención administrativa en farmacia, resultan del todo ilustrativas las consideraciones de NIETO GARCÍA, que a comienzos de los años sesenta decía lo siguiente:

«No es un azar que durante siglos haya existido y exista en todos los países civilizados una fuerte intervención administrativa sobre farmacias y boticarios. Un Estado liberal puede abstenerse de intervenir y controlar el comercio de mercaderías ordinarias; nunca dejará de hacerlo en las farmacias, ya que la salud pública está en juego. El producto farmacéutico es tan importante como la actividad del médico: es su complemento. La existencia del uno sin la otra es inimaginable. Y por lo mismo que el ejercicio de la Medicina ha estado y estará siempre estrechamente controlado por la Administración, también ha de estarlo la farmacéutica. No se trata solamente (aunque ya fuera por sí solo bastante) de que haya medicinas peligrosas, cuyo tráfico debe regularse, o que el uso indebido o imprudente de la mayoría puede ser perjudicial, si no aparece rodeado de las mayores garantías. La realidad es que fuera del mundo de la farmacopea hay numerosas sustancias peligrosas y aún mortales. [...] Lo que caracteriza la especialidad farmacéutica no es la peligrosidad potencial de sus productos, sino el que esta peligrosidad forme parte de su propia naturaleza y destino. Esto tiene de común con la industria de las armas de fuego: puede matarse con veronal o con un raticida, con un martillo o con una pistola; pero siempre estará libre el tráfico de raticidas y martillos, y regulado el de las pistolas y veronal, porque la peligrosidad de éstas es directa, radica en su misma esencia y fin, mientras que la de aquéllas es únicamente potencial, como desviación de su uso primario. Éste es el razonamiento y justificación tradicional de la regulación de la farmacéutica»¹⁹.

En primer lugar, hay que señalar que, por su especial incidencia en la salud, los medicamentos y demás productos farmacéuticos están sometidos a un estatuto estricto de intervención administrativa en todo su proceso de experimentación, fabricación, comercialización, promoción y utilización, lo que supone que ningún fármaco pueda circular por el mercado, a riesgo incluso de sanción penal, sin la previa evaluación, autorización, registro y control de la Administración pública.

19 Vid. NIETO GARCÍA, Alejandro: «La ley alemana de farmacias de 28 de agosto de 1960», *RAP*, núm. 35, 1961, pp. 361-362.

Existe, pues, una necesaria intervención administrativa en esta materia, que engloba todos los aspectos de la misma²⁰, porque la Administración no puede abstenerse de intervenir. Tanto es así que esta intervención afecta tanto al producto como a los agentes que intervienen tanto en su fase de experimentación, como en su fabricación, patente, comercialización y utilización (investigadores, laboratorios, almacenes mayoristas, y oficinas de farmacia). Además, los medicamentos, dada su finalidad, y por tanto los riesgos que pueden asimismo comportar, se convierten en una mercancía que ha de ser no sólo controlada antes de su puesta en el mercado, sino también en su utilización: control de reacciones adversas a través de la farmacovigilancia, uso racional de los medicamentos, etc. De la intervención administrativa en la actividad farmacéutica ya se hacía eco José PÉREZ FERNÁNDEZ en el año 1971, que en el Prólogo a su obra *Derecho Farmacéutico Español*²¹, señalaba lo siguiente:

«La actividad farmacéutica se desenvuelve bajo un signo intervencionista; intervencionismo en el otorgamiento del acto administrativo que permite el ejercicio de la profesión; intervencionismo en el conocimiento, aprobación y registro de especialidades farmacéuticas, sometiendo todo el proceso de elaboración humano, técnico, material y económico a la más rigurosa de las disciplinas; intervención obligada en las relaciones con ese gran cliente que ha hecho su aparición en proporciones imprevisibles cual es la Seguridad Social».

Después de todo lo expuesto, resulta claro que la intervención administrativa es necesaria y relevante para establecer las reglas que permitan ordenar el sector farmacéutico y reforzar los mecanismos de reglamentación farmacéutica para la vigilancia y control de los medicamentos comercializados. Entre otras razones, dicha intervención estaría justificada, tal como señala el profesor EZQUERRA HUERVA, «en la necesidad de que la Administración controle el acceso de los ciudadanos a unos productos –los medicamentos– intrínsecamente peligrosos»²².

20 Vid. GONZÁLEZ PÉREZ, Jesús: *Derecho Farmacéutico (y recopilación sistemática, actualizada y anotada de la Legislación Farmacéutica por José A. ESCALANTE)*, Ed. BOE, Madrid, 1972, p. 53.

21 Vid. PÉREZ FERNÁNDEZ José: *Derecho Farmacéutico Español (legislación, doctrina y jurisprudencia)*, Vol. I, Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, 1971, p. 9.

22 Vid. EZQUERRA HUERVA, Antonio: «La Ordenación

La necesidad de la intervención administrativa en Farmacia no resulta cuestionable, pero, no obstante, de todos los interrogantes que pudiera suscitar, tienen particular interés, por un lado, la delimitación concreta de las diferentes modalidades de intervención y, por otro, la adecuación de su reglamentación, a fin de valorar su intensidad. Los ámbitos y modalidades de intervención por parte de los poderes públicos son tremendamente amplios, pues la Administración goza de una variada gama de potestades que vienen legalmente atribuidas para controlar el sector farmacéutico en todas y cada una de sus facetas o manifestaciones. Basta con citar algunos ejemplos para constatar la realidad de la anterior afirmación. La Administración mantiene un régimen de intervención en el otorgamiento o denegación de las autorizaciones administrativas²³, establece una lista de categorías de medicamentos legalmente reconocidos, mantiene un régimen de inspecciones y un régimen de infracciones y sanciones aplicables a cada una de las fases del ciclo de vida del medicamento, ejerce una actividad de control sobre el medicamento puesto en circulación, controla la dispensación de determinados medicamentos con financiación pública dentro del Sistema Sanitario público²⁴, interviene en el precio de los medicamentos, adopta determinadas medidas de intervención sobre el acceso a los medicamentos por parte de los pacientes-consumidores –como es el caso de la exigencia de receta médica–, e interviene en diferentes aspectos relacionados con la ordenación y planificación de las oficinas de farmacia, así como los relativos a la profesión farmacéutica, y a la competitividad de la industria farmacéutica²⁵. Esta

farmacéutica», en: PEMÁN GAVIN, Juan María (Dir.): *Derecho sanitario aragonés. Estudios sobre el marco jurídico de la Sanidad en Aragón (Vol. II)*, Cortes de Aragón, Zaragoza, 2004, p. 314.

23 Por ejemplo, para la apertura de un laboratorio farmacéutico, para la comercialización de medicamentos, para la realización de ensayos clínicos, para la realización de actividades de distribución farmacéutica, para la publicidad de los medicamentos, o para la apertura de las oficinas de farmacia.

24 En este sentido, el visado de recetas de medicamentos es un instrumento de control por parte de la Administración. Un completo y exhaustivo trabajo sobre ello puede encontrarse en: VIDA FERNÁNDEZ, José: «El visado de recetas de medicamentos como instrumento de la política sanitaria: un análisis jurídico», *Derecho y Salud*, Vol. 14, núm. 1, 2006, pp. 127-146.

25 Es el caso de la fijación por parte de la Administración de límites a la libertad de establecimiento, la existencia de un régimen de planificación farmacéutica como medio para que la ubicación de las farmacias en todo caso garantice un adecuado servicio farmacéutico a los distintos núcleos de población, la presencia de un régimen especial de funcionamiento de las oficinas de farmacia como establecimientos sanitarios de interés público, o, incluso, el hecho de que los medicamentos sólo puedan ser dispensados por unos profesionales determinados: los farmacéuticos, que son los *profesionales del medicamento*.

intervención es, en definitiva, la consecuencia inevitable de una regulación del sector del medicamento muy potente, esto es, el correlato necesario de una regulación cada vez más intensa y extensa de los diferentes aspectos de esta materia.

En este contexto, la determinación del concepto jurídico de medicamento se convierte en cuestión básica del Derecho farmacéutico, ya que de ella depende todo el régimen de intervención administrativa a aplicar a estos productos posteriormente; que comprenderá, desde su diseño inicial, hasta su fabricación, pasando por el concreto modo de comercialización. En palabras del profesor BOMBILLAR SÁENZ, «de cómo se haya acotado el concepto legal de medicamento, de las líneas con las que el mismo se haya trazado, dependerá el hecho de que se le aplique o no a un determinado producto la intensa intervención administrativa que rige en este campo (atinentemente a aspectos tales como la fabricación, comercialización, distribución, venta, publicidad, etc.)»²⁶. Esa clara determinación supone tener en cuenta todos aquellos elementos diferenciales que configuran el régimen especial al que están sometidos los medicamentos; elementos que no encontramos en las normas que regulan otros productos. Se establece un control particularmente intenso por parte de la Administración sanitaria precisamente para comprobar que en el nuevo producto concurren las garantías necesarias de calidad, seguridad y eficacia, y garantizar un uso seguro y eficaz de los medicamentos para cada uno de los pacientes a los que se les administran²⁷.

En la práctica, el ejercicio de las actividades económicas se encuentra en todas partes mediatizado por la regulación más o menos intensa por parte del Estado, que establece el marco legal en el que habrán de moverse los distintos agentes económicos, incluido él mismo. Ello se debe a la importante actividad de limitación o de policía que ejerce la Administración. La regulación constituye el primer paso de toda intervención pública, y establece las limitaciones y obligaciones a que estarán sujetos los agentes económicos, así como las modalidades de intervención de los poderes públicos: las técnicas de limitación o policía (régimen de autorizaciones y concesiones administrativas, otorgamiento-denegación de licencias),

26 Vid. BOMBILLAR SÁENZ, Francisco Miguel: *Intervención administrativa y régimen jurídico...*, cit., p. 230.

27 Así, VALVERDE LÓPEZ, José Luis; RISQUEZ MADRIDEJOS, Juan Pedro y CABEZAS LÓPEZ, María Dolores: «El concepto jurídico de la sangre y sus derivados desde la perspectiva del Derecho comunitario y español», *Ars Pharm.*, 40 (3), 131-141, 1999, p. 132.

la actividad inspectora y sancionadora, las subvenciones y otras técnicas de fomento, e incluso la intervención de empresas, entre otras.

El grado de intervención administrativa que se da en los diferentes sectores de actividad económica y, por tanto, en el sector del medicamento, se traduce en una mayor o menor intensidad de las obligaciones que se imponen a las empresas. En la actualidad, el sector farmacéutico está intervenido por Agencias nacionales²⁸, que controlan la seguridad del medicamento antes y después de su comercialización. Antes, autorizando, primero, la fabricación de medicamentos sólo a aquellas empresas que cumplen los requisitos de la legislación; después, la práctica de ensayos clínicos; y, finalmente, la puesta en el mercado del producto si la relación riesgo-beneficio es favorable²⁹. Después de la comercialización, la autoridad administrativa competente supervisa la seguridad del medicamento realizando un seguimiento de esta relación riesgo-beneficio, que se concreta en la adopción de medidas que van, desde la simple actualización del prospecto o de la ficha técnica del medicamento, hasta la retirada o recuperación del producto para los casos más graves de puesta en peligro de la salud pública.

Pues bien, tras esta aproximación que hemos creído necesario realizar a fin de proporcionar una visión general contextualizadora y delimitadora de la materia que nos va a ocupar en las siguientes páginas, es el momento de entrar a analizar de forma específica la intervención administrativa en materia de farmacovigilancia.

2.2. La farmacovigilancia como importante ámbito objeto de intervención administrativa.

La *farmacovigilancia* es un importante ámbito de actuación administrativa en materia de medicamentos, que representa la forma de hacer efectiva la garantía de seguridad que implica la autorización de

comercialización de un medicamento³⁰. Como punto de partida, debemos acudir al concepto de *farmacovigilancia*. Una definición la encontramos en la actual LGURM, cuyo art. 53 la define como aquella «actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos». Su finalidad primordial es asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas. De esta manera, se articula como la fuente de información esencial para el desarrollo de las actuaciones de seguridad en el ámbito de los medicamentos: alertas, modificaciones en la autorización, etc. Asimismo, se configura como una responsabilidad compartida por las autoridades competentes, los titulares de la autorización de comercialización, y los profesionales sanitarios³¹. Por esta última razón, se impone a los distintos agentes una serie de obligaciones de inexcusable cumplimiento.

A nuestro juicio, constituye uno de los ámbitos de intervención administrativa más importante en relación con el medicamento, ya que de nada serviría la necesidad de adopción de medidas por parte de los poderes públicos y de cumplimiento de requisitos por parte de los sujetos obligados, en una fase previa a la obtención de la autorización de un medicamento si, una vez obtenida ésta y puesto en circulación el medicamento, no se lleva a cabo una actividad de vigilancia y supervisión respecto de la seguridad de ese medicamento. Téngase en cuenta que, el hecho de que se haya autorizado y registrado un nuevo medicamento, no significa que se conozca todo sobre él. De hecho, existen algunos medicamentos que se han tenido que retirar del mercado después de comercializados, por haber producido a grupos de pacientes ciertos daños derivados de su consumo en condiciones normales, o incluso la muerte³².

28 Recuérdese: en España la AEMPS; en EE.UU la *Food & Drug Administration* (FDA); y a nivel europeo la *European Medicines Agency* (EMA).

29 La información sobre eficacia y seguridad de un medicamento se obtiene a partir del análisis de los resultados de los estudios, que nos va a permitir obtener un cociente beneficio-riesgo para cada opción terapéutica disponible para tratar las diferentes enfermedades. La relación beneficio-riesgo será positiva o favorable respecto de un medicamento concreto si los beneficios que ofrece son mayores que los riesgos que puede propiciar.

30 Como obra referente en esta materia cabe citar: DOMENECH PASCUAL, Gabriel: *Régimen jurídico de la farmacovigilancia*, Civitas, Madrid, 2009.

31 En este sentido, MONTPART COSTA, Elisabeth y MARTÍN BAREA, María Pilar: «El Sistema Español de Farmacovigilancia», *Offarm*, Vol. 22, núm. 2, 2003, p. 120.

32 A su vez, se ha incrementado notablemente el número de demandas judiciales presentadas ante los Tribunales de Justicia para exigir a los laboratorios y multinacionales farmacéuti-

A nivel administrativo la farmacovigilancia en España se articula en torno a dos instituciones básicas, como son el Sistema Español de Farmacovigilancia, que agrupa los esfuerzos de las Comunidades Autónomas y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en esta materia, y el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH), que se configura como un órgano consultivo de la Agencia³³. Esto explica la presencia del denominado Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, que actúa de forma coordinada con la AEMPS e «integra las actividades que las administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información sobre sospechas de reacciones adversas³⁴ a los medicamentos con la finalidad de identificar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar y/o cuantificar dichos riesgos»³⁵.

Las anteriores consideraciones conectan directamente con una cuestión que no puede pasar inadvertida: los efectos de la farmacovigilancia sobre las autorizaciones de comercialización. Es en este punto donde entra en juego la operatividad del principio de precaución, que pondrá en el punto de mira de las autoridades sanitarias la aplicación de un régimen de modificación de las autorizaciones de comercialización de medicamentos, o incluso de retirada en los casos de riesgo excesivo o, cuando menos, intolerable para la salud de los consumidores.

Desde el año 2002 hasta el 2007, el marco jurídico de la farmacovigilancia en España venía representado por el RD 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano³⁶. Tras cinco años de vigencia de esta norma, con el objetivo de desarrollar el Capítulo VI del Título II de la LGURM, que establece las garan-

cas las correspondientes responsabilidades jurídicas.

33 El CSMUH es un órgano colegiado, que asesora a la AEMPS en materia de seguridad de medicamentos.

34 Con la expresión *reacción adversa* se designan las consecuencias no deseadas y negativas vinculadas a la utilización de un medicamento dado, es decir, las reacciones inesperadas o peligrosas que se derivan del uso de un medicamento. Este concepto es diferente del de *efectos secundarios*, en la medida en que estos efectos pueden ser también positivos.

35 Vid. art. 2.1 RD 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179 de 27-VII-2013).

36 BOE núm. 173 de 20-VII-2002.

tías de seguimiento de la relación beneficio-riesgo en los medicamentos y regula, por tanto, el Sistema Español de Farmacovigilancia y la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, se aprobó el RD 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano³⁷. Esta norma reglamentaria también incorporó a nuestro Ordenamiento jurídico la Dir. 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, estableciendo nuevos requisitos para la industria farmacéutica, al tiempo que se aumentaban y reforzaban las funciones atribuidas a la AEMPS en materia de seguridad de medicamentos. Además de determinar los agentes participantes del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, así como las obligaciones de cada uno de los agentes implicados en esta actividad, delimitó las consecuencias administrativas que por motivos de seguridad podían afectar a las condiciones de autorización de comercialización de los medicamentos de uso humano. Por último, también se ocupó de regular los denominados «estudios post-autorización» a fin de que la evaluación de la relación beneficio-riesgo del medicamento autorizado sea continua.

La última reforma en esta materia ha sido operada recientemente. En julio de 2013 se aprobó el RD 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano³⁸. Con él, se derogó el mencionado RD 1344/2007, y se adaptó a la legislación española la Dir. 2010/84/UE del Parlamento y el Consejo Europeo de 2010. Su principal objetivo es incrementar las garantías de seguridad a los ciudadanos en la utilización de medicamentos, incrementando la cooperación entre países de la UE en la evaluación y la comunicación de riesgos de los medicamentos. En las páginas siguientes se examinará este marco normativo regulador, comentando las novedades que introduce y las cuestiones que esta materia suscita.

2.3. Origen y evolución histórica de la farmacovigilancia.

«Los medicamentos son venenos útiles». Así definió el farmacólogo escocés James W. BLACK, Premio Nobel de Medicina en 1988, las dos caras de los fármacos que se utilizan en el mundo de la Medicina. Los efectos tóxicos de los medicamentos se han observado desde siempre. Por ejemplo,

37 BOE núm. 262, de 01-XI-2007.

38 BOE núm. 179, de 27-VII-2013.

HIPÓCRATES (460 a.C.), médico de la Antigua Grecia y una de las figuras más destacadas de la historia de la Medicina, instruyó a sus estudiantes: «al administrar una sustancia a un paciente para curar un mal, lo importante es no hacer daño». Según PARACELSO (1493 - 1541), «todas las sustancias químicas pueden actuar como venenos».

Las primeras noticias de la era contemporánea sobre problemas de seguridad de medicamentos datan de finales del siglo XIX. Entre ellos podemos citar episodios de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo y los casos de ictericia en pacientes tratados con arsenicales. Entre los años 30 y 40, con la introducción terapéutica de las *sulfonamidas* y la *penicilina* se inició la «era de la terapéutica farmacológica»; desde entonces, ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos, ya se habían descrito casos de *agranulocitosis* producidos por medicamentos. Es en esta primera etapa donde ocurrió el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. En 1937 se comercializó en EE.UU una versión líquida, en forma de jarabe, de la *sulfanilamida*, medicamento que se venía utilizando en el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas. Se elaboró sin llevar a cabo ningún tipo de pruebas sobre su toxicidad, ocasionando más de 100 muertes por envenenamiento con *dietilenglicol*. La FDA se apoyó en el juicio de que el medicamento había sido etiquetado como un elixir, induciendo a pensar que el preparado contenía alcohol, cuando no era así. Este desastre precipitó la aprobación en 1938 de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, institucionalizándose en Estados Unidos el procedimiento de autorización de productos potencialmente inseguros. Desde entonces, los fabricantes tuvieron que empezar a cubrir solicitudes para los nuevos medicamentos, informar sobre los tests realizados para determinar su *seguridad*, indicar su composición y describir cómo habían sido elaborados³⁹. Sin embargo, el control de la *eficacia*; independientemente de la calidad de sus componentes y su no peligrosidad, a través de la realización de ensayos clínicos controlados, tardaría aún en imponerse. Es en este punto en el cual la catástrofe de la *Talidomida* supuso un punto de partida; sobre todo tuvo una influencia decisiva en las futuras acciones que se desplegaron en materia de farmacovigilancia. En efecto, el ulterior desastre terapéutico ocurre en Europa a comienzos de los sesenta cuando la llamada «revolución de los medicamentos» se encuentra en

pleno apogeo y la confianza en ellos y en las posibilidades del hombre para combatir las enfermedades parecen ilimitadas.

Sintetizada por los Laboratorios CIBA⁴⁰ en la década de los cincuenta, *Talidomida*⁴¹ cambiaría la vida de miles de personas. Este fármaco, introducido en Alemania en 1958, explotado por la compañía farmacéutica alemana CHEMIE GRÜNENTHAL y comercializado entre finales de la década de los cincuenta y principios de los sesenta, estaba indicado como somnífero y remedio para paliar las náuseas que las embarazadas sufrían durante el período de embarazo.

La comercialización internacional de este fármaco tuvo lugar en más de cuarenta países (España, Alemania, Inglaterra, Canadá, Australia, Escandinavia, etc.)⁴². En EE.UU, la compañía MERREL & Co se interesó por *Talidomida*, iniciando en 1959 los trámites para que fuese admitida por la FDA, basándose únicamente en los datos experimentales ofrecidos por CHEMIE GRÜNENTHAL –según los cuales el producto era muy atractivo y estaba dotado de una gran seguridad-, sin realizar los test necesarios que estipula este organismo. Por este motivo, la solicitud quedó en espera de datos para ser aceptada. Debido al transcurso de este período de tiempo -poco más de un año-, *Talidomida* afortunadamente nunca llegó a EE.UU, al menos de forma legal, ya que comenzaron a surgir las primeras publicaciones que atribuían a la acción de dicho fármaco una serie de patologías⁴³; sin embargo, hay constancia de que algunas muestras fueron repartidas en consultas médicas.

A comienzos de los años sesenta, se descubrió que nacían un número creciente de bebés que presentaban deformaciones congénitas (teratogénicas), esto es, malformaciones severas entre las madres que habían consumido este medicamento durante los tres primeros meses del embarazo. Es decir, el número de bebés nacidos con miembros desarrollados de forma incompleta (brazos, piernas, e incluso ausencia

40 «Gesellschaft für Chemische Industrie Basel», cuyo acrónimo es «CIBA»; Laboratorio farmacéutico fundado en 1859 en Basilea.

41 *Talidomida* es un derivado del ácido glutámico: químicamente es la *N-ftalimido glutarimida*, fórmula química: C₁₃H₁₀N₂O₄ Vid. FLOREZ BELEDO, Jesús. (Dir.): *Farmacología Humana*, Masson, 4ª edic., Barcelona, 2004, p. 427.

42 En Alemania se comercializó con el nombre de Contergan® y en Inglaterra con el nombre de Distaval®.

43 Vid. FERNÁNDEZ BRAÑA, Miguel y OO.AA.: «Talidomida: una visión nueva de un tóxico antiguo», *Anales RANF*, núm. 70, 2004, p. 888.

39 Vid. WEIMER, David Leo: «Safe and Available Drugs», en: POOLE, R. W.: *Instead of Regulation*, Lexington Books, Lexington MA, 1982, p. 244.

de los mismos) era estadísticamente mayor entre los hijos de madres tratadas con *Talidomida*. Ante esta dramática situación se llevaron a cabo diversas experimentaciones con animales, las cuales evidenciaron que el medicamento dañaba el crecimiento de los miembros en el embrión e interrumpía, por tanto, su normal desarrollo. La relación causa-efecto entre este medicamento y el incremento en la frecuencia de malformaciones neonatales de las extremidades se detectó primero en Australia y unos meses después en Alemania.

En 1961 el medicamento se retiró del mercado mundial⁴⁴, ya que fue responsable de una catástrofe sin precedentes. Aproximadamente, 10.000 niños nacieron con malformaciones, siendo el defecto más frecuente el de la focomelia⁴⁵, aunque también se detectaron otras malformaciones graves que incluían la sordera, parestesias faciales, y malformaciones de cabeza, y defectos vaginales y uterinos⁴⁶, entre otras patologías: ningún medicamento había alcanzado hasta el momento tan triste notoriedad como la *Talidomida*.

Este suceso tuvo una difusión muy amplia y una gran repercusión social y mediática, lo que, además de conducir a una definitiva retirada del fármaco en todos los países, ha llevado posteriormente a la adopción de medidas por parte de los Estados con la finalidad de reconocer y apoyar a las víctimas, mediante el establecimiento de esquemas solidarios de ayuda a las personas afectadas⁴⁷. Efectivamente, la catástrofe dio la vuelta al mundo y trajo consigo un cambio

44 En España, *Talidomida* se vendió entre 1958 y 1961, aunque en España siguió comercializándose oficialmente hasta 1963, según noticia publicada en EL PAÍS, edición de 31-VII-2010.

45 Se entiende por «focomelia» aquella patología caracterizada por la ausencia de la parte proximal de una o varias extremidades, de modo que las manos o los pies quedan unidos al tronco por un hueso pequeño de forma irregular. Vid. DORLAND: *Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina*, (Traducción y revisión por AA.VV.), Elsevier, Madrid, 2005, p. 792.

46 En este sentido, vid. GONZÁLEZ INFANTE, Elena: *Desarrollo químico y galénico de la Talidomida como medicamento huérfano*, Tesis Doctoral, UCM, Madrid, 2001, p. 3.

47 El proceso judicial contra la compañía GRÜNENTHAL duró más de 10 años y finalizó en 1974. Los tribunales alemanes desestimaron la causa penal y la empresa sólo tuvo que responder civilmente ante los perjudicados. La compañía GRÜNENTHAL se declaró insolvente y pagó únicamente 100 millones de marcos, a los que se añadieron 150 millones aportados por el Estado alemán que indemnizaron a un total de 2.866 víctimas. Los afectados de Suecia, Japón, Canadá y Reino Unido fueron indemnizados por sus propios Estados. En España se aprobó en 2010 la normativa que reconoce ayudas económicas para las víctimas.

trascendental, marcando un punto de inflexión en lo referente a normativa farmacéutica. En concreto, la principal reacción a semejante tragedia fue la adopción de medidas consistentes en la aprobación en todos los países desarrollados de una serie de leyes que comenzaron a exigir a los medicamentos seguridad y eficacia demostrada mediante ensayos clínicos controlados. Dicho con otras palabras, se produjo un endurecimiento de las pruebas que debían superar los medicamentos antes de ser comercializados; al igual que comenzaron a surgir autoridades reguladoras en materia de medicamentos. De esta manera, *Talidomida* constituye el punto de partida del concepto actual de «seguridad» en la aplicación de los fármacos y de la obligada necesidad de la Farmacovigilancia; aspectos de suma trascendencia que trataremos específicamente más adelante.

Desde estos trágicos sucesos, hemos asistido al desarrollo de nuevos métodos para evaluar los riesgos de los medicamentos. A lo largo de esta historia, el estudio y la gestión de este aspecto inevitable de la terapéutica han implicado una compleja interacción entre la práctica clínica, la farmacología, la epidemiología y la política. Un mayor acceso a los datos y la aplicación de las nuevas tecnologías de la información y de métodos epidemiológicos sofisticados ofrecen herramientas valiosas para establecer la relación beneficio-riesgo de los fármacos para el bien de los pacientes⁴⁸. El evento histórico ocurrido con la *Talidomida* estimuló el desarrollo de sistemas de reportes espontáneos de farmacovigilancia y la legislación en Europa (Dir. 65/65/CEE), así como el sistema de la «Tarjeta Amarilla» (*Yellow Card*, en atención al color del formulario). En el Reino Unido tuvo lugar en 1964 y su legislación para regular los medicamentos (Acta Médica, 1968). La catástrofe de la *Talidomida*, como ha quedado acuñado este trágico episodio para la historia, tuvo consecuencias positivas: 1) Los gobiernos empezaron a exigir a las Compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad en animales más exhaustivas; 2) Los ensayos clínicos controlados se propugnaron como herramienta básica para que los nuevos medicamentos demostraran eficacia y seguridad; 3) Se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy se conoce como farmacovigilancia.

La preocupación por estas cuestiones cristalizaron a nivel internacional y las reacciones no se

48 En un artículo de perspectiva, Jerry AVORN reflexiona sobre cómo la evaluación de los riesgos de los fármacos se ha convertido en mucho más sofisticada en los últimos dos siglos. Vid. AVORN, Jerry: «Two Centuries of Assessing Drug Risks», *NEJM*, 2012; 367:pp. 193-197.

hicieron esperar. El impulso de la OMS ha sido decisivo a la hora de propugnar la necesidad de actuar de forma ágil en todo lo referente a las reacciones adversas a los medicamentos. Tan es así que en 1968, la OMS creó un Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, actualmente localizado en Uppsala (Suecia), tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos. El objetivo era desarrollar un sistema de ámbito internacional encaminado a detectar posibles efectos adversos de los medicamentos. A este precedente siguió, décadas después, la creación en 1990 por las autoridades de EE.UU, la UE y Japón junto con representantes de la industria farmacéutica, de la *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*⁴⁹. La finalidad era armonizar los requisitos técnicos exigidos (procedimientos, sistemas informáticos, terminología médica, etc.) en cada ordenamiento para autorizar y vigilar los medicamentos, para poder mejorar su calidad, seguridad, eficacia, así como su coste.

2.4. Concepto, finalidad y justificación de la farmacovigilancia.

Esta actividad denominada *farmacovigilancia* puede definirse como «una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados»⁵⁰. Todo ello en un marco de responsabilidad compartida para llevar a cabo la necesaria evaluación permanente de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos, entre las Autoridades sanitarias reguladoras de medicamentos y los laboratorios farmacéuticos, que investigan y desarrollan estas herramientas terapéuticas. En sentido similar, el art. 53.1 LGURM establece que la farmacovigilancia es «la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos».

Desde esta perspectiva, la farmacovigilancia, en tanto que actividad que permite realizar un

*seguimiento*⁵¹, se configura como un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces. Con esta actividad, lo que se pretende es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos. Esto posibilita adoptar las medidas oportunas y, de este modo, asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas. Los objetivos de la farmacovigilancia son básicamente cuatro: 1. Identificar los efectos indeseados anteriormente no descritos o desconocidos; 2. Cuantificar el riesgo; 3. Proponer medidas de salud pública para reducir la incidencia; y, 4. Informar a los prescriptores, otros profesionales sanitarios, las autoridades sanitarias y el público. El objetivo final de la farmacovigilancia será la *prevención de riesgos*; esto es, conocer mejor los medicamentos para un uso seguro de los mismos⁵².

Profundizando un poco más, podemos preguntarnos: ¿por qué farmacovigilancia? Para responder esta cuestión debemos partir de varias premisas. Antes de ser comercializado, un medicamento debe ser evaluado en estudios pre-clínicos en modelos de experimentación *in vitro* e *in vivo* para posteriormente verificar, de acuerdo con los resultados de éstos, el comportamiento de la nueva molécula en términos de seguridad y eficacia en seres humanos (investigación clínica). Se trata de un proceso que suele durar varios años, incluso más de una década y es bastante costoso en términos económicos, tal como ya hemos apuntado anteriormente. Considerando que un medicamento podría llegar a ser utilizado por miles e incluso millones de pacientes a nivel mundial, por períodos de tiempo que podrían ser de años o incluso décadas, los estudios clínicos necesariamente

51 El profesor DOMÉNECH explica perfectamente la naturaleza jurídica de la farmacovigilancia, al señalar que «es una especie del género seguimiento; término con el que designa el conjunto de actividades dirigidas a observar, evaluar e informar sobre el acierto de una regulación jurídica a fin de mantenerla, modificarla o derogarla y/o establecer, mantener, retirar o modificar las medidas dictadas en su aplicación». Vid. DOMÉNECH PASCUAL, Gabriel: *Régimen jurídico de la...*, cit., p. 26 y ss.; y del mismo autor: «El seguimiento de normas y actos jurídicos», *RAP*, núm. 167, p. 97 y ss.

52 Recordando las palabras de nuestro Premio Nobel de 1906, Dr. Santiago RAMÓN Y CAJAL (1852 - 1934): «lo peor no es cometer un error, sino tratar de justificarlo, en vez de aprovecharlo como aviso providencial de nuestra ligereza o ignorancia» (cit. en FRANCO CRESPO, Antonio: *Cien Mases. Su palabra*, Ed. Elaleph, 2010, p. 195). Cuanto mayor sea el uso seguro de los medicamentos, mayor será la seguridad del paciente.

49 La ICH se presenta en la siguiente dirección web de Internet: <http://www.ich.org/>

50 AA.VV.: «Análisis y gestión de riesgos en farmacovigilancia. Organización de la farmacovigilancia en España», en: GARCÍA GARCÍA, Antonio (Dir.): *El Ensayo Clínico en España*, Farmaindustria, Madrid, 2001, pp. 191-226.

son limitados para detectar los efectos adversos que ocurren con una frecuencia de presentación muy baja que requieran de una exposición prolongada para que puedan ocurrir, o que tengan un tiempo de latencia relativamente largo entre la exposición al medicamento y la generación del efecto adverso sin que se requiera de la exposición continuada a la sustancia en cuestión (este último sería el caso de la Talidomida).

A partir de esto se entiende por qué la farmacovigilancia es particularmente importante para medicamentos nuevos o recientemente comercializados. Esto no quiere decir que no haya que realizar farmacovigilancia respecto de los productos que llevan varios años en el mercado, pues aún así es posible que no se conozcan todos los efectos desfavorables relacionados con el uso de esos medicamentos. Es decir, la farmacovigilancia es importante para todos los medicamentos, independientemente de su tiempo de comercialización. Por otra parte, merece la pena destacar que la implantación de programas de farmacovigilancia favorece un mejor uso de los medicamentos, en el sentido de que la detección de reacciones adversas permite en algunos casos evaluar las prácticas de prescripción, dispensación y administración de medicamentos y ofrecen oportunidades de mejora en los diferentes puntos del ciclo de vida del medicamento.

2.5. Organización administrativa: el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Con el fin de prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente, y mejorar así la salud pública, es fundamental contar con mecanismos que evalúen y controlen el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia.

El Sistema de Farmacovigilancia para la identificación de los problemas de seguridad de los medicamentos no tendría sentido sin un sistema de intervención administrativa sanitaria eficaz en cuanto se detecta un problema real de inseguridad en el mercado. El alcance de esta actuación repercute directamente en la industria farmacéutica titular del medicamento y sus consecuencias están en directa relación con la gravedad del problema. Como de inmediato se verá, desde el año 1984 en que dan comienzo de manera organizada y sistemática las tareas de farmacovigilancia en España, se ha conseguido articular una red que abarca todas las comunidades autónomas y se ha

desarrollado además una normativa legal en materia de farmacovigilancia y de seguridad de medicamentos. Esta red conforma lo que hoy se conoce como Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (en adelante, SEFV-H), y ha demostrado durante estos años una gran capacidad para detectar problemas de seguridad relevantes asociados al uso de los medicamentos. Sin duda ésta ha sido la base para la adopción de numerosas e importantes medidas reguladoras al respecto. Seguidamente, ilustraremos de forma breve sobre esta evolución que ha experimentado este Sistema desde su creación.

2.5.1. Antecedentes.

En España, la Orden de 12 de noviembre de 1973, del entonces Ministerio de la Gobernación⁵³, es la norma en la que se recogen los primeros intentos de organizar una farmacovigilancia en nuestro país. Esta Orden suponía en aquel momento una colaboración del médico general o del especialista para detectar primordialmente las reacciones adversas de los medicamentos, especialmente de los nuevos e instaba a los médicos en ejercicio, a los laboratorios farmacéuticos, así como a una serie de instituciones sanitarias, a la declaración o comunicación, caso por caso, de las reacciones adversas observadas. Estas comunicaciones debían ser enviadas al Centro Nacional de Farmacobiología, donde se centralizarían y estudiarían para establecer la relación de causalidad real de la reacción adversa observada con el medicamento. Este Centro, en 1972 -ya un año antes de la aprobación de la citada Orden- había comenzado a organizar un amplio fichero bibliográfico que fue ampliándose progresivamente.

Pero en realidad, el éxito de estas medidas fue escaso. El número de declaraciones recibidas fue muy exiguo y no permitió organizar un banco de datos eficiente. Por ello, el Ministerio de Sanidad, a través de la Dirección General de Farmacia y del Centro Nacional de Farmacobiología decidió organizar un nuevo plan de farmacovigilancia mucho más ambicioso que el anterior, que contemplase la farmacovigilancia desde una perspectiva más amplia.

La Dirección General de Sanidad de entonces se transformó en 1977 en el Ministerio de Sanidad y Consumo. También el Centro Nacional de Farmacobiología (CNF) se transformó: en 1999 inició sus actividades la Agencia Española del Medicamento,

53 BOE núm. 287, de 30-XI-1973.

creada a partir del CNF (que desapareció así después de más de 70 años de actividad) y a partir de las Subdirecciones Generales de Evaluación y la de Control de la DGFPS⁵⁴.

2.5.2. Creación del SEFV-H: 1984-1999.

Desde el primer paso dado en materia de farmacovigilancia en España, en 1973, con la publicación de la citada Orden, deben transcurrir poco más de diez años para que se inicien los pasos de un sistema descentralizado, en línea con la estructura administrativa que adquiere España desde la Constitución de 1978. En 1982, el Servicio de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona, con financiación pública, puso en marcha una experiencia piloto basada en la notificación voluntaria por tarjeta amarilla. A propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo, en 1983, la División de Farmacología Clínica se designó como centro de referencia español en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS⁵⁵.

Un año después, en 1984, la DGFPS, con el asesoramiento de la OMS⁵⁶, realizó diversas actuaciones para establecer las bases de lo que hoy se conoce como Sistema Español de Farmacovigilancia. A fin de poner en funcionamiento el sistema, se optó por un modelo descentralizado que entonces comenzó a extenderse hacia el resto de comunidades autónomas en las que fueron creándose centros regionales de farmacovigilancia. En 1985 se creó la Comisión Nacional de Farmacovigilancia como máximo órgano consultivo del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de efectos adversos o tóxicos de los medicamentos⁵⁷. Entre las funciones de esta Comisión figuraba la de aconsejar al Ministerio sobre la adopción

de medidas para evitar o reducir los riesgos que comporta el uso de los medicamentos por la población. En 1997, esta Comisión pasó a denominarse Comité de Seguridad de Medicamentos.

La LGS, aprobada en 1986, estableció en su art. 95.5 que todas las personas cualificadas que presten servicios en los servicios sanitarios y de investigación y de desarrollo tecnológico público, tienen derecho de participar y el deber de colaborar en la evaluación y el control de los medicamentos y productos sanitarios. Debemos destacar también el art. 99, en el cual ya se expresaba la obligación de los fabricantes, importadores y profesionales sanitarios de comunicar a la autoridad sanitaria todas las reacciones adversas graves de que tengan conocimiento.

El programa en materia de farmacovigilancia se sometió a la consideración del entonces recién creado Consejo Interterritorial del SNS, órgano encargado de la coordinación de la Sanidad Nacional y formado por representantes de las 17 consejerías de salud autonómicas. Posteriormente, se aprobó la Ley 25/1990, del Medicamento (LM), que dedicaba el Capítulo VI del Título II a la Farmacovigilancia; lo integraban dos preceptos; el 57, relativo a la obligación de declarar, y el 58, destinado al SEFV. Desde esta última norma, se contemplaba la farmacovigilancia como una actividad multidisciplinaria. Tres años después, el RD 767/1993 desarrolló la LM, incorporando a Derecho español la normativa europea. Este reglamento se vio afectado dos años más tarde por el RD 2000/1995, debido a la aprobación del R. 2309/1993, en el cual se establecía un sistema para mejorar la cooperación y el intercambio de información entre los Estados miembros en relación con el control de los medicamentos y, en particular, con el control de sus reacciones adversas en condiciones normales de uso por medio de los sistemas nacionales de farmacovigilancia. Al crearse la Agencia Española del Medicamento y al aprobarse posteriormente su Estatuto, se le asignaron funciones de planificación, coordinación, evaluación y desarrollo del SEFV-H.

En cuanto al funcionamiento del Sistema, desde 1984 se fueron incorporando sucesivamente los CAFV. En 1990 se incorporó el centro coordinador, entonces en el Instituto de Salud Carlos III; y asumió la responsabilidad de la coordinación de los trabajos con los centros y de la administración de la nueva base de datos, FEDRA. Ésta se puso en marcha a finales de 1991, reuniendo toda la información acumulada desde 1982. Así mismo, el centro coordinador

54 Vid. MADURGA SANZ, Mariano: «La futura Agencia del Medicamento», *Ciencia Pharm.*, 1998; 8 (4): pp. 193-196.

55 Vid. AA.VV.: «Ocho años del programa de notificación espontánea en España: una perspectiva». En: DE ABAJO IGLESIAS, Francisco Javier; MADURGA SANZ, Mariano; OLALLA MARAÑÓN, José Félix y PALOP BAIXAUILI, Ramón: *La Farmacovigilancia en España*, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, 1992, pp. 35-44.

56 La decisión de crear un sistema colaborativo entre las administraciones sanitarias se toma a la vista del informe técnico elaborado por la Dra. M. INGA LUNDE, de la Oficina Regional para Europa de la OMS, una vez valorados los antecedentes y los diversos agentes que existían en ese momento en España.

57 Vid. Orden Ministerial de 25 de junio de 1985, por la que se crea la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (BOE núm. 165, de 11-VII-1985). Esta Orden fue posteriormente modificada en alguno de sus artículos por la Orden de 8 de enero de 1987 y por la Orden de 16 de noviembre de 1987.

inició los trabajos de evaluación, codificación y carga en FEDRA de los casos de sospechas de reacciones adversas que la industria farmacéutica empezó a enviar al SEFV-H. Pero no es hasta enero de 1995 cuando se hace obligatoria esta actividad, que se había iniciado en 1991, con las recomendaciones de la DGFP, que se plasmaron en la Circular núm. 39/91. De forma paulatina se fue extendiendo la actividad del SEFV-H mediante la creación de centros en cada una de las comunidades autónomas. En 1999 se concluyó el desarrollo del SEFV-H con la implantación de los Centros de Asturias y de las Islas Baleares. Es el momento en el que la Agencia Española del Medicamento inició sus actividades, coordinando el SEFV-H a través de su División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Subdirección General de Seguridad de Medicamentos⁵⁸.

2.5.3. Desarrollo del SEFV-H desde el año 2000 hasta su configuración actual.

En el año 2002 se dio un paso importante en esta materia con la aprobación del RD 711/2002, que desarrolló el Capítulo VI de la LM, e incorporó a Derecho español la Dir. 2000/83/CEE que establece la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano en la UE coordinado por la *European Medicines Agency* (en adelante, EMA). Esta norma sentó las bases de un sistema de farmacovigilancia en España renovado. Junto a los aspectos relacionados con la farmacovigilancia, también se ocupó de regular los procedimientos de cambios, revocación y suspensión por motivos de seguridad de los medicamentos que se describían en los RD 767/1993 y 2000/1995.

Con la aprobación de la LGURM se actualizó el marco normativo, y se establecieron las garantías de seguimiento de la relación beneficio-riesgo en los medicamentos, regulando, por tanto, el SEFV-H y la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano. Un año después, con el RD 1344/2007 se adaptó al progreso técnico la regulación hasta aquél momento vigente. Se introducían así una serie de novedades que eran consecuencia de las modificaciones resultantes de la armonización internacional de las definiciones, de la terminología y del desarrollo tecnológico, que obligaba a los sistemas de farmacovigilancia en la UE a adaptarse permanentemente al progreso científico y técnico. Este RD introdujo numerosas novedades en el funcionamiento del sistema, tales

como la posibilidad de notificar las reacciones adversas a través de medios electrónicos, una mayor frecuencia en la presentación de los informes periódicos de seguridad, o la obligación de identificar aquellos medicamentos que incorporan nuevos principios activos (incluyendo aquellos que incorporen principios activos que se han comercializado por primera vez en los últimos cinco años) mediante un pictograma de presencia obligatoria en todos los catálogos y materiales promocionales del medicamento, con la única excepción de la publicidad de recuerdo. Uno de los aspectos más interesantes de esta norma reglamentaria, no obstante, fue que impuso al laboratorio titular un papel más activo en la gestión de los riesgos que podía conllevar el uso de sus medicamentos. Se introdujo así, por primera vez, el concepto de «plan de gestión de riesgos»⁵⁹ mediante el cual el titular debe planificar las actividades de farmacovigilancia al objeto de anticiparse a posibles problemas de seguridad del medicamento.

Desde el año 2000 hasta la actualidad se han ido incrementado las actividades del SEFV-H, en particular las relativas al programa de notificación de sospechas de reacciones adversas: se ha producido un aumento del número de notificaciones recibidas, evaluadas y cargadas en FEDRA, tanto como reflejo de la mayor actividad de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, como de la mayor participación de los laboratorios farmacéuticos, regida por las nuevas normas europeas.

2.6. Proyección de futuro: el camino hacia la consolidación de una «farmacovigilancia proactiva».

A pesar de los importantes y continuos avances experimentados en materia de farmacovigilancia, ésta sigue siendo una disciplina objeto de estudio y mejora. En el ámbito de la seguridad y calidad de los medicamentos resulta relevante, como cuestión de futuro, la evolución que puedan experimentar los sistemas de farmacovigilancia. Por una parte, a nivel comunitario, se está caminando hacia una verdadera red europea de farmacovigilancia en la que se apunta a un funcionamiento integrado de todas las autoridades

⁵⁹ El art. 2.21 del vigente RD 577/2013 define *Plan de gestión de riesgos* como aquella «descripción detallada del sistema de gestión de riesgos», entendiéndose que *Sistema de gestión de riesgos*, es, según el art. 2.20, aquél «conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia dirigidas a determinar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relativos a un medicamento, incluida la evaluación de la efectividad de dichas actividades e intervenciones». Se puede comprobar que el nuevo Real Decreto ofrece conceptos mucho más simplificados que los que recogía el ya derogado RD 1344/2007.

⁵⁸ Vid. ALVAREZ FRAILE, Carmen y TORRENT FARNEL, Josep: «La Agencia Española del Medicamento», *El Farmacéutico*, núm. 232, 1999, pp. 122-127.

responsables a nivel europeo. Las últimas modificaciones legislativas operadas tienen la vocación de reforzar y racionalizar el sistema comunitario de farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, definiendo claramente las funciones y responsabilidades de las partes implicadas, creando un nuevo comité científico consultivo responsable de la farmacovigilancia en el seno de la EMEA⁶⁰, reforzando la transparencia y la comunicación de la seguridad de los medicamentos (portal web europeo, informes periódicos y otras evaluaciones), racionalización de la planificación prospectiva de la gestión del riesgo, y simplificación del procedimiento de notificación de los efectos adversos y aclaración de la base jurídica relativa a la notificación de cualquier sospecha de reacción adversa.

Esta eventual transformación orgánica de las redes de farmacovigilancia a nivel europeo probablemente vaya acompañada de un cambio sustantivo con la mejora de las técnicas aplicadas para garantizar la plena seguridad de los medicamentos. Casos como las reacciones adversas a la vacuna del papiloma (que han puesto de relieve para el gran público la importancia de su funcionamiento), o el seguimiento de las vacunas de la gripe A (que condujo a la aprobación de un Plan específico de vacunas pandémicas), ponen en evidencia la importancia de este tipo de herramientas que, a pesar de contar con una regulación suficientemente actualizada en el RD 577/2013, sin duda será objeto de modificaciones para introducir mejoras que perfeccionen el Sistema de Farmacovigilancia. En esta evolución de la farmacovigilancia, además del progresivo incremento de la seguridad de los medicamentos, probablemente se potenciarán en el futuro otros fines como la contribución a la investigación sobre la seguridad y la efectividad de los medicamentos, como ya anunció el Objetivo 3 del Plan Estratégico General 2009 - 2012 de la AEMPS⁶¹.

Podemos afirmar sin ambages que hemos pasado de una *farmacovigilancia reactiva*, que consiste en detectar los problemas de seguridad provocados por los medicamentos, a una *farmacovigilancia proactiva*, que pretende anticiparse a estos problemas y así evitarlos. Este nuevo modelo pretende incrementar la eficiencia del sistema de farmacovigilancia, mejorar la comunicación y la transparencia en las decisiones relacionadas con la seguridad de los medicamentos,

fomentar la participación ciudadana, así como reforzar las obligaciones de la industria farmacéutica. No obstante, el ejercicio de esta farmacovigilancia proactiva, que se desenvuelve en un escenario de gran dinamismo, necesita consolidarse.

Es necesaria, pues, la evolución de la farmacovigilancia hacia una disciplina científica, contribuyendo así a la necesaria innovación en este campo. La farmacovigilancia del mañana debe ser capaz de identificar las nuevas señales de seguridad sin retrasos. Si se tiene éxito aquí, la confianza del paciente en materia de medicamentos se restablecerá. Además, los métodos de farmacovigilancia también deben ser capaces de describir qué pacientes están en riesgo y desarrollar una solución alternativa para limitar el curso de las reacciones adversas. Una forma de hacerlo sería involucrar todavía más aún, si cabe, a los pacientes como fuente de información. Este enfoque sería coherente con la creciente participación de los pacientes en la seguridad de los medicamentos.

3. EL RÉGIMEN JURÍDICO DE LA FARMACOVIGILANCIA.

3.1. Los medicamentos en la sociedad del riesgo.

3.1.1. La distinción entre «riesgo» y «peligro».

Actualmente asistimos a cambios acelerados en los países de nuestro entorno y en el nuestro propio. Son consecuencia de fenómenos que hacen pensar que nos encontramos ante un cambio de época. La Edad Contemporánea y el mundo surgido de las dos Guerras Mundiales con sus inestables equilibrios, sus bloques monolíticos y sus divisiones ideológicas, han cedido el paso a una nueva situación. Uno de los factores más relevantes del cambio ha sido el desarrollo tecnológico, que ha revolucionado nuestra forma de vida en aspectos fundamentales como el trabajo, el descanso, la comunicación, la información, los transportes, la Medicina...etc. Las sociedades más tecnológicas son más globales, pero también más *miedosas*. La tecnología facilita la vida de quienes tienen acceso a ella pero, a la vez, multiplica los riesgos y los miedos inherentes. La percepción de los riesgos se hace más patente.

En 1986, el mismo año en que tuvo lugar el accidente de Chernobyl, Ulrich BECK publicó un libro

⁶⁰ Se ha creado un nuevo Comité de Farmacovigilancia en la EMEA, constituido como Comité asesor para la evaluación de riesgos.

⁶¹ Texto completo disponible en la página web oficial de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/>

con el sugestivo título de *La sociedad del riesgo*⁶². Una de sus mayores contribuciones pudiera ser la distinción entre *riesgo* y *peligro*. BECK argumenta que el peligro está causado por las fuerzas de la naturaleza: epidemias, hambrunas, sequías, inundaciones, terremotos, etc. Para controlar y dominar estos peligros, el individuo ha utilizado la ciencia y la tecnología, generando así riesgos, es decir, daños potenciales creados por las decisiones y la actividad humana⁶³. Ahora bien, los riesgos que genera el desarrollo técnico han ido perdiendo su tradicional justificación en la superación de peligros. La sociedad es cada vez más consciente de que determinados daños podrían evitarse no desarrollando la técnica que causó el daño o retardándola hasta que sus riesgos resulten conocidos. Las pautas a seguir ante la presencia del riesgo tecnológico son variadas y discutibles. La distinción entre *riesgo* y *peligro*, aunque también discutible, puede ser útil y ha sido seguida por algunos autores⁶⁴. En cualquier caso, consideramos que la creciente sensibilidad ante el riesgo que el libro de BECK manifiesta y, en cierta forma anticipa, es algo ya insoslayable.

La percepción del riesgo de origen antropocéntrico, asociado de alguna forma a la tecnología, está fuertemente extendida en las sociedades desarrolladas. Las tecnologías no son inocuas, eliminan peligros naturales pero generan probabilidades de daño, «sus propios riesgos»⁶⁵. En la sociedad del riesgo, no existe el riesgo cero, a la vez que toda decisión sobre la gestión de riesgos abre también posibilidades o certezas de daños efectivos. El riesgo, desde la perspectiva de la búsqueda de una adecuada estrategia de racionalización de las posibilidades de daño, hace décadas que es objeto de estudio por diversos

62 Vid. BECK, Ulrich: *La sociedad del riesgo*, Ed. Paidós Ibérica, Barcelona, 1998.

63 Como señala BECK, «el desarrollo de la industria y la tecnología nos ha conducido hacia la *sociedad del riesgo*, los riesgos ambientales, riesgos para la salud, los riesgos que amenazan al propio planeta, derivados del desarrollo industrial y tecnológico son riesgos con los cuales las modernas sociedades han de convivir». Vid. BECK, Ulrich: *La sociedad...*, cit., p. 30.

64 Entre otros, siguen esa distinción entre riesgo y peligro José ESTEVE PARDO, en sus trabajos: *Técnica, Riesgo...*, cit.; «De la policía administrativa a la gestión del riesgo», *REDA*, núm. 119, 2003; y, «Ciencia y Derecho ante los riesgos para la salud. Evaluación, decisión y gestión», *DA*, núm. 265-266, 2003. También, BERBEROFF AYUDA, Dimitri.: «Incertidumbre científica y riesgo: cinco ideas fuerza a propósito del principio de precaución», en AA.VV.: *El principio de precaución y su proyección en el Derecho administrativo español*, CGPJ, Madrid, 2005, p. 31.

65 Así, ESTEVE PARDO, José: «Ciencia y Derecho ante...», cit., p. 138.

profesionales (teóricos de empresa, matemáticos, ingenieros, economistas, compañías de seguros... etc.). Al mismo tiempo, es objeto de regulación jurídica, en ocasiones, altamente específica. Esta regulación se enfrenta a cuestiones clave de no fácil respuesta: ¿qué riesgos quiere la sociedad eliminar? ¿qué riesgos está preparada para soportar? ¿debe el Derecho centrarse en los daños causados por riesgos, o debe regular el riesgo independientemente de la generación de daños? ¿debe el legislador regular los riesgos conocidos, o también los riesgos desconocidos deben ser considerados?

De esta manera, la relación entre Ciencia y Derecho ante la sociedad del riesgo no resulta pacífica. Antes bien, al contrario; resulta problemática, ya que en una sociedad tan compleja y tecnificada como en la que vivimos hoy día, los poderes públicos deben tomar muchas decisiones en entornos de incertidumbre científica. No en pocas ocasiones los efectos nocivos o perjudiciales derivados de algunos productos y actividades únicamente pueden conocerse con certeza -en el mejor de los casos- una vez que los daños ya se han materializado. Esto plantea, a su vez, el problema de la exigencia de responsabilidad civil o penal por daños, así como la aplicación de un régimen administrativo sancionador, o incluso un régimen de responsabilidad patrimonial de la Administración cuando corresponda. Por ello se ha articulado en nuestro Derecho un complejo entramado normativo que regula los diferentes niveles de responsabilidad, y que permite a los pacientes-consumidores accionar contra los distintos agentes que intervienen en el ciclo de vida del medicamento (el laboratorio fabricante del medicamento, la Administración que lo autoriza y lo controla desde su puesta en circulación, el médico que lo prescribe y el farmacéutico que lo dispensa)⁶⁶.

Sin duda alguna, son muchas y muy complejas las cuestiones que se suscitan en este ámbito. En las líneas que siguen, nos proponemos examinar un sector concreto de la regulación, como es el de los medicamentos, en tanto que se trata de productos que representan un *riesgo*.

3.1.2. Los riesgos asociados a los medicamentos: ¿crisis de la seguridad y desplome de la confianza?

Al abordar esta cuestión, nos encontramos, por

66 Por tanto, el paciente-consumidor dispone de un amplio abanico de opciones y de mecanismos encaminados a lograr un posible resarcimiento por los daños ilegítimos derivados del uso o consumo de un medicamento.

un lado, con la problemática de los riesgos que comportan el uso, consumo y abuso⁶⁷ de los medicamentos; y, por otro, la percepción real de esos riesgos por parte de los pacientes-consumidores. En lo que se refiere a los riesgos de los medicamentos, hay que señalar que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un importante y persistente problema de salud pública tanto en términos de morbi-mortalidad como de costes⁶⁸. En un estudio realizado en EE.UU se estimó que más de 100.000 personas mueren cada año a consecuencia de las RAM y que más de dos millones sufren importantes efectos secundarios, situándose entre la cuarta y la sexta causa de muerte en EE.UU⁶⁹, después de los ataques al corazón, cáncer de pulmón y accidente cerebrovascular, y por delante de la EPOC, la diabetes y los accidentes de tráfico. Un estudio realizado en el Reino Unido mostró que una de cada dieciséis admisiones hospitalarias está causada por RAM⁷⁰. «En España 5.9% de los ingresos son debidos a RAM. Afectan principalmente a las personas de edad avanzada que son más susceptibles de padecer los efectos indeseados que los jóvenes, que son precisamente las más polimedica-das y que, irónicamente, son las menos estudiadas en ensayos clínicos controlados. Por tanto, las mal llamadas *evidencias* se obtienen en pacientes que no son representativos de los futuros usuarios de los medicamentos»⁷¹.

Por otro lado, si bien el paciente del siglo XXI se encuentra más documentado e informado respecto de los temas de salud y los medicamentos que en épocas anteriores, existen pacientes que no son

verdaderamente conscientes de la realidad los riesgos que entraña el uso, consumo y abuso de los medicamentos, lo que no deja de ser un grave problema que las autoridades sanitarias deberán afrontar insistiendo en la necesidad de hacer un uso racional de los medicamentos. Junto a ello, en los últimos años, el ciudadano europeo ha sido espectador de excepción de diferentes acontecimientos relacionados con la seguridad de los medicamentos. Esto ha supuesto una mayor sensibilización social frente a los riesgos que pueden perjudicar la salud humana. Generalmente, el conocimiento de los nuevos riesgos de los medicamentos se difunden entre la población a través de los medios de comunicación, que se hacen eco de trágicos sucesos acaecidos –incluidos fallecimientos–, de retiradas inminentes de determinados medicamentos o de la suspensión de su comercialización debido a problemas relacionados con su uso o consumo⁷².

Nos referiremos a dos paradigmáticos episodios que han sido el resultado de una compleja interacción entre aspectos científicos, reguladores y mediáticos. En primer lugar, el de la *cerivastatina*, comercializada con el nombre de Lipobay®. Se trata de un medicamento que pertenece al grupo terapéutico de las estatinas. Se utilizaba para disminuir los niveles de colesterol en sangre y prevenir la aparición de enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio. A partir de la notificación al Centro de Farmacovigilancia de Andalucía de un caso de rhabdomiólisis, posiblemente asociada a *cerivastatina*, surgió una sospecha, lo que motivó que se revisaran las notificaciones existentes en la base de datos del SEFV-H. Inicialmente, se detectaron 34 casos de rhabdomiólisis asociados al fármaco, que finalmente ascendieron a 82 casos, seis de los cuales fueron mortales. A partir de la evaluación de este problema de seguridad por parte del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y del grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA, se tomaron las medidas informativas y reguladoras que llevaron a la retirada de la *cerivastatina*. Finalmente, el 8 de agosto, probablemente por sugerencia de la FDA norteamericana, BAYER retiró la *cerivastatina* del mercado en todo el mundo. Lo más llamativo de todo este proceso es que, según la información que se pudo obtener a partir de los trabajos publicados y de datos de

67 Según el art. 2 i) del ya derogado RD 1344/2007, se entiende por *abuso de un medicamento* el «uso excesivo y voluntario, persistente o esporádico, que puede ser causa de efectos nocivos físicos o psicológicos». Sin embargo, tal definición ha sido excluida en el vigente RD 577/2013.

68 En este sentido, vid. CHYKA, Peter: «How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the United States?», *Am. J. Med.*, 2000; 109: pp. 122-130. Vid., asimismo, BATES, David: «Costs of drug-related morbidity and mortality: enormous and growing rapidly», *J. Am. Pharm. Assoc.* 2001; 41: pp. 156-57.

69 Vid. LAZAROU, Jason; POMERANZ, Bruce; COREY, Paul: «Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies», *JAMA*, 1998; 279: pp. 1200-5.

70 Vid. AA.VV. «Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients». *BMJ*, 2004; 329: pp. 15-19.

71 Así se pronuncia Adolfo FIGUEIRAS GUZMÁN, en su Discurso titulado: *Nueva era en la seguridad del medicamento. Un reto para la salud pública*, con motivo de su ingreso como Académico Correspondiente en la Academia de Farmacia de Galicia (Santiago de Compostela) y publicado por la Ed. Taktika Comunicación, S.L., Vigo, 2009.

72 No hay más que hacer una búsqueda al azar por la prensa para constatar esta realidad. Por citar algunos titulares: «Bayer retira del mercado mundial el fármaco contra el colesterol Lipobay, que habría producido varias muertes», ABC, 08-VIII-2001; y más recientes: «La Agencia Europea del Medicamento suspende el uso del antidiabético Avandia», EL MUNDO, 27-IX-2010; «Estados Unidos retira un fármaco para el cáncer de mama», ABC, 21-XI-2011.

documentos internos del fabricante de *cerivastatina*, la empresa ya disponía de datos de los riesgos de rabdomiólisis tan solo 4 meses después de la puesta en marcha de *cerivastatina*. Sin embargo, la contraindicación no se añadió al prospecto hasta pasados más de 18 meses; ni tampoco se publicaron ni difundieron los resultados de los análisis de las notificaciones de RAM del sistema de farmacovigilancia de la FDA⁷³.

En segundo lugar, el caso del *rofecoxib*, comercializado bajo los nombres Vioxx®, Ceox® y Ce-cox®. Se trata de un medicamento del tipo AINE que inhibe de forma selectiva la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2). Este famoso analgésico se lanzó al mercado en 1999 y fue comercializado en más de 80 países, superando en 2003 los 2.500 millones de euros en ventas. A raíz de un estudio clínico realizado un año después de su comercialización (denominado VIGOR), se publicó una advertencia acerca de la toxicidad cardiovascular de *rofecoxib*. En 2002, la revista médica británica *The Lancet* publicó un editorial en el que planteaba que el laboratorio ya conocía la posibilidad de este efecto adverso, y sugería la posibilidad de un sesgo de selección en el ensayo VIGOR que podría haber dado lugar a una infraestimación de la toxicidad cardiovascular del *rofecoxib* en los ensayos de este medicamento⁷⁴. Este rápido cuestionamiento no impidió que se convirtiera en el fármaco más vendido mundialmente en su corta vida. Con todas estas señales de alerta, se insistió a la FDA para que se realizasen más estudios clínicos de seguridad después de que un análisis de 2001 propusiera un claro exceso de número de infartos de miocardio. Pero no lo hizo. Esta negativa a comprometerse con esta cuestión ilustra la debilidad del organismo. En agosto de 2004 se dio a conocer un estudio oficial que concluía que las personas que consumían la dosis más alta de *rofecoxib* triplicaban su riesgo cardíaco⁷⁵. Finalmente, el 30 de septiembre de 2004, la compañía MERCK anunció la retirada voluntaria en todo el mundo de su medicamento, pero solo tres semanas antes el laboratorio había enviado a los médicos una carta asegurándoles la seguridad cardiovascular del *rofecoxib*. Tras cinco años de comercialización en 80

países y más de 80 millones de pacientes tratados, la suspensión de comercialización del *rofecoxib* por el laboratorio fabricante muestra las limitaciones de los sistemas de farmacovigilancia en todo el mundo. Sorprende que un fármaco que había dado muestras de posibles efectos adversos cardiovasculares graves a largo plazo ya en el dossier de autorización (principalmente infartos de miocardio e ictus) y que fue objeto de una nota de seguridad de distintas agencias de medicamentos, incluida la española, fuese voluntariamente retirado del mercado sin haberse podido caracterizar estos efectos adversos en estudios epidemiológicos o en ensayos post-autorización adecuados, esencialmente por no haberlos proyectado.

Todas estas situaciones han contribuido a que la percepción social de la industria farmacéutica se haya ido deteriorando. Además de que también se ha visto seriamente dañada la imagen de la seguridad de los medicamentos y su credibilidad. Sin embargo, el legado más importante de estos dos episodios que acabamos de describir es la continua erosión de la confianza que las instituciones regulatorias y de farmacovigilancia han sufrido. Actuando con decisión ante la aparición de las señales de riesgo, se podría reducir a corto plazo la crítica política a los reguladores, así como el malestar de los accionistas o gerentes de las Compañías farmacéuticas. Y a largo plazo, se evitaría una ola de escepticismo público acerca de los medicamentos y de los intereses políticos, económicos y reguladores que están en juego. En este sentido, la percepción del riesgo que comportan los medicamentos por parte de la ciudadanía ha aumentado considerablemente. La idea de que ningún medicamento es absolutamente seguro está emigrando del ámbito científico al ámbito social. Así, la seguridad de un medicamento será una medida de la aceptabilidad del riesgo que éste representa. La tolerancia del riesgo es variable, dependiendo de los cambios que se produzcan en los valores sociales. La información y la educación del paciente con respecto al riesgo de los medicamentos se tornan imprescindibles por parte de los poderes públicos y de los laboratorios productores. Estos últimos tienen la obligación de informar sobre el riesgo no permitido que los productos puedan representar para el paciente-consumidor.

Los responsables políticos, conscientes de la nueva situación creada, se han planteado la necesidad de disponer, de una forma adecuada, de mecanismos eficaces que protejan la salud y la seguridad del ciudadano-consumidor frente al riesgo. La utilización de nuevas tecnologías, la globalización del mercado farmacéutico, los avances científicos y la aparición

73 Vid. PSATY, Bruce; FURBERG, Curt; RAY, Wayne; WEISS, Noel: «Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis», *JAMA*, 2004; 292: pp. 2622-31.

74 BOERS, Maarten: «Seminal pharmaceutical trials: maintaining masking in analysis», *The Lancet*, 2002; 360: pp. 100-1.

75 Vid. JARA, Miguel: *Traficantes de salud: como nos venden medicamentos peligrosos y juegan con la enfermedad*. Ed. Icaria, Barcelona, 2007, p. 29.

de nuevos fármacos imponen la necesidad de disponer de medidas preventivas a fin de eliminar o reducir el riesgo a un nivel mínimo aceptable. En el ámbito de los medicamentos estos mecanismos protectores deben ser más rigurosos, si cabe, que en el resto de productos, por su consideración de productos directamente vinculados con la salud de las personas⁷⁶. En cuanto a la valoración del riesgo deben tenerse en cuenta y distinguirse entre efectos inmediatos o relativamente inmediatos (producidos, por ejemplo, debido a reacciones alérgicas), y efectos retardados (que producen determinadas sustancias y que no se manifiestan hasta tiempo después de la instauración del tratamiento farmacológico).

Con el transcurso del tiempo, se ha ido forjando el concepto de *riesgos asociados a la utilización de los medicamentos*, definidos en el RD 577/2013 como «cualquier riesgo para la salud del paciente o la salud pública relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento, así como cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente»⁷⁷. En esta misma línea, la nueva norma amplía el concepto de *reacción adversa*, definido por su predecesor RD 1344/2007; además de «cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento», este término se diferencia del concepto de *reacción adversa grave*, entendida ésta como «cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento»⁷⁸. También recoge el concepto de *reacción adversa inesperada*, que es «cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica del medicamento»⁷⁹. Al añadir las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de los

errores de medicación como reacciones adversas, la citada norma define el *error de medicación* como el «fallo no intencionado en el proceso de prescripción, dispensación o administración de un medicamento bajo el control del profesional sanitario o del ciudadano que consume el medicamento», añadiéndose que «los errores de medicación que ocasionen un daño en el paciente se consideran reacciones adversas, excepto aquellos derivados del fallo terapéutico por omisión de un tratamiento»⁸⁰.

Algunas de las reacciones que se pueden materializar presentan mayores complejidades en cuanto a previsión y alcance de los riesgos, así como en cuanto a la protección de los derechos de los consumidores. Por ello, deben valorarse adecuada y eficazmente por los poderes públicos, a pesar de la incertidumbre científica. Pero en general, todas estas cuestiones que hemos dejado apuntadas plantean no pocos problemas. Así, uno de los principales obstáculos con los que se encuentra la aplicación del principio de precaución reside en cómo y cuándo debe utilizarse, a fin de encontrar un equilibrio entre la libertad y los derechos de los ciudadanos, de los laboratorios productores y de las empresas distribuidoras, y la necesidad de reducir el riesgo en el ámbito de la salud humana, animal o vegetal. Y es que, en el caso de que deban adoptarse algún tipo de medidas, éstas deberán ser proporcionadas, no discriminatorias, transparentes y coherentes. Las diferentes autoridades competentes tienen la responsabilidad política de fijar lo que se considera «el riesgo aceptable» por la sociedad. Y en este sentido, deben dotarse de medios y técnicas legislativas adecuadas al riesgo que tratan de evitar.

3.2. La responsabilidad en farmacovigilancia es una responsabilidad compartida.

La farmacovigilancia constituye una red de seguimiento extremadamente plural, conformando un entramado de tipo *descentralizado*⁸¹ en el que

76 Lo mismo sucede en el caso de los alimentos, por su consideración de productos de consumo habitual, y por la relación directa entre alimentación y salud; a lo que el Derecho alimentario debe, por su parte, ofrecer adecuada respuesta jurídica a la problemática que se plantea en torno a la seguridad alimentaria.

77 Vid. art. 2.14 RD 577/2013.

78 Vid. art. 2.5 RD 577/2013. El precepto añade que «a efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento».

79 Vid. art. 2.6 RD 577/2013.

80 Vid. art. 2.7 RD 577/2013.

81 Un modelo que se implanta cada vez más: si bien en Francia se inició esta tendencia (vid. AGUIRRE Carlos; HARAMBURU, Françoise: «Les systèmes officiels de pharmacovigilance en France et en Espagne. Comparaison de la notification spontanée dans deux centres régionaux: Pays Basque et Bordeaux», *Thérapie*, núm. 50, 1995, pp. 563-569), también se han incorporado centros regionales en sistemas de farmacovigilancia tan clásicos como el británico. Así, además de la Agencia Británica de Control de Medicamentos (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*: <http://www.mhra.gov.uk/>), funcionan cinco centros: uno en Escocia, otro en Gales y los tres restantes en Liverpool, Birmingham y Newcastle Upon Tyne.

participan una pluralidad de agentes o sujetos que, desde muy diversos puntos de vista, pueden aportar datos de suma relevancia para valorar los riesgos y beneficios asociados a los medicamentos. El art. 2.1 del RD 577/2013 define el SEFV-H como una «estructura descentralizada, coordinada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que integra las actividades que las administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos con la finalidad de identificar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar y/o cuantificar dichos riesgos. Está integrado por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las comunidades autónomas y las unidades o centros autonómicos de farmacovigilancia a ellas adscritos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, los profesionales sanitarios y los ciudadanos». Nótese que esta definición por la que opta el nuevo RD 577/2013, a diferencia de su predecesor RD 1344/2007, ya incluye de forma explícita a los profesionales sanitarios y a los propios pacientes-consumidores de los medicamentos; si bien no integra a la industria farmacéutica. A pesar de esta omisión, se viene a reconocer, de una forma más clara, la participación de dichos agentes que, creemos que también ostentan un papel activo y muy importante en el sistema. Como es lógico pensar, la estrecha colaboración entre todos ellos deviene necesaria a fin de lograr un óptimo funcionamiento de las redes de farmacovigilancia.

A su vez, el reciente RD 577/2013 incorpora otras novedades que merecen una valoración positiva. En primer lugar, se establecen criterios más claros acerca de las obligaciones y funciones de las partes responsables implicadas, sometiendo a obligaciones más estrictas a los agentes que participan en el sistema con el objetivo de reforzar la seguridad en el uso de los medicamentos. En segundo lugar, se refuerzan las obligaciones de los titulares de la autorización de comercialización encaminadas a identificar potenciales problemas de seguridad de forma proactiva, lo cual se reflejará en un plan de gestión de riesgos que pasará a formar parte de la autorización de comercialización, y a recoger todos los datos que se vayan generando y puedan incidir en el balance beneficio-riesgo de los medicamentos, que deberán ser puestos en conocimiento de la AEMPS. Y, en tercer lugar, la nueva disposición se ocupa de actualizar

los mecanismos de cooperación entre autoridades nacionales y europeas, y dota de mayor transparencia al sistema.

3.2.1. Los diferentes agentes implicados.

3.2.1.1. Autoridades sanitarias.

Las autoridades sanitarias (a nivel europeo, estatal y autonómico) ocupan un lugar irremplazable en materia de farmacovigilancia ya que, en tanto que son responsables de la protección y tutela de la salud de la población, deben estar alerta, conocer los factores de riesgo y proporcionar toda la información que esté a su alcance sobre cómo utilizar los medicamentos de la forma más segura posible.

La UE, por su posición preponderante, se encuentra en la situación idónea para coordinar determinadas actividades desplegadas por los Estados miembros en materia de farmacovigilancia. Tan es así que la normativa comunitaria atribuye a las autoridades europeas numerosas facultades de coordinación, especialmente a la EMEA, a la que se encomienda «la coordinación de las actividades de los Estados miembros en materia de farmacovigilancia», «a fin de incrementar la eficacia de la vigilancia del mercado»⁸². En realidad, la tarea más importante en este ámbito consiste en facilitar con la mayor celeridad posible el intercambio de toda la información disponible entre todos los sujetos integrantes del sistema, especialmente los Estados miembros.

En España, el art. 4 RD 577/2013 recoge de forma pormenorizada las distintas funciones de la AEMPS en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. De entre todas ellas quisiéramos destacar algunas de ellas. En concreto, su papel a la hora de coordinar y evaluar el SEFV-H; supervisar la permanencia y continuidad del programa de notificación espontánea en las respectivas comunidades autónomas; administrar la base de datos del SEFV-H, asegurando en todo momento su disponibilidad, actualización y confidencialidad; promover y realizar los estudios de farmacoepidemiología necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos autorizados; transmitir a la EMEA y al resto de Estados miembros las notificaciones sobre sospechas de reacciones adversas graves que se hayan producido en

⁸² Vid. Considerando 30 del Regl. (CE) 726/2004, que matiza algunas de las facultades de coordinación atribuidas a la EMEA.

España; y, evaluar la información recibida del SEFV-H, así como de otras fuentes de información.

Por su parte, a las autoridades autonómicas les compete arbitrar mecanismos que permitan obtener de los profesionales sanitarios y de la industria farmacéutica información relevante para la evaluación de los medicamentos. Según la LGURM, a las comunidades autónomas les compete trasladar a la AEMPS la información recibida por los titulares de la autorización⁸³, participar en la realización de estudios farmacoepidemiológicos y colaborar en la difusión de conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos en el ámbito asistencial⁸⁴, recibir información sobre los resultados de los ensayos clínicos⁸⁵, así como recibir información de los almacenes mayoristas relativa a las unidades de medicamentos suministradas y devueltas⁸⁶. A estas funciones, el RD 577/2013 añade otras⁸⁷, como por ejemplo, el desarrollo de forma permanente y continuada de programas de notificación espontánea, el registro en la base de datos del SEFV-H de las notificaciones recibidas de sospechas de reacciones adversas graves, y su cooperación con la AEMPS a la hora de implantar y desarrollar programas y estudios sobre la evaluación y gestión de los riesgos de los medicamentos.

3.2.1.2. Industria farmacéutica y titulares de autorización de comercialización.

La industria farmacéutica está en el deber de hacer seguimiento sobre la seguridad de los medicamentos que elabora y de comunicar a las autoridades sanitarias las reacciones adversas detectadas. En algunos países, como por ejemplo EE.UU, las Compañías farmacéuticas tienen un papel determinante en la farmacovigilancia, al ser las responsables de informar a las Agencias encargadas de la seguridad de sus productos⁸⁸. Sin embargo, algunos autores han

asociado la crisis que está sufriendo actualmente la seguridad de los medicamentos con el papel que juegan las compañías en la farmacovigilancia, y apuntan a que la información proporcionada por los laboratorios a las autoridades sanitarias puede ser enviada tarde, no ser notificada o hacerse sesgadamente⁸⁹. Después de los problemas de seguridad con muchos medicamentos en la última década –asociados a posible ocultación de datos, manipulación de resultados, etc.–, la imagen de la industria farmacéutica ha quedado seriamente dañada. La percepción de que a esta industria solo le interesa maximizar sus beneficios económicos a corto plazo ha dañado su reputación y su posible papel dentro del sistema sanitario. Sería, pues, conveniente, la adopción de medidas que facilitasen a la industria farmacéutica desempeñar su papel de forma más activa y fiable en el marco de la farmacovigilancia, como por ejemplo, promover una actitud crítica respecto a la seguridad de los productos y promover una cultura de seguridad dentro de la empresa; o incluso disociar las funciones de seguridad y las de comercialización.

Con las fortalezas y debilidades de este poderoso sector industrial, la necesidad de participación de la industria farmacéutica en materia de farmacovigilancia es innegable. Ya desde la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad y la LM se estableció la obligación para la industria farmacéutica de comunicar las sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de los medicamentos; obligación que se ha mantenido desde entonces y que se recoge en la normativa más reciente. La LGURM dispone que «los titulares de la autorización también están obligados a comunicar a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por los medicamentos que fabrican o comercializan». Asimismo, estarán obligados «a la actualización permanente de la información de seguridad del producto, a la ejecución de los planes de farmacovigilancia y programas de gestión de riesgos y a la realización de una evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento»⁹⁰. Estas obligaciones se desarrollan y concretan más exhaustivamente en el vigente RD 577/2013.

83 Vid. art. 53.4 LGURM.

84 Vid. art. 55 LGURM.

85 Vid. art. 59.8 LGURM.

86 Vid. art. 87.3 LGURM.

87 Vid. art. 5 RD 577/2013.

88 En EE.UU un elevado porcentaje de las notificaciones provienen de las compañías farmacéuticas. En España, desde 1991, la participación de la industria farmacéutica en la actividad notificadora se incrementó, tanto en el número de Laboratorios notificadores (de 7 en 1991, a 52 en 1995), como en el número total de notificaciones individuales (de 25 en 1991, a 366 en 1995). Vid. AA.VV. «Participación de la Industria Farmacéutica en el Sistema Español de Farmacovigilancia 1983-1996», en: GRUPO IFAS (Ed.): *Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea*, Jarpvo

Editores, Madrid, 1998, pp. 63-84.

89 Vid. FONTANAROSA, Phil; FLANAGIN, Arnette; DE ANGELIS, Catherine: «Reporting conflicts of interest, financial aspects of research, and role of sponsors in funded studies», *JAMA*, 2005; 294: pp. 110-1.

90 Vid. art. 53, apdo. 3º LGURM.

3.2.1.3. Profesionales sanitarios.

Los profesionales sanitarios son agentes vitales para informar sobre la seguridad de los medicamentos, ya que deben reconocer las reacciones adversas e interacciones de los medicamentos que prescriben, dispensan y administran a los pacientes. Aunque el vigente RD 513/2013 no lo detalla, en esta categoría se engloban médicos, farmacéuticos, dentistas, enfermeros y demás profesionales sanitarios, y la LGURM encomienda a estos profesionales «el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada comunidad autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos»⁹¹. En efecto, una vez que el medicamento sale al mercado, la notificación espontánea de reacciones adversas por los profesionales sanitarios a las autoridades sanitarias es el método de farmacovigilancia más rápido y efectivo para la detección de reacciones adversas. Este programa de vigilancia epidemiológica se basa en la notificación voluntaria de los profesionales sanitarios a través de la «tarjeta amarilla»⁹². Este impreso, de fácil cumplimentación, recoge una cantidad importante de información necesaria para la evaluación de una sospecha de reacción adversa a un fármaco. Las reacciones objeto de notificación serán todos aquellos efectos adversos asociados a la administración de un medicamento, tanto en ámbito hospitalario como extrahospitalario, dándose prioridad a las reacciones graves, que provoquen la muerte del paciente o pongan en peligro su vida, y a las producidas por medicamentos de reciente introducción en el mercado. También será necesario notificar aquellas reacciones que provoquen el ingreso hospitalario del paciente o que alarguen su estancia, que causen ausencia laboral o escolar, malformaciones congénitas o efectos irreversibles.

A través de la «tarjeta amarilla», se trataría de facilitar la mayor cantidad posible de información, incluso aquella que de modo aparente parezca totalmente irrelevante. Una vez enviada, toda esta información es recibida, valorada y procesada en el centro de farmacovigilancia correspondiente, que, entre otras cosas, se encargará de suministrar aquella información importante al centro coordinador nacional que está en contacto con otros centros regionales y nacionales así como con las autoridades sanitarias

competentes que serían las encargadas de tomar las medidas consideradas oportunas, que pueden ir desde incluir la nueva información de seguridad en la ficha técnica y medidas para prevenirla hasta la retirada del mismo del mercado.

El art. 6 RD 577/2013 establece para estos profesionales sanitarios su deber de colaboración y cooperación en diferentes aspectos relacionados con la materia: cooperar con el SEFV-H a la hora de proporcionar información⁹³, así como con los titulares de autorizaciones de comercialización, aportando la información que se precise para su adecuada evaluación científica en caso de que hayan notificado a éstos una sospecha de reacción adversa al titular de la autorización de comercialización⁹⁴ y con las autoridades tanto estatales como autonómicas en la evaluación de los problemas de seguridad de los medicamentos de uso humano⁹⁵. El RD 577/2013 introduce como novedad la obligación de los profesionales sanitarios de mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren, y llevar a cabo en su ámbito asistencial las medidas de prevención de riesgos que se establezcan en la ficha técnica del medicamento y cuantos procedimientos se acuerden para facilitar el cumplimiento de estas medidas, incluyendo las medidas formativas e informativas a los usuarios⁹⁶.

3.2.1.4. Pacientes.

En los últimos años ha habido un debate continuo sobre la potencial contribución de los pacientes-consumidores directos de medicamentos a la posible presentación de notificaciones de reacciones adversas a la farmacovigilancia. Algunos de los argumentos a favor que me parece importante señalar es que la presentación de notificaciones por parte de los pacientes podría ayudar a resolver la actual falta de notificaciones de las reacciones adversas, que éstas puedan ser detectadas más rápidamente, o que se puedan detectar algunas que escapen a la atención de los profesionales sanitarios. Si bien esto es así, la participación de los pacientes como sujetos activos integrantes del SEFV-H ha venido brillando por su ausencia en la regulación jurídica de esta materia en España, a pesar de que en un número creciente de países (tales

91 Vid. art. 53, apdo. 2º LGURM.

92 Según el art. 2.10 RD 577/2013, «tarjeta amarilla» es el «formulario para la notificación de sospechas de reacciones adversas. Su formato puede ser en papel o electrónico».

93 Vid. art. 6.5 RD 577/2013.

94 Vid. art. 6.6 RD 577/2013.

95 Vid. art. 6.8 RD 577/2013.

96 Vid. art. 6.7 RD 577/2013.

como Australia, Canadá, Dinamarca, Holanda Suecia y EE.UU), los pacientes pueden comunicar reacciones adversas al sistema de notificación espontánea. El ya derogado RD 1344/2007 (al igual que sus normas predecesoras) no incluía a los pacientes como agentes del SEFV-H, ni tan siquiera mencionaba en las fuentes de farmacovigilancia la información que aquéllos puedan proporcionar al sistema.

Por tanto, hasta la aprobación del RD 577/2013, la regulación española de la farmacovigilancia ha venido ignorando que, desde hace unas décadas, el papel del paciente ha ido cambiando gradualmente y de una forma muy dinámica. De ser una persona con poco conocimiento y poco poder decisorio, el paciente actual está muy informado sobre su enfermedad y quiere participar activamente en su tratamiento. La emancipación de los pacientes y su conocimiento son cada vez más importantes.

Tal vez, consciente de esta realidad, la UE optó por introducir tímidamente la posibilidad de facilitar la notificación de sospechas de reacciones adversas por los ciudadanos y de hacer pública información sobre las sospechas de reacciones adversas que se recogen. Estas últimas novedades fueron introducidas en la Dir. 2010/84/UE, que introdujo una serie de modificaciones en la Dir. 2001/83/CE en lo que respecta a farmacovigilancia⁹⁷. La trasposición de esta normativa a Derecho español ha encontrado su reflejo en el RD 577/2013, en cuyo art. 7 se recoge expresamente que los ciudadanos podrán notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios quienes, una vez realizada su valoración clínica, las pondrán en conocimiento del Sistema Español de Farmacovigilancia, o bien directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia. Esto último se facilitará a través de un formulario electrónico en página web, cuyo acceso estará indicado en el prospecto de cada medicamento.

Si bien esta inclusión merece ser valorada positivamente como un primer paso, entendemos que se debe apuntar al reconocimiento expreso del paciente como un actor importante en la farmacovigilancia. No olvidemos que los pacientes son los usuarios de medicamentos y el objetivo final de las actividades de farmacovigilancia es el uso de los medicamentos

de una forma segura. En consecuencia, la farmacovigilancia del futuro tiene que concentrarse en los pacientes como fuente de información, además de en los grupos más tradicionales como los profesionales de la salud.

3.2.2. Las actividades de farmacovigilancia.

Para poder realizar un seguimiento lo más completo y exhaustivo posible de las autorizaciones de comercialización de medicamentos, es preciso realizar las siguientes actividades que son propias de la farmacovigilancia: la búsqueda de información relativa a los beneficios y los riesgos de los medicamentos; el almacenamiento de esa información de tal forma que sea fácil acceder a ella; proceder a la evaluación de esa información a fin de decidir si procede la modificación, suspensión o revocación de la autorización; adoptar alguna de las anteriores decisiones si procede; y comunicar toda la información disponible a quienes puedan generar nueva información relevante. A continuación explicaremos brevemente cada una de ellas.

3.2.2.1. La recogida y búsqueda de información.

La primera de las actividades de farmacovigilancia consiste en investigar, recoger datos sobre las circunstancias determinantes de la relación entre la eficacia terapéutica y la seguridad del correspondiente medicamento. Téngase en cuenta que, en ocasiones, la identificación de los eventos adversos de un medicamento tarda mucho tiempo en producirse, lo que pone de manifiesto la necesidad de contar con toda la información posible⁹⁸. La tendencia reciente, como se establece en el vigente RD 577/2013 de farmacovigilancia, es reunir toda la información sobre seguridad de los medicamentos, para evaluarla y mejorar la seguridad del paciente. La información sobre el beneficio y riesgo es muy útil: servirá tanto a las necesidades de los reguladores, que tendrán que decidir si autorizan un producto o no, como a las necesidades de los pacientes, que precisan entender el beneficio potencial que les proporcionará.

La información sobre los beneficios y los riesgos asociados a los medicamentos puede provenir de diversas fuentes, enumeradas en forma de lista abierta y asimétrica en el art. 3 RD 577/2013, de una manera

⁹⁷ Vid. Dir. 2010/84/UE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Dir. 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

⁹⁸ Para el ácido acetilsalicílico, transcurrieron casi 40 años desde su introducción hasta que se descubrió que podía ser causa de hemorragia gastrointestinal.

mucho más completa y actualizada que en la normativa anterior:

«a) Resultados de estudios aportados por solicitantes o titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos, o por investigadores independientes, ya sean estudios de calidad, preclínicos (farmacológicos y toxicológicos), estudios previos a la autorización, estudios posautorización, o meta-análisis.

b) Casos individuales de sospechas de reacciones adversas recogidos en Programas de Notificación Espontánea.

c) Bases de datos sanitarias informatizadas.

d) Registros de pacientes seleccionados en función de patologías o de tratamientos farmacológicos y cualquier otro tipo de recogida sistemática de información sobre aspectos de seguridad de los medicamentos.

e) Datos relacionados con la fabricación, conservación, venta, distribución, dispensación, prescripción y uso de los medicamentos, incluyendo los estudios de utilización de medicamentos.

f) Datos relativos al uso incorrecto y abuso de los medicamentos, errores de medicación, o la exposición ocupacional, que sean relevantes para la evaluación de los beneficios y riesgos de los medicamentos.

g) Publicaciones científicas de casos, series de casos, estudios farmacológicos y toxicológicos, ensayos clínicos, estudios farmacoepidemiológicos y meta-análisis.

h) Informaciones procedentes de otras autoridades sanitarias y organismos sanitarios internacionales.

i) Cualquier otra fuente de información que pueda aportar datos sobre los riesgos asociados al uso de los medicamentos».

Como se puede observar, la información puede proceder de fuentes muy diversas; al igual que cada una de las citadas fuentes posee sus ventajas y sus inconvenientes. En lo que se refiere al denominado *programa de notificación espontánea*, viene definido en el RD 577/2013 como aquél «método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida, registro y evaluación de notificaciones de

sospechas de reacciones adversas a los medicamentos». Este sistema es uno de los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. Por la gran cantidad de información que se puede obtener con una red que es en buena medida global, se considera que es «el método más eficiente para la identificación de riesgos previamente no conocidos de los medicamentos»⁹⁹. En cuanto a las debilidades de este sistema, cabe destacar el fenómeno de la «infranotificación», que según el profesor DOMÉNECH PASCUAL se debe a diversos factores, tales como: la falta de tiempo, la subjetividad e incertidumbre que entraña juzgar cuándo se ha producido una reacción adversa a un medicamento, o el temor del propio profesional sanitario a que la reacción adversa se haya producido a consecuencia de un fallo suyo en la prescripción¹⁰⁰. Por tanto, este método será útil en la medida en que permite generar señales o hipótesis que posteriormente deberán ser corroboradas o desmentidas por medio de otras fuentes.

Por otro lado, se encuentran los denominados *estudios post-autorización*, definidos por el RD 577/2013 como «cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional»¹⁰¹. Tienen como finalidad complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización, determinar su efectividad o, en su caso, los efectos adversos -sobre todo si no eran conocidos al momento de la autorización-, y se clasifican en varios tipos en función del método científico utilizado para estudiar los efectos de un medicamento: la simple observación, en cuyo caso se habla de estudios observacionales; o la experimentación, en cuyo caso se trata de ensayos clínicos.

En general, este tipo de estudios presentan como ventajas «su carácter sistémico, proactivo, intensivo

99 Así, SELLERS, Guillermo: «Aspectos generales sobre farmacovigilancia en España», en: ABELLAN-GARCÍA SÁNCHEZ, Fernando y SÁNCHEZ CARO, Javier (Coords.): *Ensayos clínicos en España: aspectos científicos, bioéticos y jurídicos*, Comares, Granada, 2006, p. 222.

100 DOMÉNECH PASCUAL, Gabriel: *Régimen jurídico de la...*, cit., p. 158.

101 Vid. art. 2.16 RD 577/2013.

y en su caso controlado, lo que permite obtener una información de mayor calidad que la proporcionada por las notificaciones espontáneas»¹⁰², pero también presentan inconvenientes, como por ejemplo, su elevado coste y su alcance limitado, lo que conduce a su utilización en casos en que existe una especial preocupación acerca de la relación beneficio-riesgo de un medicamento, porque ya en el procedimiento de autorización previa se pudieron identificar una serie de riesgos impregnados de un elevado grado de incertidumbre que ahora se trata de despejar mediante la realización de estos estudios.

En lo que respecta a *las bases de datos sanitarias informatizadas*, no cabe duda de que éstas constituyen una importante fuente de información; en especial, la tarjeta sanitaria y la receta electrónica, de progresiva implantación generalizada en España. Estos sistemas, por la elevada cantidad de información que albergan, sin duda alguna pueden ayudar a detectar reacciones adversas a medicamentos, o generar señales de forma automática.

3.2.2.2. La trazabilidad de los medicamentos.

La trazabilidad de los medicamentos es uno de los aspectos principales previstos en el ordenamiento jurídico que se configura como un tipo especial de obligación de almacenamiento de la información disponible. A grandes rasgos, se trata de un sistema para controlar dónde está cada medicamento en un momento determinado, es decir, una forma de seguir el rastro de los productos farmacéuticos con el fin de evitar posibles desabastecimientos y para facilitar la retirada de las medicinas del mercado en caso de que se detecte alguna anomalía que pueda perjudicar la salud pública. De una manera sencilla, la trazabilidad puede definirse como el rastro que deja un producto en sus sucesivos procesos de producción, transformación y distribución hacia su destino final. De este modo se sabrá el camino que siguen los medicamentos, desde que se producen en los laboratorios, durante la distribución, y hasta que se dispensan al paciente en las oficinas de farmacia. Con este mecanismo, cuyo objetivo último es asegurar el más alto nivel de protección de la salud pública y garantizar la seguridad y la máxima transparencia de toda la cadena farmacéutica, se podrá proceder eficazmente y de forma rápida cuando haya que retirar un producto del mercado que implique riesgos para la salud, puesto que las Administraciones sanitarias tendrán

la información precisa sobre el destino final de los fármacos.

El Derecho comunitario ha venido otorgando una importancia creciente a la trazabilidad de los productos en general y a los medicamentos en particular¹⁰³. Señala el profesor DOMÉNECH PASCUAL la evidente utilidad de la misma para todos los actores implicados, al ofrecer a los consumidores la posibilidad de identificar las características de los bienes que consumen, evitando así no pocos fraudes y peligros. De esta forma, constituye una garantía de calidad y de seguridad, al incrementar el valor añadido de los productos que comercializan. También permite a la Administración y a las propias empresas actuar con celeridad en momentos de crisis o de alerta, posibilitando realizar un diagnóstico de la situación, o incluso la retirada de partidas defectuosas; a la vez que permite identificar a las personas que han participado en el proceso de elaboración y comercialización del producto, así como verificar si su actuación ha sido negligente o diligente¹⁰⁴.

La LGURM, que regula la trazabilidad en la industria farmacéutica, establece obligaciones por parte de los laboratorios farmacéuticos, los almacenes mayoristas, y de los titulares de las oficinas de farmacia de comunicar a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas así como al Ministerio de Sanidad las unidades suministradas y devueltas con indicación del lote al que pertenezcan. Todo con «con el fin de lograr un adecuado abastecimiento del mercado y establecer garantías de seguridad para los ciudadanos»¹⁰⁵. También el vigente RD 1345/2007 se refiere a las garantías de autenticidad y trazabilidad del etiquetado: «El embalaje exterior o, en su defecto, el acondicionamiento primario incorporará los elementos que permitan la autenticación del producto, así como la información necesaria para determinar la trazabilidad del medicamento desde su fabricación hasta su dispensación al ciudadano, incluyendo para ello la identificación que se establezca reglamentariamente»¹⁰⁶. De estas previsiones

103 Sobre el régimen jurídico de la trazabilidad en Derecho comunitario, nos remitimos a IRUJO AMEZAGA, Mikel: «La trazabilidad en el Derecho Comunitario», *Unión Europea Aranzadi*, núm. 4, 2005, pp. 7-17.

104 Vid. DOMÉNECH PASCUAL, Gabriel: *Régimen jurídico de la...*, cit., pp. 184-185.

105 Vid. art. 87, apdo. 1º LGURM.

106 Vid. art. 32 RD 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE núm. 267, de 07-XI-2007).

102 DOMÉNECH PASCUAL, Gabriel: *Régimen jurídico de la...*, cit., p. 159.

normativas se deduce que el sistema, además de las ventajas ya apuntadas por el profesor DOMÉNECH, permitirá asegurar el abastecimiento del mercado, garantizando a los ciudadanos la accesibilidad a todos los medicamentos que precisan, porque se podrán detectar en cualquier momento, y con tiempo suficiente, posibles situaciones de escasez o falta de medicamentos, así como los desvíos ilícitos de fármacos o la circulación de medicamentos falsificados que pueden poner en peligro la salud de los ciudadanos. En definitiva, también se pretende reducir la posibilidad de que se produzcan situaciones de desabastecimiento de medicamentos, ya que al tener controlados los productos se puede saber fácilmente cuáles son las necesidades sanitarias de la población. Por tanto, la trazabilidad, hoy día, está más que justificada que nunca en aras de lograr, como dice la LGURM, el adecuado abastecimiento del mercado y de establecer garantías de seguridad para los ciudadanos. Algo que se hace extensible no sólo a los fármacos, sino a cualquier producto en el que un defecto en su fabricación pueda convertir un producto seguro en peligroso para el paciente-consumidor.

3.2.2.3. La evaluación de la información.

Una de las actividades de farmacovigilancia más relevante y decisiva es la que consiste en evaluar la información disponible sobre los riesgos y los beneficios de los medicamentos para, a continuación, poder valorar y juzgar si, a la vista de dicha información, procede mantener, modificar, suspender o revocar la autorización de su comercialización.

Una vez que las autoridades sanitarias reciben las notificaciones de sospechas de reacciones adversas procedentes de profesionales sanitarios, así como de la industria farmacéutica, la bibliografía científica y de los estudios post-autorización, la evalúan y procesan, para luego registrar en la base de datos FEDRA las sospechas de las reacciones adversas recibidas. El plazo máximo para este registro será de diez días naturales desde la recepción de la información para los casos graves y de ochenta días naturales desde su recepción para los casos no graves¹⁰⁷; esto es, «cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren

importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento»¹⁰⁸.

Al titular de la autorización de comercialización se le imponen determinadas obligaciones de evaluación de la información del medicamento. En concreto, está obligado realizar una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que tenga autorizados en España, comunicando inmediatamente a la AEMPS toda aquella nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio-riesgo o que pueda requerir la modificación de la ficha técnica, prospecto o ambos.¹⁰⁹ También deberá presentar a la AEMPS los registros de todas las sospechas de reacciones adversas en un informe periódico de seguridad¹¹⁰, con una periodicidad que será semestral a partir de la autorización y hasta su comercialización¹¹¹. Este informe, en tanto que deberá contener una evaluación global de la relación beneficio-riesgo, constituirá una evaluación previa idéntica a la que deberá realizar la Administración a la hora de decidir si mantiene o revoca la autorización, y que servirá de borrador al órgano decisor.

Una vez que la AEMPS, tras valorar la información disponible, considere que puede concurrir alguna de las circunstancias que justifiquen una modificación relevante de las condiciones de uso autorizadas o la revocación o suspensión de la autorización, respectivamente, solicitará al titular de la autorización de comercialización un informe en el que se evalúe el problema de seguridad detectado y, en su caso, la relación beneficio-riesgo del medicamento para las condiciones de uso autorizadas en

108 Vid. art. 2.5 RD 577/2013.

109 Vid. art. 12.1 RD 577/2013.

110 Según el art. 2.15 RD 577/2013, el *informe periódico de seguridad* es aquél «documento preparado por el titular de la autorización de comercialización conforme a la normativa y las directrices establecidas al respecto en la Unión Europea, cuya finalidad es actualizar la nueva información que se conoce sobre el medicamento en el periodo de referencia, incluyendo una evaluación científica del balance beneficio-riesgo del medicamento».

111 Según el art. 10.3 c), la periodicidad de presentación de los informes será semestral a partir de la autorización y hasta su comercialización. Una vez comercializados se presentarán semestralmente durante los dos primeros años tras la primera comercialización en cualquier país de la Unión Europea y anualmente durante los dos años siguientes. A partir de ese momento, el informe periódico de seguridad se presentará a intervalos de tres años.

107 Vid. art. 5.5 RD 577/2013.

España, incluyendo propuesta de medidas para la reducción del riesgo. A la vista del informe, la AEMPS elaborará un informe de evaluación del problema de seguridad, y si de éste se desprende la necesidad de adoptar alguna de las citadas medidas, se acordará de oficio el inicio del procedimiento correspondiente. En todos los casos en los que se pueda derivar una suspensión o revocación de la autorización, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano emitirá dictamen preceptivo pero no vinculante. En los casos específicos en que estén en juego los intereses de la UE, la AEMPS, o el titular de la autorización de comercialización podrán someter el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA, para que se adopte una decisión comunitaria.

Como se puede observar, la evaluación que se efectúa no es única; antes bien, nos encontramos ante una pluralidad de evaluaciones, tanto parciales como globales. Algunas de ellas están realizadas por diferentes agentes que intervienen en momentos puntuales ante la eventualidad de un riesgo, mientras que otras dimanar de las propias obligaciones que la Administración impone al titular de la autorización de comercialización. Finalmente, será aquélla la que deberá adoptar una decisión a la luz de la información y de los resultados de la evaluación global efectuada. En esta tarea, previo procesamiento y valoración de la ingente cantidad de información que fluye por el sistema, las Agencias reguladoras precisan de la colaboración de expertos científicos para realizar una evaluación científica del riesgo que delimite los factores que condicionan el nivel de riesgo y la importancia cuantitativa de cada uno de ellos¹¹². En la medida de lo posible, la evaluación del riesgo (que ha de indicar asimismo las incertidumbres del proceso científico) ha de ser el resultado de un análisis lo más completo posible. A pesar de las limitaciones inherentes a la Ciencia y de los factores sociales, económicos y mediáticos que se entrecruzan, este asesoramiento prestado por expertos científicos deberá reunir una serie de requisitos: se pretende que la evaluación tenga un carácter científico, sea excelente, lo más exhaustiva e imparcial posible, así como transparente y plural.

112 El art. 15.2 RD 577/2013 establece: «La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar el asesoramiento de expertos en seguridad de medicamentos y en otras áreas médicas y científicas, entre los cuales se encontrarán los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia».

3.2.2.4. La comunicación de la información.

El papel de la comunicación de la información se refleja en recientes retiradas del mercado de los medicamentos. Con estas retiradas se percibe la incapacidad –o cuando menos limitación– de los sistemas sanitarios para administrar riesgos bien caracterizados que pueden ser evitables. Y ante la duda de no poder gestionarlos, optan por la retirada del producto. Por ello, la comunicación de la información es un componente crítico de manejo de los riesgos de los medicamentos, principalmente en lo que se refiere a riesgos establecidos y prevenibles. La comunicación de la información disponible es una herramienta imprescindible que puede maximizar la seguridad del uso de los medicamentos; «es un mecanismo generador de nuevas y mejores informaciones»¹¹³ cuyo acceso permite a las empresas interesadas ahorrarse la realización de pruebas innecesarias, así como rectificar a tiempo líneas de investigación equivocadas. Por otra parte, la transparencia en la gestión de los asuntos públicos en general y del control de los riesgos en particular aumenta la confianza de los ciudadanos en los gestores públicos, elevando el nivel de aceptación social que dichos gestores adoptan¹¹⁴.

En farmacovigilancia, la información puede fluir en varias direcciones y sentidos. Por un lado, los profesionales sanitarios deben comunicar las reacciones adversas a las comunidades autónomas, que a su vez deben transmitir las, una vez evaluadas, a la AEMPS, la cual, a su vez, debe hacerlas llegar a la EMEA. Por su parte, los titulares de las autorizaciones de comercialización deben comunicar a la AEMPS determinadas sospechas de reacciones adversas y remitirle periódicamente un informe de seguridad. Existe también una comunicación de información entre Administraciones públicas, que según el art. 5.1 LGURM, están obligadas «a comunicarse cuantos datos, actuaciones o informaciones se deriven del ejercicio de sus competencias y resulten necesarias para la correcta aplicación de esta Ley». A su vez, las Administraciones tienen que hacer llegar a los profesionales sanitarios y a los ciudadanos, en forma apropiada, información sobre los riesgos de los medicamentos, y la información difundida por la AEMPS estará disponible en su portal web¹¹⁵. De otro lado, el titular

113 Vid. DOMÉNECH PASCUAL, Gabriel: *El régimen jurídico de la...*, cit., p. 217.

114 Sobre la importancia de la transparencia en el ámbito de protección de la salud pública, vid. CIERCO SEIRA, César: *Administración pública y salud...*, cit., p. 53 y ss.

115 Vid. art. 22.2 RD 577/2013.

de la autorización de comercialización tiene que difundir entre los profesionales sanitarios la ficha técnica actualizada del medicamento¹¹⁶. Y por último, se encuentra la información que el titular de la autorización tiene que dar a los pacientes-consumidores del medicamento mediante el embalaje, el envase, el etiquetado y, sobre todo, el prospecto, la cual deberá estar en constante actualización y adecuación al progreso técnico y científico.

En fin, se puede comprobar cómo el sistema de farmacovigilancia, que es dinámico y produce una interrelación entre los agentes que lo integran, permite un amplio abanico de modalidades de comunicación de la información.

3.3. Decisiones administrativas en el marco de un procedimiento de autorización de comercialización de un medicamento.

3.3.1. Criterios, discrecionalidad administrativa y conceptos jurídicos indeterminados.

Cuando se solicita una autorización para comercializar un medicamento, es preciso aportar un expediente con todos los resultados de la investigación sobre el medicamento, los datos sobre su fabricación, un plan de gestión de riesgos y, en general, toda la documentación que demuestra el cumplimiento de todos los requisitos necesarios para su autorización. Durante el proceso de evaluación, la AEMPS revisa los datos disponibles procedentes tanto de la fase pre-clínica como de los ensayos clínicos y la información sobre su fabricación y controles químicos y farmacéuticos, pudiendo someter a análisis al medicamento, sus materias primas o producto intermedio en los laboratorios oficiales de control de la propia Agencia o a inspección las instalaciones donde se fabrique el medicamento de que se trate. Cuando la evaluación de un medicamento concluye favorablemente, se emite una autorización para su comercialización que incluye las condiciones establecidas por la AEMPS para su uso adecuado (dosis, precauciones, contraindicaciones, etc.). Estas condiciones quedan recogidas en la información sobre el uso del medicamento destinada a los profesionales sanitarios (disponible en la ficha técnica) y a los pacientes (en el prospecto de cada medicamento).

Una vez autorizado un medicamento, el actual Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

es el Organismo que establece las condiciones de financiación, fija el precio del medicamento y las condiciones de prescripción y dispensación en el Sistema Nacional de Salud. Conforme al reparto competencial, las Comunidades Autónomas no participan en los procesos de autorización, registro, comercialización, financiación y establecimiento del precio, pero al tener transferidas las competencias en materia de asistencia sanitaria, son responsables de sufragar el gasto de la prestación farmacéutica y de establecer las estrategias necesarias para fomentar un uso adecuado de los medicamentos disponibles garantizando la mayor eficiencia.

Pues bien; nos interesa ahora centrarnos en los criterios que determinan el contenido de la resolución que pudiera dictar la Administración ante una solicitud de autorización de comercialización de un nuevo medicamento presentada por una compañía farmacéutica. Si se me permite el paralelismo comparativo con las luces de un semáforo, la Administración dará luz verde (autorizará), luz roja (denegará) o luz ámbar (autorizará con determinadas condiciones o reservas) al nuevo medicamento, y ello en base a una serie de criterios. ¿Cuáles son los criterios en base a los cuales la Administración comunitaria debe tomar una decisión? De ello nos ocuparemos seguidamente. El RD 1345/2007, lejos de explicitar los supuestos en los cuales procede la autorización, recoge en su art. 19 una serie de supuestos que determinan la denegación de la autorización, señalando que:

«La solicitud de autorización de un medicamento podrá ser denegada por las siguientes razones, cuando:

- a) la relación beneficio-riesgo no sea favorable;
- b) no se justifique suficientemente la eficacia terapéutica;
- c) el medicamento no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada o carezca de la calidad adecuada;
- d) los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia».

A propósito del contenido de este precepto, es preciso hacer una serie de consideraciones. En primer lugar, como decimos, la norma no acota los supuestos positivos a los cuales subordina la

116 Vid. art. 15.2 LGURM.

concesión de la autorización, algo que no resulta nada nuevo, pues la misma técnica de redacción fue utilizada por el legislador comunitario en la Dir. 2001/83/CE, en cuyo art. 26 delimita –más ampliamente que en el caso del Regl. (CE) 726/2004 para el caso de los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado–, los supuestos en los que se denegará la autorización de comercialización¹¹⁷. Esta falta de acotación o delimitación positiva puede llevar a entender que la autorización puede ser denegada directamente cuando el solicitante esté inmerso en alguno de los supuestos que se acaban de transcribir, lo cual no deja de poner de manifiesto el carácter *parcialmente reglado* de la autorización; y decimos *parcialmente* porque existe un componente discrecional que no puede negarse, y que está presente en los procedimientos comunitario y nacional de autorización de medicamentos.

En segundo lugar, toda decisión de autorización deberá adoptarse a partir de criterios científicos sobre la *calidad*, la *seguridad* y la *eficacia* del medicamento de que se trate. Estos tres criterios permiten evaluar la relación beneficio-riesgo de todos los medicamentos. Cierto es que para que pueda ser otorgada la autorización de comercialización, deben demostrarse o acreditarse debidamente los tres extremos mencionados respecto del medicamento, pero no se consideran estos criterios en comparación con los medicamentos ya disponibles, sino que se estudian como si hubiera un vacío terapéutico absoluto. La información disponible sobre la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos es limitada y proviene casi exclusivamente de los ensayos clínicos realizados en el procedimiento de autorización, que garantizan su calidad, seguridad y eficacia, pero no valoran su papel en terapéutica frente a las demás alternativas disponibles. Para esta finalidad debe disponerse de información objetiva e independiente sobre los nuevos medicamentos, por medio de evaluaciones basadas en la evidencia científica, y realizadas con una metodología sistemática, rigurosa y transparente. En muchas ocasiones las evidencias se basan en ensayos clínicos en que el nuevo fármaco se compara con placebo o con otro fármaco que no es el estándar de

tratamiento. De hecho se evalúa el beneficio-riesgo poblacional y es suficiente que se demuestre una relación de beneficio-riesgo favorable. Así, un fármaco puede ser autorizado aunque acabe siendo menos eficaz o seguro que los ya existentes.

Pero, como es obvio, los tres conceptos aludidos («calidad», «seguridad» y «eficacia») están revestidos de un contenido muy amplio. Esa amplitud de contenido se debe a que la normativa farmacéutica lo hace utilizando conceptos jurídicos indeterminados, que necesariamente remite de forma implícita para su integración a criterios técnicos, lo que entra de lleno en la órbita de la denominada «discrecionalidad administrativa»¹¹⁸. En este caso, la Administración deberá utilizar los criterios y conocimientos técnicos pertinentes para aplicar adecuadamente el concepto, es decir, para determinar bajo qué parámetros el solicitante ha demostrado o no suficientemente la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento. Deberá ejercer su discernimiento en la elección y uso de los criterios y en la realización de esas valoraciones. Esto es lo que se ha venido denominando «discrecionalidad técnica», un concepto tan polémico como característico del obrar de las Administraciones públicas¹¹⁹. Téngase en cuenta que uno de los elementos distintivos de la moderna legislación reguladora de la actividad administrativa es su progresiva tecnificación y, en especial, su constante remisión a reglas y conceptos que deben desarrollarse conforme a conocimientos especializados ajenos al saber jurídico. El ámbito regulatorio farmacéutico no permanece ajeno a esta realidad: en él, la multidisciplinariedad y el auxilio del técnico desempeñan un papel tan relevante como decisivo. En el ámbito que nos interesa, muchas disposiciones farmacéuticas, sistemática y reiteradamente se apoyan en nociones y criterios técnicos (valga como ejemplo la propia noción de «medicamento»¹²⁰, entre otros muchos que podrían citarse), siendo necesario para su interpretación y aplicación acudir a conocimientos técnicos suficientes, de los cuales carecen el hombre medio y el jurista. Ello justifica que el tema de las valoraciones y apreciaciones técnicas realizadas por

117 Según el art. 26 de la Dir. 2001/83/CE, «se denegará la autorización cuando de la comprobación de los datos y documentos enumerados en el art. 8 y en el apdo. 1 del art. 10, se desprenda que: a) el medicamento es nocivo en sus condiciones normales de empleo, o b) que el medicamento no tiene efecto terapéutico alguno o éste no ha sido suficientemente justificado por el solicitante, o c) el medicamento no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada. Se denegará asimismo la autorización cuando la documentación y los datos que se hubieran presentado como fundamento de la solicitud no se ajusten a lo dispuesto en el art. 8 y en el apdo. 1 del art. 10».

118 Sobre la distinción entre los conceptos jurídicos indeterminados y la discrecionalidad administrativa destacan en nuestra doctrina las aportaciones de SAINZ MORENO, Fernando: *Conceptos jurídicos, interpretación y discrecionalidad administrativa*, Civitas, Madrid, 1976.

119 Sobre el concepto de discrecionalidad, vid. DESDENTADO DAROCA, Eva: *Discrecionalidad Administrativa y Planeamiento Urbanístico. Construcción teórica y análisis jurisprudencial*, Aranzadi, Pamplona, 1997.

120 Vid. art. 2.1 RD 1345/2007.

la Administración sea un tema de permanente actualidad, así como la preocupación que existe en torno a la posibilidad de lograr una adecuada tutela de los particulares que puedan verse afectados por este tipo de actividad administrativa.

Esta discrecionalidad a la que nos referimos no debe entenderse como una atribución de un poder fuerte de decisión por parte del ordenamiento jurídico a la Administración, pues el ordenamiento ha pretendido regular su actividad y que en el desarrollo de la misma se someta a las pautas establecidas en la norma. En palabras de PAREJO ALFONSO, lógico es entender esta discrecionalidad administrativa como «la atribución a la Administración por el legislador de un ámbito de elección y decisión bajo la propia responsabilidad» dentro del cual «pueden darse varias actuaciones administrativas igualmente válidas por conformes con el Derecho aplicable»¹²¹. Junto a ello, el profesor GARCÍA DE ENTERRÍA afirma que «la discrecionalidad es esencialmente una libertad de elección entre alternativas igualmente justas o, si se prefiere, entre indiferentes jurídicos porque la decisión se fundamenta en criterios extra-jurídicos (de oportunidad, económicos, etc.), no incluidos en la Ley y remitidos al juicio subjetivo de la Administración»¹²².

La controversia que gira en torno a la noción de discrecionalidad técnica aconseja desligarse del problema conceptual que genera para centrarnos en una cuestión, a nuestros efectos, mucho más importante y decisiva: cuando la Administración tiene, en el ejercicio de una potestad administrativa, un margen de apreciación para la realización de apreciaciones y juicios técnicos, ¿ejerce o no una potestad discrecional? Para aproximarnos a la cuestión y, siguiendo a DESDENTADO DAROCA, señalaremos los tres supuestos más importantes en los que tienen especial relevancia los criterios técnicos¹²³. Un primer supuesto viene representado por aquellos supuestos donde las valoraciones y juicios técnicos permiten la integración de conceptos jurídicos indeterminados empleados por la norma jurídica habilitante. Un

segundo supuesto, donde la decisión administrativa constituye una elección realizada sobre las precitadas apreciaciones o valoraciones técnicas; y, en tercer lugar, aquellos casos donde la elección administrativa se lleva a cabo sobre hipótesis científicas que no han podido ser objeto de corroboración. En el primer caso, nos encontramos muy próximos a la citada discrecionalidad jurídica o instrumental, donde el margen de apreciación administrativo es circunstancial y motivado por la propia estructura del enunciado normativo. En estos supuestos «la norma no ha atribuido a la Administración la posibilidad de elegir con carácter concluyente conforme a su juicio y voluntad, sino que la elección es necesaria como consecuencia de la propia naturaleza de las normas técnicas». Consecuentemente, los juicios técnicos que realiza la Administración para la integración de los conceptos jurídicos de la norma habilitante no son más que operaciones jurídicas, pues, en definitiva, consisten en la interpretación y aplicación de una norma. La dificultad y necesaria colaboración del técnico en esta actividad jurídica dará lugar a la aparición de una discrecionalidad instrumental, no fuerte, que la profesora DESDENTADO DAROCA denomina «discrecionalidad instrumental jurídico-técnica»¹²⁴. En el ámbito de la autorización del medicamento por procedimiento comunitario centralizado, esta discrecionalidad instrumental jurídico-técnica opera en la determinación de las decisivas nociones de «calidad», «seguridad» y «eficacia». El segundo de los supuestos mencionados, esto es, la realización de una elección desde criterios y apreciaciones técnicas, sí constituye un ejemplo de discrecionalidad fuerte, donde el ordenamiento confiere a la Administración, dentro de los parámetros de la legislación, un margen propio y final de apreciación. La elección de la Administración es querida por el legislador, que delega en sus apreciaciones técnicas, sin que la Administración pueda rebasar los marcos legales de la habilitación discrecional. Este tipo de discrecionalidad fuerte también opera en el marco de la autorización de comercialización que analizamos, por ejemplo, en la intervención del Comité de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS a la hora de emitir el dictamen previo sobre la autorización solicitada, o en el establecimiento de condiciones en el marco de la autorización. En tercer lugar, y como una nueva manifestación de la discrecionalidad fuerte, se sitúan los supuestos en los que la evaluación del medicamento se realiza desde hipótesis científicas que no han podido ser objeto de corroboración; ya sea por no poder emitirse un juicio valorativo en términos

121 Vid. PAREJO ALFONSO, Luciano: *Administrar y juzgar: dos funciones constitucionales distintas y complementarias. Un estudio del alcance e intensidad del control judicial a la luz de la discrecionalidad administrativa*, Tecnos, Madrid, 1993, p. 131.

122 Vid. GARCÍA DE ENTERRÍA, Eduardo y FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, Tomás Ramón: *Curso de Derecho Administrativo*, Tomo II, Civitas, Madrid, 1993, p. 447.

123 Vid. DESDENTADO DAROCA, Eva: *Discrecionalidad Administrativa...*, cit., p.137.

124 *Ibidem*, p. 137.

de beneficio-riesgo, porque este juicio no haya sido constatado o corroborado, o sencillamente porque dicha constatación no se haya logrado todavía.

A nuestro entender, no sería de extrañar que en este último supuesto, en estricta y lógica aplicación del *principio de precaución*, la Administración considerase procedente la denegación, precisamente ante la ausencia de evidencias científicas que avalen la viabilidad del producto para el cual se solicita la autorización. Precisamente, el *principio de precaución*, concebido como un principio básico o fundamental aplicable en diversos sectores como por ejemplo el medio ambiente o la seguridad alimentaria, se inscribe, como veremos más adelante, dentro del ámbito de la gestión del riesgo¹²⁵, pudiendo invocarse cuando existe un riesgo potencial o, cuando se han identificado los efectos potencialmente peligrosos derivados de un fenómeno, un producto o un proceso, y la evaluación científica no permite determinar el riesgo con certeza suficiente. Esto es, el riesgo puede revelar que persiste una incertidumbre científica acerca de la existencia o el alcance de riesgos reales para la salud pública. En tales circunstancias, ha de admitirse que, en virtud del principio de precaución o cautela, puede adoptarse medidas de protección sin tener que esperar a que se demuestre plenamente la realidad y gravedad de dichos riesgos¹²⁶.

La aplicación de un planteamiento basado en este principio comienza con una evaluación científica lo más completa posible –en este caso, del medicamento–, que identifique en cada fase el grado de incertidumbre científica; y su invocación permite la adopción de medidas provisionales de gestión del riesgo con el fin de asegurar un nivel adecuado de protección mientras se espera estar en disposición de información adicional que permita una determinación más

completa y exhaustiva¹²⁷. La adopción de medidas en este último caso encuentra sentido, especialmente, en los supuestos en los que el medicamento ya se encuentra autorizado y, por tanto, se despliegan las acciones propias de la *farmacovigilancia*, pudiendo dar lugar a la *suspensión* e incluso *revocación* de la autorización. Dado que trataremos más exhaustivamente de estas cuestiones, no nos extenderemos más ahora.

Pero volviendo a la determinación del contenido de la resolución final que pudiera dictarse por la Administración en el marco de un procedimiento de autorización iniciado a instancia de parte, hay que significar lo siguiente: el margen de apreciación resultante de la indeterminación con que la norma disciplina los supuestos contenidos del procedimiento de autorización de comercialización de medicamentos exige que la Administración emplee los medios técnicos más adecuados a su alcance para integrar los conceptos jurídicos indeterminados, motivando la elección realizada conforme a estrictos parámetros técnicos, que *a priori*, excluyen cualquier resquicio de subjetividad o consideración de oportunidad. Por ejemplo, no cabría que la Administración llegase a una resolución denegatoria de la autorización en base a razones de tipo comercial (porque el nuevo producto haga la competencia a otros productos nacionales), ni de tipo económico, ni tampoco por la existencia de un miedo científicamente infundado.

En estrecha conexión con lo anterior y, a la vista de la normativa española, se echa de menos una mayor concreción de la norma acerca de los criterios que deberá manejar la Administración comunitaria al decidir acerca de la solicitud de autorización de comercialización presentada por el particular. A la decisión final, sea cual fuere, se ha de llegar en estricta aplicación del contenido de la normativa comunitaria aplicable (por las remisiones que se efectúan a la misma), sin olvidar que los principios generales que han de aplicarse se recogen en diversas directrices, guías y documentos publicadas por la Agencia o también conocidas como *guidelines* –que tienen en cuenta las características de los medicamentos¹²⁸–, y

125 Vid. CIERCO SEIRA, César: «El principio de precaución: reflexiones sobre su contenido y alcance de los derechos comunitario y español», *RAP*, núm. 163, 2004, pág. 73 y ss.; ESTEVE PARDO, José: «El principio de precaución. El Derecho ante la incerteza científica», *RJC*, núm. 3, 2003, p. 41 y ss.; GONZÁLEZ VAQUÉ, Luis: «La definición del contenido y ámbito de aplicación del principio de precaución en el Derecho comunitario», *GJUE*, núm. 221, 2002, pp. 4-21; REBOLLO PUIG, Manuel. y IZQUIERDO CARRASCO, Manuel: «El principio de precaución y la defensa de los consumidores», *DA*, núm. 265-266, enero-agosto 2003, p. 185 y ss.; y PARDO LEAL, Marta: «El principio de precaución en el Derecho comunitario: de la incertidumbre científica a la seguridad jurídica», *Unión Europea Aranzadi*, octubre 2004, p. 5.

126 Véase, en este sentido, la STJCE de 5 de mayo de 1998, Asunto C-157/96, *National Farmers' Union y otros*, apdo. 63 (Ar. TJCE 1998/79).

127 Sin embargo, el análisis del riesgo no puede basarse en consideraciones puramente hipotéticas (véanse las SSTJCE de 9 de septiembre de 2003, asunto C-236/01 *Monsanto Agricultura Italia y otros*, apdo. 106 [Ar. TJCE 2003/246] y *Comisión vs. Dinamarca*, apdo. 49 [Ar. TJCE 2003/280]).

128 Estos documentos, a pesar de que son disposiciones de carácter no obligatorio, están basadas en los conocimientos científicos del momento. Tal vez se haya optado por la utilización de estas directrices o *guidelines*, que no obligan jurídicamente, en vez de un instrumento jurídico formal, como una Directiva, con el fin de mantener la flexibilidad y no poner obs-

valorando en cada caso concreto la necesidad de acudir al mencionado *principio de precaución*.

En resumidas cuentas: la complejidad, tecnificación y multidisciplinariedad inherentes al procedimiento, hacen necesaria la emisión de una decisión administrativa en base a valoraciones técnicas, para lo cual es preciso dotar de contenido a determinados conceptos jurídicos indeterminados para fundamentar una decisión. La apreciación técnica surgirá en algunos casos como consecuencia de indeterminaciones, vaguedades u otro tipo de imperfecciones de la regulación jurídica. En otros casos, emanará del poder de decisión propio y final de la Administración, consistente en la elección entre diferentes alternativas igualmente válidas. Sin embargo, entendemos que la apreciación técnica no impedirá un posterior control judicial, instrumentalizado principalmente en torno a la motivación de la decisión y la valoración de la documentación técnico-científica, que permitirán, en última instancia, calibrar la racionalidad y razonabilidad de la decisión adoptada.

3.3.2. Operatividad del «principio de precaución» en materia de autorización de medicamentos.

Uno de los principios que ha de tenerse presente en la regulación de la materia que nos ocupa es el de *precaución* o *cautela*. Este principio se encuentra consolidado en el contexto internacional de la protección del medio ambiente, pero desde que, en virtud del Tratado de Maastricht se introdujo en el TCE, el legislador comunitario ha integrado este principio en numerosos Reglamentos y Directivas. A pesar de que solo aparece referido expresamente a la protección del medio ambiente y sin contener ninguna aclaración sobre su significado o forma de aplicación, se ha ido extendiendo progresivamente hacia la protección de otros bienes jurídicos. Así, hemos de deducir que el principio debe extenderse a la protección de la salud humana, lo que supone incluir la salud de los consumidores¹²⁹.

táculos legales al progreso científico.

129 La jurisprudencia europea demuestra la aplicación del principio de precaución no sólo en el ámbito del medio ambiente, sino también en el de los medicamentos, los productos alimenticios, los nuevos alimentos producidos a partir de OMG, los aditivos alimentarios, los productos del sector bovino, los cosméticos, etc. Esta jurisprudencia ha sido comentada por Luis GONZÁLEZ VAQUÉ en diversos trabajos, de entre los cuales destacamos: «El principio de precaución en la jurisprudencia comunitaria: la sentencia *Virginiamicina* (asunto T-13/99)», *RDCE*, núm. 13, 2002, pp. 925-942; «El TJCE confirma su jurisprudencia relativa al principio de precaución: la sentencia *Monsanto Agricultura Italia SpA* y otros», *Unión Europea*

Con el transcurso del tiempo, la jurisprudencia lo ha configurado como un principio general de Derecho comunitario, en virtud del cual cabe adoptar por parte de las autoridades competentes medidas de seguridad aunque no esté científicamente demostrado que su falta de adopción vaya a desencadenar el resultado indeseado¹³⁰. Suele aceptarse que el principio de precaución permite adoptar medidas preventivas, como por ejemplo, la prohibición de una determinada actividad, que es la medida más extrema, incluso en aquellos casos en que, a pesar de haberse realizado una evaluación de riesgos lo más completa posible, persiste la incertidumbre científica sobre la naturaleza y alcance del riesgo inaceptable. Pero esas medidas preventivas y proporcionadas sólo podrán ser removidas si la fase de incertidumbre ya ha sido superada y se han aportado pruebas de carácter científico que demuestren la seguridad de la actividad que se esté llevando a cabo¹³¹. Es por ello que, al invertirse la carga de la prueba, a la luz de este principio, sólo podrán desarrollar actividades potencialmente peligrosas quienes consigan demostrar científicamente su seguridad. Según la Comisión, una acción adoptada en aplicación del principio de precaución puede, en determinados casos, incorporar una cláusula por la que se haga recaer la carga de la prueba sobre el productor, el fabricante o el importador¹³². Esta posibilidad deberá examinarse caso por caso; la Comisión no propugna la aplicación general de dicha obligación a todos los productos. Téngase en cuenta

Aranzadi, junio 2004, pp. 5-13.

130 En la STPI de 26 de noviembre de 2002, *Artegodan vs. Comisión*, Asuntos acumulados T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 y T-141/00, que trata de la anulación de un conjunto de Decisiones de la Comisión de 9 de marzo de 2000 por las que se retiraba la autorización de comercializar medicamentos que contuviesen sustancias anorexígenas de tipo anfetamínico utilizadas en el tratamiento de la obesidad, el TPI se atrevió también por primera vez a definir el principio de precaución en los siguientes términos: se trata de un principio general del Derecho comunitario que impone a las autoridades competentes la obligación de adoptar las medidas apropiadas con vistas a prevenir ciertos riesgos potenciales para la salud pública, la seguridad y el medio ambiente, otorgando a las exigencias ligadas a la protección de estos intereses primacía sobre los intereses económicos. Esta Sentencia ha sido comentada por ROMERO MELCHOR, Sebastián: «La sentencia *Artegodan* del Tribunal de Primera Instancia: el principio de precaución de nuevo en cuestión», *GJUE*, núm. 223, pp. 42-57.

131 Vid. CIERCO SEIRA, César: «El principio de precaución...», cit., p. 106 y ss.

132 Vid. MIR PUIGPELAT, Oriol: *Transgénicos y Derecho. La nueva regulación de los organismos modificados genéticamente*, Civitas, Madrid, 2004. Este autor la considera, con toda razón, *prueba diabólica*, pues consiste en acreditar un hecho negativo, con las dificultades que ello entraña. En el mismo sentido, FERNÁNDEZ DÍEZ, María del Carmen. y OO.AA.: *Semillas transgénicas y protección del medio ambiente*, Ed. Universidad Pontificia Comillas, Madrid, 2008, p. 72.

que la legislación comunitaria no prevé un sistema de autorización previa a la comercialización, a excepción de las reglas aplicables a los medicamentos, organismos modificados genéticamente (OMG), plaguicidas y aditivos alimentarios. En la mayoría de los casos, corresponderá al usuario, a los ciudadanos o a las asociaciones de consumidores demostrar el riesgo que entraña un procedimiento o un producto una vez comercializado.

Sin embargo, en este contexto se plantean una serie de interrogantes, sobre todo en lo relativo a la determinación de los riesgos concretos que deben ser evitados y cuales aceptados; o dicho de otra forma esto último, a la concreción del nivel de seguridad deseado para un producto determinado: ¿cuál es el nivel de riesgo tolerable que se le exige a un medicamento?. Resulta difícil, asimismo, determinar o conocer con exactitud el grado de consenso exigido en la comunidad científica para que quepa dudar razonablemente acerca de la seguridad de un producto, en este caso, de un medicamento. La misma dificultad se plantea a la hora de determinar qué tipo de medidas deben aplicarse para neutralizar el riesgo una vez que éste se detecta o es previsible su aparición.

La Comunicación de la Comisión sobre el recurso al Principio de Precaución¹³³ ha intentado establecer unos parámetros para aclarar estos aspectos y desgranar el contenido del principio. Su objetivo es establecer directrices para su aplicación y elaborar una posición común sobre cómo evaluar, valorar, gestionar y comunicar los riesgos que la ciencia no puede evaluar todavía plenamente¹³⁴. La Comisión, en este documento, estima que el principio de precaución no permite adoptar cualquier medida de seguridad, sino que deben observarse una serie de principios, tales como el de proporcionalidad (medidas proporcionales al nivel de protección elegido), la coherencia con medidas similares ya adoptadas, no discriminatorias en su aplicación, basadas en el examen de los posibles costes y beneficios de la acción (en nuestro caso, sería la evaluación del beneficio-riesgo del medicamento, en términos económicos, pero no solo eso exclusivamente), han de estar sujetas a revisión, a la luz de los nuevos datos científicos y han de ser capaces de designar a quién corresponde la carga

de la prueba (a quién incumbe aportar las pruebas científicas necesarias para una evaluación del riesgo más completa). Importa destacar que, para la Comisión, la decisión acerca de las medidas que deben ser adoptadas es eminentemente política (dependiendo del grado de riesgo que cada sociedad considera admisible) y debe ser tomada con la mayor transparencia posible. En lo que nos atañe, entendemos esta consideración referida a los supuestos en los que los riesgos se presentan, o se produce incertidumbre a la luz de nuevos datos científicos; supuestos en los que debe tomarse una decisión¹³⁵, que en muchas ocasiones, desemboca en la retirada de una autorización, o en la suspensión o necesaria modificación de los términos de la misma.

El principio de precaución adquiere una de sus máximas dimensiones durante la fase de evaluación de un medicamento, debiendo ser tenido en consideración en el proceso de determinación del posible contenido de la resolución final que deba dictarse por la Administración. El principio entra en juego especialmente cuando la evaluación científica preliminar objetiva indica que hay motivos razonables para temer que los efectos potencialmente peligrosos para el medio ambiente y la salud humana, animal o vegetal puedan ser incompatibles con el alto nivel de protección elegido para la Comunidad. El recurso a este principio, como señala la Comunicación de la Comisión, presupone que se han identificado los efectos potencialmente peligrosos derivados de un fenómeno, producto o proceso (en nuestro caso, un medicamento), y que la evaluación científica, por su imprecisión, insuficiencia de datos o su carácter no concluyente, no permite determinar el riesgo con la certeza suficiente. De esta forma, en el procedimiento de autorización, el minucioso y detenido examen de los documentos, las pruebas y protocolos aportados, etc., el principio de cautela o precaución juega un papel relevante. Pero no solo en ese momento. Ahí y, a lo largo de todo el procedimiento, la Administración tiene un protagonismo especial, ya que puede tomar la decisión de dar entrada o no a medidas precautorias y dispone de un margen de apreciación subjetiva a la hora de valorar la incertidumbre científica y el riesgo generado¹³⁶. En este sentido, -matiza ESTEVE PARDO-, son funciones de distinto contenido las que

133 COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *Comunicación de la Comisión de 2 febrero 2000, sobre el recurso al principio de precaución*. (COM núm. 1/2000, de 02-II-2000).

134 Vid. SEGURA RODA, Isabel: «Principio de precaución: ¿es necesaria una (nueva) Comunicación interpretativa de la Comisión?», *GJUE*, núm. 229, 2004, p. 37.

135 Vid. ESTEVE PARDO, José: *Técnica, Riesgo...*, cit., pp. 62-63.

136 Vid. ESTEVE PARDO, José: «Decidir en la incerteza. Lo viejo y lo nuevo del principio de precaución y las medidas cautelares», en: MONTORO CHINER, María Jesús (Coord.): *La justicia administrativa: libro homenaje al Prof. Dr. D. Rafael Entrena Cuesta*, Atelier, Barcelona, 2003, p. 949.

se encomiendan al poder científico (que se atribuye a la Agencia, que tiene funciones de información, dictamen y, en definitiva, valoración de riesgos, pero no de decisión) y las que se encomiendan al poder público, que al final, tienen las funciones de decisión que le hayan sido atribuidas. De esta manera, el órgano comunitario competente para resolver -la Comisión-, haciendo uso de sus potestades discrecionales y en base al principio de precaución, puede denegar una autorización de comercialización, o incluso supeditar su otorgamiento al cumplimiento de una serie de condiciones. En base a este principio, cabe también la posibilidad de llevar a cabo una retirada de una autorización de comercialización una vez que ha sido otorgada. La decisión, como no podrá ser de otra manera, deberá ser motivada y no arbitraria, debiendo basarse en la previa evaluación del riesgo que el medicamento en cuestión suponga para dos bienes jurídicos: la salud de las personas y el medio ambiente; evaluación que habrá de ser realizada (y por tanto, sufragada) por los particulares interesados, con arreglo a criterios estrictamente científicos, aportando las informaciones y siguiendo los principios establecidos detalladamente en la normativa comunitaria sobre medicamentos.

Los sujetos o solicitantes, deben demostrar que concurren las garantías necesarias del medicamento. La evolución del riesgo efectuada por los particulares debe ser controlada por la Administración pública, que cuenta (y debe contar) para ello con el asesoramiento técnico de órganos consultivos integrados por científicos independientes expertos en la materia¹³⁷, y cuyo informe deberá ser preceptivo. Los datos científicos y tecnológicos y la ponderación de las ventajas o peligros que puedan resultar de acciones u omisiones en este ámbito, exige de manera ineludible la articulación de un proceso en el que intervengan expertos capaces de evaluar previamente y con posterioridad la adopción de medidas. Al efectuar este control, la Administración no sólo puede optar entre permitir o prohibir la actividad, en este caso, autorizar o no el medicamento, sino que se encuentra facultada para (y obligada a) imponer a los particulares las condiciones que sean necesarias para garantizar que no se pongan en peligro la salud de las personas. Además, el control ejercido no es sólo inicial, sino que se prolonga mientras dure esa actividad (inspecciones sin previo aviso, etc.). Los particulares tienen la obligación de proporcionar a la Administración cualquier información nueva de que dispongan con relevancia

para la determinación del riesgo. Todo ello, precisamente para garantizar la seguridad jurídica. Por su parte, la Administración dispone de amplias potestades de inspección y control, pudiendo alterar en todo momento las condiciones inicialmente fijadas, pudiendo determinar la retirada del mercado de un medicamento, e imponer sanciones a quienes infrinjan las obligaciones de seguridad establecidas.

3.4. Decisiones administrativas acerca del mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de la autorización de comercialización.

Una vez obtenida la autorización de comercialización de un medicamento y, a la vista de las actividades que integran la farmacovigilancia, existen varias posibilidades a la hora de que la Administración decida sobre su comercialización: se puede mantener la autorización, modificarla, suspenderla e incluso revocarla. Sucede que estos supuestos son objeto de regulación por el legislador, pero no se ha hecho de una forma concreta y precisa, por lo que en algunos casos puede surgir la duda acerca de cuál es la decisión que procede adoptar. Por ello, habrá que acudir a una serie de criterios o parámetros que sirvan de ayuda para poder aclarar cuál deba ser la decisión pertinente.

3.4.1. Criterios a tener en cuenta.

3.4.1.1. La relación beneficio-riesgo del medicamento: un instrumento ejecutivo de la farmacovigilancia.

La utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Idealmente debieran utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo. Pero la realidad es que en la práctica, el uso de la mayor parte de los medicamentos implica un cierto riesgo que debe intentar reducirse al mínimo. Todos sabemos que los medicamentos pueden provocar efectos secundarios, incluso producir potenciales daños, pero aceptamos ese riesgo porque teóricamente nos procuran un beneficio terapéutico. Por el contrario, no podemos aceptar ese riesgo si el valor terapéutico del medicamento es dudoso o nulo. De la misma manera, cuando esta correlación beneficio-riesgo es netamente desfavorable, no tiene ningún sentido continuar la comercialización por el simple hecho de que se expone inútilmente a los pacientes por un beneficio inexistente.

¹³⁷ Vid. MONTORO CHINER, María Jesús: «Seguridad jurídica, principio de cautela y comités científicos», *Documentación Administrativa*, núm. 265-266, 2003, p. 338.

Como un instrumento ejecutivo de la farmacovigilancia, la relación beneficio-riesgo ha venido tradicionalmente a concretarse en el resultado del contraste, a lo largo de los años, entre la indicación terapéutica y las reacciones adversas conocidas gracias al uso masivo del medicamento de que se trate, y que el sistema sanitario contabiliza gracias a las notificaciones (conocidas como tarjetas amarillas por el color del formulario oficial) que realizan los prescriptores si constatan las reacciones adversas. Nos encontramos, pues, ante un concepto eminentemente técnico, y jurídicamente indeterminado, que ha venido careciendo de una suficiente concreción legal. Como un punto de partida normativo para poder aproximarnos al concepto de la relación beneficio-riesgo, podemos acudir al ya derogado RD 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En su Exposición de Motivos, señalaba como fin primordial de la farmacovigilancia la obtención de forma continuada de la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas y, de este modo, asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas. Redacción que vinculaba de forma indisoluble la consideración de la seguridad del medicamento a su prescripción/uso correctos, siempre de acuerdo con las pautas fijadas por su inicial autorización de comercialización.

Lo más cercano a una definición, y solo por remisión a otra norma, lo encontrábamos igualmente en la LM, en cuyo art. 13 d) se legitimaba a la AEMPS para suspender o revocar la autorización de un medicamento cuando muestre una relación beneficio-riesgo desfavorable, en los términos previstos en el art. 10.3 de la citada Ley:

«1. Se otorgará autorización sanitaria a una especialidad farmacéutica si satisface las siguientes condiciones:

- a) Ser segura, es decir, cuando en condiciones normales de utilización no produce efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura.
- b) Ser eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece.
- c) Alcanzar los requisitos mínimos de calidad y pureza que se establezcan.

d) Estar correctamente identificada y acompañada por la información precisa.

[...]

3. La eficacia y seguridad o no toxicidad de los puntos a) y b) del apartado 1 de este artículo se apreciarán en su relación recíproca y teniendo en cuenta el estado de la ciencia y el destino particular de la especialidad farmacéutica de que se trate».

De una forma indirecta se llegaba a una definición de relación beneficio-riesgo que pasaba por la ponderación de la seguridad (en condiciones normales de uso) y eficacia de la especialidad a la luz, tanto de su indicación terapéutica como del estado de la ciencia en cada momento de la vida del producto, con el escollo de que este último criterio es tan trascendental como indeterminado. Ante esa imprecisión normativa, no resulta descabellado pensar que los laboratorios farmacéuticos que han comercializado durante un largo período de tiempo un medicamento son los que deben prever cómo el estado de la ciencia evoluciona cualitativamente, introduciendo productos alternativos que van minimizando esa tensión entre los beneficios y los riesgos de un medicamento, dejando a los productos más antiguos fuera de los parámetros de riesgo. Por tanto, la existencia de un producto alternativo o sustitutivo es un elemento de mayor juicio a la hora de valorar si los riesgos asumidos compensan el beneficio terapéutico obtenido.

Llegados a la vigente LGURM, era de esperar una mayor concreción en la definición del concepto, o por lo menos la aportación de mayores notas de previsibilidad. Lejos de ello, la norma acentúa el grado de discrecionalidad que se le atribuye a la Administración, aligerando de diversas formas los requisitos que informan su actividad. En su art. 10.2, la LGURM determina que la evaluación de los efectos terapéuticos del medicamento se apreciarán en relación con cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública, entendido como relación beneficio-riesgo. El apartado 3 recuerda que dicha regla será asimismo de aplicación a las modificaciones que se produzcan en la autorización y habrá de observarse durante toda la vida del medicamento. Definición que, tanto en la nueva LGURM como en su predecesora LM, no implica *per se* la defectuosidad del producto ni tan siquiera su ineficacia. Más

adelante, el art. 20 de la citada Ley declara que la autorización de un medicamento podrá ser denegada cuando la relación beneficio-riesgo no sea favorable, y cómo la primera renovación quinquenal exigirá una nueva reevaluación de la misma. Esta primera convalidación tendrá un carácter indefinido, salvo que razones de farmacovigilancia justifiquen su sometimiento a un nuevo procedimiento de renovación (art. 21.1 LGURM). Cuestión que igualmente legitimará la incoación del procedimiento de suspensión y revocación de la autorización conforme a lo dispuesto en el art. 22.1 b).

La LGURM no solamente utiliza con profusión el concepto «relación beneficio-riesgo» que estamos estudiando, sino que incluso dedica la totalidad del Capítulo IV, Título II, con la rúbrica «sobre las garantías de seguimiento de la relación beneficio-riesgo en los medicamentos», con una vocación decididamente orientada a la farmacovigilancia. El RD 577/2013 ofrece una definición de *balance o relación beneficio-riesgo del medicamento*, señalando que es la «valoración de los efectos terapéuticos favorables del medicamento en relación con los riesgos asociados a su utilización»¹³⁸. Si bien la relación beneficio-riesgo de un medicamento conforma un criterio o parámetro a seguir, el propio concepto que la norma contiene, al utilizar la palabra «valoración», pone de manifiesto el carácter indeterminado de ese concepto, y nos sitúa en el plano de la discrecionalidad administrativa. La determinación de los efectos terapéuticos favorables del medicamento en relación con los riesgos asociados a su utilización implica realizar una valoración del caso concreto y la Administración está llamada a emitir un pronunciamiento si existen sospechas o razones fundadas de que esa relación beneficio-riesgo puede no ser positiva. Con este criterio, y en ausencia de unas pautas que acoten con rigor dicha referencia, la Administración se reserva un margen de libertad decisoria que deberá estar necesariamente acotado so pena de incurrir en arbitrariedad.

3.4.1.2. La discrecionalidad administrativa: el amplio margen de la Administración para evaluar y decidir.

Ante la tesitura de mantener, modificar, suspender o revocar una autorización de comercialización de un medicamento ya concedida, la Administración ha venido disponiendo de un *amplio margen* para evaluar y decidir. Consideramos que dada la

gravedad de las consecuencias de las decisiones que la Administración tiene en sus manos adoptar, parece claro que el procedimiento a seguir deberá contener un elenco de disposiciones exhaustivas, que habiliten una mejor participación y defensa del afectado, así como que responda a una serie de criterios o baremos lo más acotados y predecibles que sea posible. Con ello se evitaría que la decisión final se redujera a una apreciación subjetiva, y difícil de revisar, de los órganos que intervinieron. Como más adelante matizaremos, una decisión de retirada del mercado de un medicamento no solo afecta al producto concreto, sino a la buena imagen de la empresa, e incluso puede llegar a incidir negativamente en la cotización bursátil de la misma. Sin embargo, en línea con su predecesor RD 1344/2007, el vigente RD 577/2013 obvia de nuevo aportar una referencia más explícita que sirva como parámetro para la difícil medición del equilibrio entre los efectos adversos de los medicamentos y los beneficios terapéuticos derivados de su uso y consumo. Ya desde el precitado RD 711/2002, el titular se ha venido enfrentando a un procedimiento administrativo que se enjuiciaba caso a caso, valorando las circunstancias particulares que el órgano administrativo predeterminase con un altísimo grado de libertad.

Si acudimos a los diferentes preceptos normativos que describen las circunstancias en que las Administraciones públicas pueden otorgar, renovar, modificar, suspender o revocar una autorización de comercialización, podremos ver que se acude a conceptos jurídicos que son indeterminados en grado superlativo: relación beneficio-riesgo desfavorable, ineficacia terapéutica, razones de interés público, riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas, sospecha razonable de un riesgo inminente, etc.

El art. 18 del vigente RD 577/2013 dispone:

«La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de conformidad con la evaluación de los datos de farmacovigilancia, podrá suspender temporalmente o revocar definitivamente la autorización de un medicamento cuando:

1. Tenga una relación beneficio-riesgo desfavorable.
2. Suponga un riesgo no admisible para la salud o seguridad de las personas.

¹³⁸ Vid. art. 2.19 RD 577/2013.

3. Se incumpla la normativa de farmacovigilancia, de acuerdo con lo establecido en el artículo 22.1.d) de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

4. Así se encuentre regulado en la legislación vigente».

El profesor DOMÉNECH PASCUAL, al abordar esta cuestión y preguntarse acerca de si estos conceptos tan vagos e imprecisos ponen de manifiesto la existencia de potestades regladas o discrecionales, considera que «no existe una diferencia cualitativa entre las potestades regladas mediante normas que contienen conceptos jurídicos indeterminados y las potestades discrecionales»¹³⁹; postura que compartimos. De esta forma, en nada cualitativo se distinguen el margen de apreciación que en algunos casos debe reconocerse a la Administración, y de hecho se le reconoce, para interpretar esos conceptos en su zona de incertidumbre –cuando no se aparece evidentemente cuál es la solución justa- y el margen de discrecionalidad de que aquélla dispone en otros supuestos. Sin embargo, adquiere más relevancia saber en qué medida y por qué razones la Administración posee ese margen de apreciación más o menos amplio para ejercer sus potestades. Entiende el citado profesor que la justificación de todo ello reside en que «la Administración, debido a su composición, a sus procedimientos de actuación y a sus mejores recursos personales, materiales y temporales, está cognoscitivamente mejor pertrechada y democráticamente más legitimada que los Tribunales para precisar cuál es en determinados casos la solución óptima»¹⁴⁰. No obstante, si bien no negamos ese carácter especializado de la Administración que este autor reconoce, entendemos que la cuestión no radica en determinar quién se encuentra en una situación significativamente mejor a la hora de resolver un determinado problema. Básicamente porque nos encontramos ante ámbitos diferentes. La función jurisdiccional consiste en «juzgar y hacer ejecutar lo juzgado»¹⁴¹, siendo que, además, la Jurisdicción Contencioso-Administrativa posee un carácter eminentemente *revisor*¹⁴². Hemos

139 Vid. DOMÉNECH PASCUAL, Gabriel: *Régimen jurídico de la...*, cit., p. 285.

140 *Ibidem*, p. 285.

141 El monopolio o exclusividad jurisdiccional aparece en el art. 117.3 de la Constitución Española, proclamando que el ejercicio de la potestad jurisdiccional en todo tipo de procesos, juzgando y haciendo ejecutar lo juzgado, corresponde exclusivamente a los Juzgados y Tribunales determinados por las Leyes.

142 Carácter que mantiene la vigente LJCA.

defendido en el presente trabajo la imposibilidad de que el Juez o Tribunal sustituya la apreciación de los elementos de hecho que han servido de base a la Administración para llegar a la decisión final por el criterio suyo propio. Pero ello no implica *per se* que, en una nueva valoración, interpretación o revisión –en sede judicial- de conocimientos o saberes sensiblemente técnicos y especializados, como son los propios del ámbito médico-farmacológico, se pueda apreciar una actuación desviada, arbitraria o abusiva por parte de la Administración (errores manifiestos, desviación de poder, excesos en su facultad de apreciación, etc.). Téngase en cuenta, además, la posibilidad de practicar prueba pericial en apoyo de la pretensión deducida en el recurso jurisdiccional, y de acudir a expertos científicos que no son menos competentes, prestigiosos o independientes que otros expertos a los que la Administración recurre.

La Sentencia de la Audiencia Nacional (Sala de lo Contencioso-Administrativo, Sec. 4ª), de 27 de febrero de 2002 (Pte.: José GUERRERO ZAPLANA) resulta de interés, y es muy ilustrativa al hacer hincapié en la importancia de practicar prueba pericial en el ámbito que nos ocupa. El Tribunal no toma en consideración unos informes aportados por la parte recurrente por no constituir una auténtica prueba pericial. Dicha resolución señala en su FD sexto: «Por lo que se refiere a la última alegación de la parte recurrente en apelación y que hace referencia a la falta de base científica de la decisión adoptada por la resolución objeto de recurso que acuerda retirar los medicamentos de referencia que tienen en su composición como principios activos determinados productos anorexígenos, hay que decir que la parte recurrente ha aportado al efecto una serie de Informes de parte que no pueden ser tomados en consideración por esta Sala como base suficiente para justificar lo desacertado de la resolución recurrida. Téngase en cuenta que todo lo relativo a la justificación técnica de la resolución recurrida debía haberse acreditado mediante la correspondiente prueba pericial que es la que (con arreglo a las prescripciones de la LEC) permite aportar al proceso los conocimientos técnicos y científicos adecuados y de los que pueda carecer la Sala. Por tanto, todas las alegaciones vertidas por la parte recurrente sobre los efectos adversos de estos medicamentos y si dichos efectos son ó no mínimos ó si hay otras sustancias medicas de uso común con mayor número de efectos perjudiciales, es una cuestión que no puede valorarse por la Sala al no haberse aportado prueba suficiente».

La casuística es muy variada y, aunque el control judicial es limitado, no queda anulado o desvirtuado

por el hecho de que la Administración pueda estar situada en una mejor posición. Consideramos, pues, que los Tribunales pueden revisar –si bien con límites inherentes- la decisión adoptada por la Administración, ya que no se hallan en peor situación que esta última para precisar cuál es la solución óptima en este ámbito tan complejo. De no ser así, se podría menoscabar el derecho fundamental a la tutela judicial efectiva consagrado en el art. 24 de la Constitución Española, el cual exige un control jurisdiccional lo más amplio posible de la decisión de la Administración.

3.4.1.3. La toma de decisiones administrativas ante la incerteza: de nuevo, el principio de precaución y sus límites.

Recordemos que una de las novedades más destacadas como criterio para decidir en situaciones de incerteza es la afirmación del denominado *principio de precaución* o de cautela. Aunque es un principio poco precisado en lo que a su contenido se refiere, entendemos que su operatividad fundamental es precisamente esa: que faculta a los poderes públicos para que, en situaciones de incerteza, puedan tomar decisiones fundadas en el principio de precaución y que difícilmente podrían adoptar de otra manera, ya que las concretas determinaciones del Derecho positivo no les habilitan para ello. El ámbito de los medicamentos no es el único en el que puede operar este principio; las circunstancias son ya muy conocidas: alimentos, cultivos, productos, instalaciones que cumplen con todos los requisitos legales, pero que pueden generar un riesgo para la salud o para el medio ambiente. Al no existir una certeza absoluta sobre la existencia del riesgo, sobre su gravedad, difícilmente se podría adoptar una decisión preventiva, negativa, denegando la comercialización de un producto, o su retirada del mercado, en base a la legalidad vigente que ha sido observada escrupulosamente por el productor que se trate. El principio de precaución viene así a dotar de cobertura a este tipo de situaciones, para que se puedan tomar decisiones en principio con una orientación preventiva y un contenido negativo: no solamente la denegación de una autorización de comercialización, o incluso el cierre de una instalación o laboratorio productor, sino también la retirada del producto del mercado.

En definitiva, este principio es relevante cuando se observa la posibilidad de que existan riesgos nocivos para la salud, pero la información y los datos existentes puedan no ser suficientes para permitir

realizar una evaluación de los riesgos completa. Bajo estas circunstancias, los gestores de riesgos podrán adoptar medidas o acciones para proteger la salud basándose en este principio de cautela, siempre que se establezcan al mismo tiempo estudios científicos más completos. Pero, como es lógico pensar, el principio de precaución tiene sus límites. No se puede perder de vista que tales medidas han de cumplir con los principios normales de no discriminación y proporcionalidad y deben considerarse como provisionales hasta el momento en que una información más completa sobre el riesgo pueda ser recogida y analizada.

3.4.2. Decisiones administrativas sobre el mantenimiento de la autorización.

La eficacia de los medicamentos –sus beneficios sociales- depende en buena medida de elementos valorativos, subjetivos. El grado de nocividad que la autoridad competente puede considerar aceptable depende de los beneficios que se supone que el medicamento debe reportar. En efecto, los conceptos de «nocividad» y de «efecto terapéutico» sólo pueden entenderse en su relación recíproca. Así, las razones que llevaron en un momento dado a una Autoridad competente a mantener la autorización de comercialización de un medicamento pese a la existencia de determinados efectos nocivos pueden desaparecer si tal autoridad considera que los beneficios que justificarían tal autorización, a saber, la existencia de una eficacia terapéutica, han dejado de existir. Pero, ¿qué sucede si, por ejemplo, la AEMPS tras recibir y evaluar sumariamente diversas notificaciones de sospechas de reacciones adversas decide mantener el *statu quo* por entender que no hay motivo para actuar de otra manera? En tal caso, nos encontramos ante una decisión a todas luces «invisible» que resulta especialmente peligrosa. Y entendemos que ello es así porque no existe en la regulación vigente un procedimiento formalizado para garantizar que esta decisión se toma acertadamente, de forma legítima y con la participación de todos los agentes afectados. Al no existir cauce procedimental alguno, tampoco se prevén mecanismos para dar a conocer las razones que llevan a la Administración a mantener la autorización otorgada en su día, ni tampoco para notificarla a sus potenciales interesados.

Como ya se ha dicho, antes de la entrada en vigor de la LGURM, la Administración venía resolviendo de forma periódica sobre las sucesivas renovaciones de la autorización, de tal forma que la decisión de renovar la autorización venía respaldada por un

procedimiento formalizado mediante el cual se valoraba cada cinco años la relación beneficio-riesgo del medicamento. Con la nueva regulación, este pronunciamiento periódico queda suprimido, porque solamente es preceptiva una única renovación, a partir de la cual la autorización adquiere una *vigencia temporalmente indefinida*. Esta previsión tiene importantes repercusiones; piénsese en los casos en que la Administración mantiene indefinidamente un medicamento que la sociedad valora negativamente, o que de veras produce reacciones adversas que exceden del margen tolerado. En tales casos, no vemos las razones que justifiquen tal mantenimiento indefinido. Sin embargo, la tensión que provoca esta laguna normativa queda aminorada a la vista de lo dispuesto en el art. 19.4 a) RD 577/2013, en el cual se dice que la Administración debe recabar del titular de la autorización de comercialización un informe en el que se evalúe el problema de seguridad detectado y, en su caso, la relación beneficio-riesgo del medicamento para las condiciones de uso autorizadas en España, incluyendo propuesta de medidas para la reducción del riesgo. Igualmente, la laguna queda parcialmente colmada cuando la normativa comunitaria prevé que cualquiera de los Estados miembros, la Comisión o el titular de la autorización de comercialización pueden desencadenar un procedimiento encaminado a tomar una decisión comunitaria acerca de la suspensión, revocación o modificación de una autorización, especialmente para tener en cuenta la información recogida en el marco de la farmacovigilancia. Pero la realidad es que en la regulación española no se articula la posibilidad de que particulares o asociaciones de pacientes puedan instar un procedimiento para lograr alguno de los anteriores extremos; a lo que el legislador debería dar respuesta, pues piénsese en casos de pacientes que sufren graves daños como consecuencia de la ingesta de un medicamento cuya comercialización en el mercado prosigue sin que la Administración altere el *statu quo* por entender que no hay motivo para actuar de otra manera, obligando a aquéllos a acudir a la vía judicial con el elevado coste que ello implica.

3.4.3. La modificación de la autorización, suspensión y revocación de la autorización.

3.4.3.1. La modificación de la autorización.

A lo largo del ciclo de vida de un medicamento, pueden cambiar diferentes aspectos del mismo. Los avances tecnológicos y nuevos datos científicos ofrecen la posibilidad de mejorar los medicamentos

existentes. Estos progresos se refieren, por ejemplo, a su proceso de fabricación, a los métodos de purificación o también a la introducción de una nueva indicación terapéutica y a la actualización de los prospectos destinados a los pacientes, que incorporan nuevas informaciones en materia de seguridad obtenidas como consecuencia de la observación de efectos secundarios. Además, la consolidación de la industria farmacéutica a través de fusiones y adquisiciones genera también numerosas modificaciones administrativas, tales como, por ejemplo, cambios de nombre de las empresas farmacéuticas o de sus direcciones. Todos estos cambios constituyen modificaciones o variaciones, y los titulares de autorizaciones de comercialización de un medicamento deben comunicarlos obligatoriamente a las autoridades competentes.

No es una cuestión baladí, pues la industria farmacéutica dedica una parte importante de su trabajo reglamentario a la gestión de estas variaciones. Algunos datos resultarán ilustrativos. Por ejemplo, para una empresa mediana que produzca medicamentos genéricos y que tenga más de 400 productos repertoriados (diferentes presentaciones farmacéuticas y dosis incluidas), el número total de variaciones presentadas supera las 4.000 al año. Para una gran empresa, esta cifra número es de aproximadamente 19.000¹⁴³. Según los datos recogidos en la Memoria de Actividades de la AEMPS correspondiente al balance anual 2009, se solicitaron 23.518 variaciones de medicamentos autorizados -9.750 menos que en 2008. De ellas, 9.801 se tramitaron mediante procedimiento europeo y 13.717 a través de procedimiento nacional¹⁴⁴.

Las variaciones en la autorización pueden darse por asuntos tan importantes como la introducción de una nueva indicación terapéutica, un nuevo modo de administración del medicamento, cambios en el prospecto o en la ficha técnica o cambio en el centro de producción del medicamento, entre otros¹⁴⁵.

143 Así se hace constar por el PARLAMENTO EUROPEO (Comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Seguridad Alimentaria) en su Proyecto de Informe sobre la propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se modifican la Dir. 2001/82/CE y la Dir. 2001/83/CE en lo relativo a las variaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos (COM [2008] 0123-C6-0137/2008-2008/0045 [COD]), Pte.: Françoise GROSSETÊTE, 26-VI-2008.

144 Vid. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: *Memoria de Actividades 2009*, pp. 14-15. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/>

145 Por otra parte, las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización se clasifican en: a) Las modificaciones de importancia menor IA, para modificaciones de

En lo que se refiere a las posibles modificaciones de la autorización por razones de farmacovigilancia, el art. 16 RD 577/2013 establece que cuando el titular de una autorización de comercialización de un medicamento conozca nueva información relevante que afecte a la seguridad de dicho medicamento, deberá actualizar sin dilación el expediente de autorización y registro, mediante los procedimientos de modificación de las condiciones de autorización de medicamentos de uso humano, siendo su incumplimiento causa de suspensión o revocación de la autorización. Asimismo, el titular de la autorización de comercialización tendrá que asegurarse de que la información del medicamento esté actualizada, en función de los últimos conocimientos científicos. Igualmente, la AEMPS se reserva la potestad de restringir las condiciones de autorización de un medicamento cuando de la evaluación de los datos de farmacovigilancia se inferan razones de interés público, defensa de la salud o seguridad de las personas. Esta última previsión normativa revela una vez más el amplísimo margen para evaluar y decidir de que dispone la Administración, dada la amplitud de los conceptos jurídicos indeterminados a los que recurre.

3.4.3.2. La suspensión y revocación de la autorización.

Como manifestación de la amplia facultad discrecional con que cuenta la Administración comunitaria para valorar las circunstancias concurrentes en razón del interés general, esto es, de la protección de la salud, es la posibilidad de *suspender* o *revocar*, según proceda, la autorización de comercialización del medicamento previamente concedida. Ambas soluciones se arbitran por la Administración en función del nivel de riesgo que respecto de un determinado medicamento se pueda predicar en un momento posterior al otorgamiento de la autorización. Resulta meridianamente claro que si la Administración procede

carácter puramente administrativo, relativas a cambios menores de los procedimientos físico-químicos si este nuevo procedimiento es equivalente al antiguo, cambios en las características de algún excipiente, etc.; b) Las modificaciones de importancia mayor de tipo II, para la adición de una nueva indicación terapéutica o la modificación de una existente, modificaciones sustanciales en el proceso de fabricación o en la formulación, cambios del resumen de características del producto, etc.; c) Las extensiones de una autorización de comercialización, para ciertos cambios en el principio activo que no sean significativos o no se exceptúen expresamente, cambios en la concentración, forma o vía de administración y cambio o adición de especies de destino en el caso de medicamentos veterinarios; y, en fin; d) Las modificaciones de importancia menor IB, para todas aquellas modificaciones que no se encuentren comprendidas en las tres anteriores.

a suspender cautelarmente o a revocar con carácter definitivo la autorización de un medicamento, es porque éste presenta un riesgo excesivo o, cuando menos, intolerable, para la salud de las personas. Obviamente, la adopción de tales medidas restrictivas implica realizar un juicio valorativo del estándar de seguridad exigible al producto, sopesando la relación beneficio-riesgo y valorando pormenorizadamente cada caso concreto; todo lo cual no deja de entrañar una gran dificultad. Comoquiera que se trata de medidas limitativas, deberán llevarse a cabo con pleno sometimiento a lo previsto en la legislación y con las garantías necesarias para que el interesado pueda hacer valer sus derechos.

La vigente LGURM establece los supuestos en lo que procede la suspensión y/o revocación de la autorización de comercialización de los medicamentos¹⁴⁶. En primer término, hay que destacar los supuestos en los que la autorización será temporalmente suspendida o definitivamente revocada por la Agencia, esto es, de oficio. Tales supuestos se relacionan en el apdo. 1º del art. 22. Según este precepto:

«La autorización será temporalmente suspendida o definitivamente revocada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes casos:

- a) Cuando el medicamento no tenga la composición cuantitativa o cualitativa autorizada o cuando se incumplan las garantías de calidad o cuando no se ejecuten los controles de calidad exigidos en esta Ley.
- b) Cuando, con base en los datos de seguridad, el medicamento tenga, en las condiciones habituales de uso, una relación beneficio/riesgo desfavorable.
- c) Cuando el medicamento resulte no ser terapéuticamente eficaz.
- d) Cuando los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.
- e) Cuando, por cualquier otra causa, suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas o animales.

146 Vid. art. 22 LGURM.

f) En cualquier otro caso en el que la Agencia Europea de Medicamentos así lo hubiere acordado».

Como se puede observar, los anteriores supuestos están estrechamente vinculados con las garantías de calidad, seguridad y eficacia exigibles a todo medicamento para su comercialización. La posible materialización de alguno de estos supuestos justificaría la puesta en marcha de determinadas acciones propias del ámbito de la farmacovigilancia.

Entendemos que la posibilidad de la adopción de medidas de suspensión o revocación es una de las cuestiones de la actuación administrativa que más problemas puede ocasionar en materia de medicamentos, ya que genera perjuicios económicos al titular de la autorización, que van más allá de la pérdida de ingresos por la venta de un determinado medicamento y que alcanzan al buen nombre del laboratorio o a la fama que pueda recaer sobre productos semejantes o que tengan idéntica procedencia. Téngase en cuenta el perjuicio financiero que puede sufrir una Compañía farmacéutica, debido a la disminución de las ventas como consecuencia de una pérdida de confianza respecto a su medicamento, lo cual es extremadamente difícil de cuantificarse de modo suficientemente completo para su hipotética indemnización¹⁴⁷. La retirada completa del mercado de un medicamento supone su inmediata exclusión de las listas del comercio farmacéutico y su supresión de las listas de medicamentos que sirven de base a los médicos para aconsejar y recetar. Pues bien, debe destacarse que la confianza de los consumidores y profesionales sanitarios en un medicamento es especialmente sensible a las declaraciones según las cuales ese medicamento presenta un peligro para la salud del paciente. Incluso si posteriormente se niega la veracidad de esas declaraciones, a menudo es imposible restablecer la confianza en el producto retirado, salvo en casos particulares, a saber, cuando las cualidades del medicamento son especialmente apreciadas por los usuarios y no existe un producto sustitutivo perfecto, o si el fabricante disfruta de una

reputación excepcionalmente buena, de forma que no se puede afirmar que no podrá recuperar las cuotas de mercado que tenía antes de la retirada. Si bien se trata de medidas con una gran repercusión económica, social e incluso mediática, no olvidemos que se encuentran en juego bienes jurídicos de especial consideración, como es la vida, integridad y salud de las personas, lo que razonablemente justifica su adopción. Sin duda alguna, es el interés público, manifestado por la necesaria protección de la salud pública, el que justifica que estas medidas puedan ser llevadas a buen término y, en principio, debe atribuirse incontestablemente un carácter preponderante a las exigencias ligadas a la protección de la salud pública frente a las consideraciones económicas. Por otro lado, hay que tener presente que en un sector como el que nos ocupa, que a menudo requiere inversiones considerables y en el que las autoridades competentes pueden verse obligadas a intervenir rápidamente cuando aparecen riesgos para la salud pública, por razones que las empresas afectadas no siempre pueden prever, corresponde a estas últimas protegerse frente a las consecuencias de dicha intervención mediante una política apropiada, so pena de que sean ellas mismas quienes carguen con los perjuicios derivados de dicha intervención.

Han sido muchos y muy variados los supuestos en los que la Administración ha acordado la suspensión de la autorización de comercialización de un medicamento determinado. Pondremos dos ejemplos en el ámbito del procedimiento comunitario centralizado de autorización de medicamentos. El *levacetilmetadol* se autorizó por primera vez en EE.UU en 1994, para el tratamiento sustitutivo de la deshabituación de opiáceos en pacientes previamente tratados con metadona. Posteriormente, en 1997, se autorizó en la UE a través del procedimiento comunitario centralizado. En diciembre de 2000, tras la comunicación de diez casos de arritmias ventriculares graves, la EMEA inició un proceso de reevaluación del medicamento. Como medida de precaución, recomendó a los prescriptores no iniciar nuevos tratamientos con *levacetilmetadol* y que los pacientes en tratamiento fueran revisados. En abril de 2001, el *Committee for Proprietary Medicinal Product*, después de comprobar que los datos preclínicos y clínicos apuntaban hacia un potencial arritmogénico importante del medicamento, recomendó la suspensión de la autorización de comercialización, que sería después formalizada por la Comisión Europea¹⁴⁸. Otro ejemplo de suspensión

¹⁴⁷ No resulta estrambótico, a mi entender, pensar en la posible interposición de reclamaciones de responsabilidad patrimonial frente a la Administración con la pretensión de que se reparen los daños que se hubieran ocasionado por una resolución de retirada definitiva de una autorización de comercialización, dejada posteriormente sin efecto, por no haberse acreditado suficientemente las circunstancias que justificaban dicha retirada. En cualquier caso, como en todo supuesto de responsabilidad patrimonial de la Administración —a lo que se añade la dificultad propia de esta materia—, habría que realizar una valoración del caso concreto, a la luz de los principios y requisitos aplicables.

¹⁴⁸ Vid. EMEA Public Statement on ORLAAM (Levacetylmethadol): *Recommendation to Suspend the Marketing Authorisation in the European Union*. Disponible en la URL:

cautelar de comercialización viene representado por *rimonabant*, autorizado en la UE en 2006, también por procedimiento centralizado, como adyuvante de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de pacientes obesos o pacientes con sobrepeso con factores de riesgo asociados. En el momento de su autorización, las alteraciones psiquiátricas, en particular los trastornos depresivos, se identificaron como el problema de seguridad más relevante asociado a este medicamento. Posteriormente a su comercialización fueron aumentando los casos notificados de trastornos psiquiátricos graves, incluyendo intento de suicidio y suicidio consumado. En la última revisión efectuada por el *Committee for Medicinal Products for Human Use* en 2008, concluyó que, con la información de que disponía en aquéllos momentos, el balance beneficio-riesgo de *rimonabant* era desfavorable¹⁴⁹.

Una acción pública preventiva que implique el control de un riesgo y consecuencias ciertas se apoyará en la aplicación de medidas de eminente contenido negativo sobre el medicamento de que se trate, como es la suspensión. Medidas cuya aplicación será consecuencia directa de una infracción manifiesta y flagrante –no olvidemos que la Administración también puede no solo suspender, sino también *revocar* definitivamente la autorización- de la legalidad imperante. Pero en ocasiones, la Administración tendrá que decidir en la incerteza, entrando en juego el *principio de precaución* y desplegando toda su operatividad. Las medidas más contundentes que en virtud de dicho principio se adopten, dotarán al principio de un contenido ciertamente negativo, pues dichas medidas tendrán un importante carácter limitativo y, por ello, se identifican con las medidas más características de la actividad de policía administrativa. Como decimos, este principio tendrá así un efecto limitador de la actividad de los particulares, por cuanto nadie discute que no solamente la denegación de una autorización de comercialización de un medicamento es una medida restrictiva e incidente en la esfera jurídica de los sujetos, sino que también lo es la *suspensión* y la *revocación* de dicha autorización.

Una decisión de retirar la autorización de comercialización de un medicamento, que constituye, además, el obstáculo más restrictivo a los intercambios

de productos legalmente fabricados y comercializados en otros Estados miembros –a la libre circulación de medicamentos-, sólo puede adoptarse si el riesgo real para la salud pública que se haya alegado resulta suficientemente acreditado sobre la base de los datos científicos más recientes disponibles en la fecha de adopción de tal decisión. En semejante contexto, los medios que se elijan han de limitarse a lo que sea efectivamente necesario para garantizar la salvaguardia de la salud pública; han de ser proporcionados al objetivo así perseguido, el cual no se habría podido alcanzar con medidas menos restrictivas de los intercambios intracomunitarios¹⁵⁰. En efecto, las medidas que la Administración adopte deberán ajustarse al principio de proporcionalidad, entendido éste como principio análogo al de racionalidad, y ciñéndose al interés público. Pero, ¿cuándo se entiende que una medida adoptada viola el principio de proporcionalidad? Para su determinación habrá que preguntarse acerca de si el objetivo perseguido con dicha medida habría podido realizarse mediante otra que impusiese una carga menos costosa o gravosa¹⁵¹. En todo caso, las medidas restrictivas pueden ser, como es lógico, controlables por la jurisdicción. De esta manera, se permitirá verificar al Juez o Tribunal de qué manera han sido valoradas las ventajas y desventajas derivadas de una acción administrativa; pero no solamente apreciará si los medios empleados por la Administración resultan adecuados y no excesivos para el fin que persigue ésta con su actuación, sino que además debe examinar si el medio utilizado por la Administración no afecta a otros intereses públicos, de forma desproporcionada e irrazonable¹⁵².

Tanto es así que los criterios de retirada de autorizaciones de comercialización de medicamentos han ido siendo matizados, perfilados e interpretados por la jurisprudencia del Tribunal de Justicia europeo, que ha ido resolviendo diferentes recursos planteados contra las decisiones administrativas de retirada de autorizaciones de comercialización de medicamentos. El Tribunal europeo ha recordado que, cuando se procede a toda evaluación de un medicamento, el grado de nocividad que la autoridad competente

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018335.pdf

149 Vid. EMEA: *Questions and answers on the recommendation to suspend the marketing authorisation of Acomplia (rimonabant)*. Disponible en la URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500014779.pdf

150 Vid. las SSTJCE asunto 174/82, *Sandoz*, apdo. 18, y de 23 de septiembre de 2003, asunto C-192/01, *Comisión vs. Dinamarca*, apdo. 45

151 Vid. REMOTTI CARBONELL, José Carlos y CASADO CASADO, Lucía: «El control de la discrecionalidad administrativa en el Derecho comunitario europeo», *RVAP*, núm. 44, 1, 1996, p. 123.

152 En este sentido, LÓPEZ GONZÁLEZ, José Ignacio: *El principio general de proporcionalidad en Derecho Administrativo*, Ed. Instituto García Oviedo, Universidad de Sevilla, 1988, pp. 33-34.

puede considerar aceptable depende concretamente de los beneficios que se supone que el medicamento debe reportar, de modo que los requisitos relativos, respectivamente, a la eficacia y a la seguridad de un medicamento sólo pueden entenderse en su relación recíproca¹⁵³. Igualmente, si se dispone de datos nuevos en relación a un medicamento que, aun sin disipar la incertidumbre científica, permiten razonablemente dudar de la inocuidad y/o de la eficacia de tal medicamento y conducen a una apreciación desfavorable de su balance beneficio-riesgo, las autoridades competentes están obligadas, en virtud de las previsiones contenidas en la normativa comunitaria en relación con el principio de cautela, que constituye un principio general del Derecho comunitario, a suspender o retirar la autorización de comercialización de dichos medicamentos¹⁵⁴.

3.4.4. Procedimiento español para la modificación, suspensión o revocación de la autorización de comercialización.

Para acordar tanto la alteración como la suspensión o revocación del régimen de autorización de comercialización de un medicamento, es preciso seguir el cauce procedimental de urgencia que se recoge en el RD 577/2013 y que es común para esas finalidades. Este procedimiento no será de aplicación a los medicamentos autorizados mediante el procedimiento centralizado establecido en el Regl. (CE) 726/2004, los cuales se registrarán por su normativa específica¹⁵⁵.

3.4.4.1. Inicio.

El procedimiento se debe iniciar de oficio por la propia AEMPS, aunque deberá haber conocido la circunstancia que da lugar a dicho inicio por haberlo comunicado, o bien la propia Agencia, o una

153 En este sentido, la sentencia *Artegodan y otros/Comisión* [Ar. TJCE 2002\351], antes citada, apdo. 178.

154 En estos términos, la STPI (Sala de lo Sala Segunda ampliada), de 28 de enero de 2003, asunto T-147/2000, *Les Laboratoires Servier vs. Comisión*, cuyo objeto era la anulación de la Decisión de la Comisión de 9 de marzo de 2000, relativa a la retirada de la autorización de comercialización de los medicamentos de uso humano que contengan las sustancias «dextfenfluramina» y «fenfluramina» [C(2000) 573]. En este caso, en apoyo de la pretensión deducida en su recurso, la demandante invocaba, entre otros, los siguientes motivos: la irregularidad formal del dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas, el error manifiesto de apreciación y la violación del principio de buena administración, la violación del principio de proporcionalidad y, la motivación insuficiente de la Decisión impugnada.

155 Así lo dispone expresamente el art. 20.4 RD 577/2013.

Comunidad Autónoma, o bien alguno de los profesionales sanitarios participantes en farmacovigilancia, o el propio titular de la autorización de comercialización; pues todos ellos tienen obligación de poner en conocimiento de la AEMPS la sospecha de reacciones adversas que puedan haberse producido. Precisamente la necesidad de protección del interés general es lo que conduce a que se facilite que todos los posibles interesados en la farmacovigilancia puedan ser los que tengan a su cargo la iniciación del procedimiento para la modificación, suspensión o revocación de las autorizaciones de comercialización previamente concedidas.

3.4.4.2. Fase de instrucción.

Esta fase se compone de la realización de varios informes sobre las circunstancias que rodean las condiciones de la autorización. Esto es así porque la decisión de alterar una autorización o bien suspenderla o revocarla exige un apoyo técnico y científico que solo se puede aportar al expediente que debe tramitarse mediante la incorporación de cuantos informes técnicos se consideren necesarios para un mejor conocimiento de la realidad científica y técnica.

La Agencia solicitará al titular de la autorización de comercialización un informe en el que se evalúe el problema de seguridad detectado y, en su caso, la relación beneficio-riesgo del medicamento para las condiciones de uso autorizadas en España, incluyendo propuesta de medidas para la reducción del riesgo. Dicho informe se ajustará a la estructura y cuestiones que se especifiquen en la solicitud. El informe deberá ser remitido en el plazo máximo de sesenta días naturales desde la recepción de la solicitud, a menos que por la urgencia del problema se establezca un plazo menor, o en casos excepcionales y a petición del titular, se acuerde con la AEMPS una ampliación de este plazo¹⁵⁶. A la vista del informe anterior, la AEMPS elaborará un informe de evaluación del problema de seguridad¹⁵⁷. Si de este informe se desprende la necesidad de adoptar una medida de suspensión o revocación de la autorización, o modificación relevante de las condiciones de uso por motivos de seguridad, se dictará resolución indicando los recursos procedentes y el plazo de ejecución, que se notificará al interesado¹⁵⁸.

156 Vid. art. 19.4 a) RD 577/2013.

157 Vid art. 19.4 b) RD 577/2013.

158 Vid art. 19.4 c) RD 577/2013.

3.4.4.3. Resolución.

La resolución final se dictará por el órgano competente, que es la AEMPS, indicándose los recursos que sean procedentes. Este procedimiento se resolverá y notificará como máximo en el plazo de seis meses, sin perjuicio de la interrupción del plazo para la emisión de informes, cuando sea oportuno..

En el caso del procedimiento de modificación de la autorización, la resolución indicará los cambios que deben introducirse en la ficha técnica, prospecto, etiquetado y ámbito de uso del medicamento, así como otras medidas encaminadas a reducir el riesgo e informar a los profesionales sanitarios y usuarios. De conformidad con dichas indicaciones, el titular de la autorización de comercialización deberá solicitar la oportuna modificación de las condiciones de autorización del medicamento, de conformidad con los procedimientos previstos en la normativa, para la autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Las resoluciones de suspensión, revocación y modificación relevante de la autorización, en lo que puedan afectar a la salud pública de terceros países, se pondrán en conocimiento de la Organización Mundial de la Salud¹⁵⁹.

3.4.4.4. Medidas cautelares.

La posibilidad de adoptar medidas cautelares¹⁶⁰ es uno de los aspectos que tal vez más problemas puede llegar a ocasionar, precisamente porque están en juego intereses económicos de importe muy sustancial y, en consecuencia, una suspensión –aún con carácter cautelar- de una autorización para la comercialización de un medicamento, puede tener graves repercusiones económicas para los intereses de ciertos laboratorios. Este tipo de medidas pueden enmarcarse dentro del principio de precaución que en materia de gestión de riesgos vienen propugnando la

jurisprudencia comunitaria y la Comisión Europea, conforme a la cual, -como ya sabemos- cuando subsisten dudas sobre la existencia y alcance de riesgos para la salud pública, las Instituciones pueden adoptar medidas de protección sin tener que esperar a que se demuestre plenamente la realidad y gravedad de tales riesgos, siempre que los actos de las instituciones no rebasen los límites de lo que resulta apropiado y necesario para el logro de los objetivos legítimamente perseguidos por la normativa controvertida, entendiéndose que cuando se ofrezca una elección sobre varias medidas adecuadas, deberá recurrirse a la menos onerosa, y que las desventajas ocasionadas no deben ser desproporcionadas con respecto a los objetivos perseguidos.

El RD 577/2013 establece la posibilidad de que en un procedimiento de suspensión o revocación de la autorización se pueda acordar la suspensión preventiva, con la exigencia de que se trate mediante resolución motivada. El art. 21.1 del citado RD obliga a la AEMPS a informar de las medidas cautelares tomadas a más tardar el día hábil siguiente a las comunidades autónomas, a los Estados miembros, a la Comisión Europea y a la EMEA cuando una autorización de comercialización deba ser objeto de suspensión, revocación o modificación que implique una restricción relevante del uso del medicamento.

La regulación que se establece es claramente garantista para el paciente-consumidor, con cierto menoscabo de los intereses del titular de la autorización cuando se habla de que «los gastos que ocasionen estas medidas correrán a cargo del interesado, sin que ello tenga, en ningún caso, carácter sancionador». No cabe desconocer que, sin duda, es el interés público, manifestado por la necesaria protección de la salud pública, el que aconseja que se proceda a admitir la radicalidad de estas medidas que anticipan el resultado de un procedimiento como el diseñado para lograr por la vía ordinaria la suspensión o revocación de una autorización de comercialización.

4. CONCLUSIONES.

1. Los medicamentos han ayudado fuertemente a la humanidad a lograr grandes avances en la salud y a prolongar la vida de las personas. Es importante reconocer el papel tan decisivo que ha desempeñado el medicamento a lo largo de la Historia. El progresivo descubrimiento de nuevos fármacos, y las aportaciones de éstos al bienestar de las personas y a la salud pública son innegables, hasta el punto que la sociedad actual no sería la misma sin ellos.

159 Vid art. 22.3 RD 577/2013.

160 Sobre las medidas cautelares administrativas en general, nos remitimos a MARINA JALVO, Belén: *Medidas provisionales en la actividad administrativa*, Lex Nova, Valladolid, 2007. En materia sanitaria y farmacéutica, resulta interesante el trabajo del profesor CIERCO SEIRA, César: «Las medidas preventivas de choque adoptadas por la Administración frente a los productos insalubres», *RAP*, núm. 175, 2008, pp. 55-111; y también el trabajo de DOMÈNECH PASCUAL, Gabriel: «La responsabilidad patrimonial de la Administración derivada de la adopción de medidas cautelares», *REDA*, núm. 125, 2005, pp. 65-99.

2. Los medicamentos poseen propiedades curativas o preventivas respecto de las enfermedades humanas. Sin embargo, los espectaculares beneficios que reportan los medicamentos no deben hacernos menospreciar las reacciones adversas que pueden presentarse y que perfectamente ejemplifica la tragedia de la Talidomida. Las víctimas de este fármaco protagonizaron uno de los episodios más dramáticos, que dio la vuelta al mundo, marcando un punto de inflexión en lo referente a la normativa farmacéutica, ya que miles de niños nacieron con graves malformaciones congénitas, lo que condujo a una retirada definitiva del medicamento.

3. Uno de los aspectos nucleares del Derecho Farmacéutico es la necesaria intervención administrativa que se proyecta con gran intensidad durante todo el ciclo de vida del medicamento, que abarca desde el proceso de fabricación del medicamento hasta una de las fases más importantes, que es la vigilancia y control de reacciones adversas. La farmacovigilancia tiene como finalidad conocer el comportamiento de los medicamentos por la necesidad de evaluar el uso, los efectos y la seguridad durante su comercialización. Se debe realizar porque la información en medicamentos nuevos, obtenida durante la fase anterior a la comercialización con respecto a las posibles reacciones adversas es inevitablemente incompleta. Por tanto, se trata de una intervención administrativa que es necesaria y proporcionada respecto al fin perseguido: la protección de la salud pública.

4. La comercialización de los medicamentos requiere una autorización administrativa previa, que solo puede otorgarse si la calidad, seguridad y eficacia de estos productos quedan acreditadas mediante rigurosos estudios científicos. Pero por abundantes y serios que sean tales estudios siempre existe el peligro, nada desdeñable, de que no permitan detectar todos los efectos adversos del correspondiente fármaco, y de que algunos de ellos se materialicen cuando ya se encuentra en el mercado. La importancia que tiene vigilar los medicamentos ya comercializados resulta incontestable, a fin de advertir con la mayor celeridad posible sus eventuales efectos nocivos y adoptar con suma rapidez las correspondientes medidas de protección de la salud.

5. Todo paciente tiene derecho a conocer los beneficios y los riesgos del medicamento que está recibiendo; el laboratorio productor debe conocer la seguridad a largo plazo del producto que fabrica, por lo que debe llevar a cabo actividades de farmacovigilancia en la fase de comercialización, para garantizar

el perfil de seguridad de sus productos. La implicación de todos los agentes afectados y la apuesta de las autoridades por una mayor información y transparencia, podrán proporcionar una mayor confianza. En todo momento, el objetivo primordial debe ser la protección de la sociedad frente a determinados riesgos que pueden ser potencialmente ocasionados por el uso de medicamentos y productos farmacéuticos.

6. Algunos casos mediáticos de retirada de medicamentos han levantado ciertas preocupaciones a nivel social y político, lo que evidencia la necesidad de que exista un firme compromiso por parte de los poderes públicos con la seguridad de los medicamentos a fin de mejorar el sistema. Aunque el sistema actual de *farmacovigilancia* ha evolucionado positivamente, su desarrollo desde la década de los años sesenta del siglo pasado se ha mantenido de forma básica. Es preciso disponer de mecanismos eficaces que permitan evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrecen los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema de farmacovigilancia bien organizado y perfeccionarlo en la medida de lo posible.

7. La farmacovigilancia es una responsabilidad compartida entre autoridades sanitarias, profesionales sanitarios, titulares de autorizaciones de comercialización y pacientes. En la medida en que constituye una red de seguimiento extremadamente plural, conforma un entramado de tipo descentralizado en el que participan una pluralidad de agentes o sujetos que, desde muy diversos puntos de vista, pueden aportar datos de suma relevancia para valorar los riesgos y beneficios asociados a los medicamentos. En la adecuada interrelación entre todos los agentes se encuentra una de las claves para el buen funcionamiento del sistema.

8. Las autoridades sanitarias juegan un papel importantísimo en la misión de tutelar la salud individual y colectiva, por lo que deberán emitir alertas, conocer los factores de riesgo y proporcionar información sobre cómo utilizar los medicamentos en forma segura y efectiva, con la finalidad de que los profesionales sanitarios conozcan los efectos de los medicamentos que prescriben, dispensan y administran. De esta forma, la farmacovigilancia vigila la seguridad a través de un mecanismo activo de estos insumos para la salud; por ello, desempeña un lugar preponderante en la detección de problemas de seguridad desconocidos o en el incremento de frecuencia de los conocidos y en la cuantificación de factores que contribuyan al riesgo, favoreciendo el uso racional de los medicamentos.

9. Toda autorización administrativa de medicamentos se basa en un juicio de ponderación *beneficio-riesgo*, el cual –con las dificultades que entraña– deberá realizarse de la forma más rigurosa y acertada posible, sin olvidar la existencia de incertidumbre científica que ha de ser integrada mediante determinados instrumentos. Y ante los supuestos de mantenimiento, modificación, suspensión y revocación de la autorización de un medicamento ya otorgada, la Administración debe dar una respuesta. Sucede que todos estos supuestos se encuentran regulados por la legislación de una forma poco concreta y precisa, por lo que en algunos casos puede surgir la duda acerca de cuál es la decisión que procede adoptar.

10. Partiendo del amplio margen de discrecionalidad que posee la Administración para evaluar y decidir a la hora de otorgar o denegar la autorización de comercialización, así como a la hora de adoptar medidas de farmacovigilancia, resulta obligado acudir a una serie de criterios o parámetros que sirvan de ayuda para poder aclarar cuál deba ser la decisión pertinente, tales como la *relación beneficio-riesgo*, o incluso el *principio de precaución*, sin perder de vista la dificultad de que nos encontramos ante conceptos jurídicos indeterminados que es preciso integrar. Ahora bien, el margen de maniobra otorgado a la Administración no puede ser excesivo, pues ello contravendría la vertiente material del principio de legalidad contenido en el art. 53.1 de la Constitución.

11. La normativa europea y española en esta materia representa el inicio de un camino hacia una verdadera red europea de farmacovigilancia en la que se apunta a un funcionamiento integrado de todas las autoridades responsables a nivel europeo. Las últimas modificaciones legislativas operadas tienen la vocación de reforzar y racionalizar el sistema de farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, delimitando mejor las funciones y responsabilidades de todos los agentes

12. A pesar de los importantes y continuos avances experimentados en materia de farmacovigilancia, ésta sigue siendo una disciplina objeto de estudio y mejora. Consideramos que la clave estaría en prestar atención a cómo el conocimiento sobre la seguridad de los fármacos puede extenderse tras su comercialización. Por tanto, son necesarios nuevos poderes y recursos más que un enfoque sobre la efectividad de las normas reguladoras, y también es precisa una mayor coordinación administrativa a todos los niveles (internacional, europeo, etc.).

13. La seguridad farmacológica necesita una reestructuración en el ámbito de la seguridad de los fármacos, con un mayor seguimiento de los productos y de la investigación independiente dirigida a identificar los problemas que surgen con los tratamientos en uso, así como una reforma de las técnicas aplicadas para garantizar la plena seguridad de los medicamentos. Sin duda alguna, una mayor implicación de los pacientes en las actividades de farmacovigilancia –cuya regulación en la normativa comunitaria y española es todavía muy tímida– podría contribuir a la mejora del actual sistema.

5. BIBLIOGRAFÍA

- AA.VV. «Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients». *British Medical Journal*, 2004; 329: 15-19.
- AA.VV.: «Análisis y gestión de riesgos en farmacovigilancia. Organización de la farmacovigilancia en España», en: GARCÍA GARCÍA, A. (Dir.): *El Ensayo Clínico en España*, Farmaindustria, Madrid, 2001.
- AA.VV.: «Ocho años del programa de notificación espontánea en España: una perspectiva», en: DE ABAJO IGLESIAS, F. J.; MADURGA SANZ, M.; OLALLA MARAÑÓN, J. F. y PALOP BAIXAUILI, R.: *La Farmacovigilancia en España*, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, 1992.
- AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS: *Memoria de Actividades 2009*, págs. 14-15. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/>
- AGUIRRE C.; HARAMBURU, F.: «Les systèmes officiels de pharmacovigilance en France et en Espagne. Comparision de la notification spontanée dans deux centres regionaux: Pays Basque et Bordeaux», *Therapie*, núm. 50, 1995.
- ALVAREZ FRAILE, C. y TORRENT FARNEL, J.: «La Agencia Española del Medicamento», *El Farmacéutico*, núm. 232, 1999.
- AVORN, J.: «Two Centuries of Assessing Drug Risks», *The New England Journal of Medicine*, 2012; 367:193-197.

- BADÍA, X. (Dir.): «La aportación de los antibióticos a la salud», Serie *El valor del medicamento*, Fundación Farmaindustria, Madrid, 2004.
- - «La aportación de las vacunas a la salud», Serie *El valor del medicamento*, Fundación Farmaindustria, Madrid, 2003.
- - «La aportación de los medicamentos quimioterapéuticos al tratamiento del cáncer», Serie *El valor del medicamento*, Fundación Farmaindustria, Madrid, 2003.
- BATES, D. W.: «Costs of drug-related morbidity and mortality: enormous and growing rapidly», *The Journal of the American Pharmacists Association*, 2001; 41: 156-57.
- BECK, U.: *La sociedad del riesgo*, Ed. Paidós Ibérica, Barcelona, 1998.
- BERBEROFF AYUDA, D.: «Incertidumbre científica y riesgo: cinco ideas fuerza a propósito del principio de precaución», en AA.VV.: *El principio de precaución y su proyección en el Derecho administrativo español*, CGPJ, Madrid, 2005.
- BOERS, M.: «Seminal pharmaceutical trials: maintaining masking in analysis», *The Lancet*, 2002; 360: 100-1.
- BOMBILLAR SÁENZ, F. M.: *Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea*, Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 2010.
- BORDÁS, J., SANTOS, J. y ZARAGOZÁ, F.: «Estudio prospectivo Delphy sobre futuros escenarios del medicamento en España». Serie *Estudios*, Fundación Farmaindustria, Madrid, 2002.
- CALVO ALONSO, I. y SARRATO MARTÍNEZ, L.: *Código de Legislación Farmacéutica Española*, Thomson-Civitas, Madrid, 2006.
- CHYKA, P.: «How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the United States?», *American Journal of Medicine*, 2000; 109: 122-130.
- CIERCO SEIRA, C., *Administración pública y salud colectiva. El marco jurídico de la protección frente a las epidemias y otros riesgos sanitarios*, Comares, Granada, 2005.
- - «Las medidas preventivas de choque adoptadas por la Administración frente a los productos insalubres», *Revista de Administración Pública*, núm. 175, 2008.
- - «El principio de precaución: reflexiones sobre su contenido y alcance de los derechos comunitario y español», *Revista de Administración Pública*, núm. 163, 2004.
- COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *Comunicación de la Comisión de 2 febrero 2000, sobre el recurso al principio de precaución*. (COM núm. 1/2000, de 02-II-2000).
- DESDENTADO DAROCA, E.: *Discrecionalidad Administrativa y Planeamiento Urbanístico. Construcción teórica y análisis jurisprudencial*, Aranzadi, Pamplona, 1997.
- DOMENECH PASCUAL, G.: *Régimen jurídico de la farmacovigilancia*, Civitas, Madrid, 2009.
- - «La responsabilidad patrimonial de la Administración derivada de la adopción de medidas cautelares», *Civitas Revista Española de Derecho Administrativo*, núm. 125, 2005.
- - «El seguimiento de normas y actos jurídicos», *Revista de Administración Pública*, núm. 167.
- DORLAND: *Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina*, (Traducción y revisión por AA.VV.), Elsevier, Madrid, 2005.
- ESTEVA DE SAGRERA, J.: *Historia de la Farmacia. Los medicamentos, la riqueza y el bienestar*, Ed. Masson, Barcelona, 2005.
- ESTEVE PARDO, J.: *Técnica, Riesgo y Derecho*, Ariel, Barcelona, 1999.
- - «De la policía administrativa a la gestión del riesgo», *Civitas Revista Española de Derecho Administrativo*, núm. 119, 2003.

- - «Ciencia y Derecho ante los riesgos para la salud. Evaluación, decisión y gestión», *Documentación Administrativa*, núm. 265-266, 2003.
- - «El principio de precaución. El Derecho ante la incerteza científica», *Revista Jurídica de Catalunya*, núm. 3, 2003.
- - «Decidir en la incerteza. Lo viejo y lo nuevo del principio de precaución y las medidas cautelares», en: MONTORO CHINER, M^a. J. (Coord.): *La justicia administrativa: libro homenaje al Prof. Dr. D. Rafael Entrena Cuesta*, Atelier, Barcelona, 2003.
- EZQUERRA HUERVA, A.: «La Ordenación farmacéutica», en: PEMÁN GAVIN, J. M^a. (Dir.): *Derecho sanitario aragonés. Estudios sobre el marco jurídico de la Sanidad en Aragón (Vol. II)*, Cortes de Aragón, Zaragoza, 2004.
- FERNÁNDEZ BRAÑA, M. y OO.AA.: «Talidomida: una visión nueva de un tóxico antiguo», *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, núm. 70, 2004.
- FERNÁNDEZ DÍEZ, M^a. C. y OO.AA.: *Semillas transgénicas y protección del medio ambiente*, Ed. Universidad Pontificia Comillas, Madrid, 2008.
- FIGUEIRAS GUZMÁN, A.: *Nueva era en la seguridad del medicamento. Un reto para la salud pública*, Discurso de ingreso como Académico Correspondiente en la Academia de Farmacia de Galicia (Santiago de Compostela) y publicado por la Ed. Taktika Comunicación, S.L., Vigo, 2009.
- FLOREZ, J. (Dir.): *Farmacología Humana*, Masson, 4^a edic., Barcelona, 2004.
- FONTANAROSA, P. B.; FLANAGIN, A.; DE ANGELIS, C. D.: «Reporting conflicts of interest, financial aspects of research, and role of sponsors in funded studies», *The Journal of the American Medical Association*, 2005; 294: 110-1.
- FRANCO CRESPO, A.: *Cien MASONES. Su palabra*, Ed. Elaleph, 2010.
- GARCÍA DE ENTERRÍA, E. y FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, T. R.: *Curso de Derecho Administrativo*, Tomo II, Civitas, Madrid, 1993.
- GONZÁLEZ INFANTE, E.: *Desarrollo químico y galénico de la Talidomida como medicamento huérfano*, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2001.
- GONZÁLEZ NAVARRO, F.: en *Prólogo a DE DIOS VIÉITEZ, M^a. V.: Código de Derecho Farmacéutico*, Civitas, Madrid, 1991.
- GONZÁLEZ PÉREZ, J.: *Derecho Farmacéutico (y recopilación sistemática, actualizada y anotada de la Legislación Farmacéutica por José A. ESCALANTE)*, Ed. BOE, Madrid, 1972.
- GONZÁLEZ VAQUÉ, L.: «La definición del contenido y ámbito de aplicación del principio de precaución en el Derecho comunitario», *Gaceta Jurídica de la Unión Europea*, núm. 221, 2002.
- - «El principio de precaución en la jurisprudencia comunitaria: la sentencia *Virginiamicina* (asunto T-13/99)», *Revista de Derecho Comunitario Europeo*, núm. 13, 2002.
- - «El TJCE confirma su jurisprudencia relativa al principio de precaución: la sentencia *Monsanto Agricultura Italia SpA* y otros», *Unión Europea Aranzadi*, junio 2004.
- IRUJO AMEZAGA, M.: «La trazabilidad en el Derecho Comunitario», *Unión Europea Aranzadi*, núm. 4, 2005.
- JARA, M.: *Traficantes de salud: como nos venden medicamentos peligrosos y juegan con la enfermedad*, Ed. Icaria, Barcelona, 2007.
- LAZAROU J.; POMERANZ B. H.; COREY P. N.: «Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies», *The Journal of the American Medical Association*, 1998; 279: 1200-5.
- LÓPEZ GONZÁLEZ, J. I.: *El principio general de proporcionalidad en Derecho Administrativo*, Ed. Instituto García Oviedo, Universidad de Sevilla, 1988.

- MADURGA SANZ, M.: «La futura Agencia del Medicamento», *Ciencia Pharm.*, 1998; 8 (4): 193-196.
- MARINA JALVO, B.: *Medidas provisionales en la actividad administrativa*, Lex Nova, Valladolid, 2007.
- MARTÍN MATEO, R.: «Ordenación pública del sector salud», *Revista de Administración Pública*, núm. 84, 1977.
- MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, P., en *Prólogo a DE VICENTE GONZÁLEZ, J. (Coord.): Antiguas boticas españolas y sus recipientes*, TresC-tres Editores, Santa Comba-La Coruña, 2009.
- MIR PUIGPELAT, O.: *Transgénicos y Derecho. La nueva regulación de los organismos modificados genéticamente*, Civitas, Madrid, 2004.
- MONGE VEGA, A.: «Innovación de medicamentos en un nuevo milenio», *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 2005, 71: 861.
- MONTORO CHINER, M^a. J.: «Seguridad jurídica, principio de cautela y comités científicos», *Documentación Administrativa*, núm. 265-266, 2003.
- MONTPART COSTA, E. y MARTÍN BAREA, M^a. P.: «El Sistema Español de Farmacovigilancia», *Offarm*, Vol. 22, núm. 2, 2003.
- MORELL OCAÑA, L.: «La evolución y configuración actual de la actividad administrativa sanitaria», *Revista de Administración Pública*, núm. 63, 1970.
- NIETO GARCÍA, A.: «La ley alemana de farmacias de 28 de agosto de 1960», *Revista de Administración Pública*, núm. 35, 1961.
- PARDO LEAL, M.: «El principio de precaución en el Derecho comunitario: de la incertidumbre científica a la seguridad jurídica», *Unión Europea Aranzadi*, octubre 2004.
- PAREJO ALFONSO, L.: *Administrar y juzgar: dos funciones constitucionales distintas y complementarias. Un estudio del alcance e intensidad del control judicial a la luz de la discrecionalidad administrativa*, Tecnos, Madrid, 1993.
- PEMÁN GAVIN, J. M^a. (Dir.): *Derecho sanitario aragonés. Estudios sobre el marco jurídico de la Sanidad en Aragón (Vol. I)*, Cortes de Aragón, Zaragoza, 2004.
- PÉREZ FERNÁNDEZ J.: *Derecho Farmacéutico Español (legislación, doctrina y jurisprudencia, Vol. I, Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*, Madrid, 1971.
- PSATY, B. M.; FURBERG, C. D.; RAY, W. A.; WEISS, N. S.: «Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis», *The Journal of the American Medical Association*, 2004; 292: 2622-31.
- RAMOS GONZÁLEZ, S.: *Responsabilidad civil por medicamento*, Thomson-Civitas, Madrid, 2004.
- REBOLLO PUIG, M. y IZQUIERDO CARRASCO, M.: «El principio de precaución y la defensa de los consumidores», *Documentación Administrativa*, núm. 265-266, enero-agosto 2003.
- REMOTTI CARBONELL, J. C. y CASADO CASADO, L.: «El control de la discrecionalidad administrativa en el Derecho comunitario europeo», *Revista Vasca de Administración Pública*, núm. 44, 1, 1996.
- RODRÍGUEZ NOZAL, R. y GONZÁLEZ BUENO, A.: *Entre el arte y la técnica. Los orígenes de la fabricación industrial del medicamento*, Ed. CSIC, Madrid, 2005.
- ROMERO MELCHOR, S.: «La sentencia Artegodan del Tribunal de Primera Instancia: el principio de precaución de nuevo en cuestión», *Gaceta Jurídica de la Unión Europea*, núm. 223.
- SAINZ MORENO, F.: *Conceptos jurídicos, interpretación y discrecionalidad administrativa*, Civitas, Madrid, 1976.
- SEGURA RODA, I.: «Principio de precaución: ¿es necesaria una (nueva) Comunicación interpretativa de la Comisión?», *Gaceta Jurídica de la Unión Europea*, núm. 229, 2004.

- SELLERS, G.: «Aspectos generales sobre farmacovigilancia en España», en: ABELLÁN-GARCÍA SÁNCHEZ, F. y SÁNCHEZ CARO, J. (Coords.): *Ensayos clínicos en España: aspectos científicos, bioéticos y jurídicos*, Comares, Granada, 2006.
- VALVERDE LÓPEZ, J. L.; RISQUEZ MADRIDEJOS, J. P., y CABEZAS LÓPEZ, M^a D.: «El concepto jurídico de la sangre y sus derivados desde la perspectiva del Derecho comunitario y español», *Ars Pharm.*, 40 (3), 131-141, 1999.
- VIDA FERNÁNDEZ, J.: «El visado de recetas de medicamentos como instrumento de la política sanitaria: un análisis jurídico», *Derecho y Salud*, Vol. 14, núm. 1, 2006.
- VILLALBA PÉREZ, F.: *La profesión farmacéutica*, Marcial Pons, Madrid, 1996.
- WEIMER, D.: «Safe and Available Drugs», en: POOLE, R. W.: *Instead of Regulation*, Lexington Books, Lexington MA, 1982.

