

PRODUCTOS SANITARIOS EN COMBINACIÓN: REGULACIÓN Y ASPECTOS TÉCNICOS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

5º Grado en Farmacia

Curso 2022-2023

Convocatoria de junio

Alumna: **Paula López Meier**

Tutora: **Cecilia Monzón Rodríguez**

Cotutor: **Javier Suárez González**

Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica

Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia

Universidad de La Laguna

ÍNDICE

ABSTRACT	3
RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1. Clasificación de los productos combinados	
4.2. Procedimiento de autorización de comercialización de productos combinados	
4.3. Investigación y desarrollo de productos combinados	
5. CONCLUSIONES	17
6. BIBLIOGRAFÍA	18

ABSTRACT

Drug - device combination products improve therapeutic adherence, which is crucial in achieving positive outcomes. The resulting increase in its use in recent years has promoted the revision of its regulation, thus giving rise to Regulation (EU) 2017/745, on medical devices. The aim of this project was to break down the regulation, the classification and the relevant aspects regarding to drug – device combination products. For that purpose, a bibliographic review was carried out through PubMed and government web pages, selecting the articles based on the year of publication and the degree of adjustment to the proposed objectives. Regulation (EU) 2017/745 clarifies the definition and classification of combination products according to their principal mode of action. In addition, it assigns to the European Medicines Agency the marketing authorization of combined products, and includes for the first time the concept of custom-made devices.

Finally, although the new regulation raises most of the aspects of interest in terms of combination products, recent progress in personalized medicine boosts the need to establish future regulations and cooperation between different sectors.

Key words: *combination products, medical device, legal framework, Regulation (EU) 2017/745, custom – made devices.*

RESUMEN

Los productos combinados mejoran la adherencia al tratamiento, lo cual es determinante en la obtención de un resultado terapéutico favorable. El consecuente incremento de su uso en los últimos años ha impulsado la revisión de su regulación, surgiendo así el Reglamento (EU) 2017/745, sobre productos sanitarios. Los objetivos de este trabajo fueron analizar la normativa aplicable, la clasificación y los aspectos más relevantes de los productos combinados medicamento – producto sanitario. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica a través de PubMed y páginas webs gubernamentales, seleccionando los artículos en función al año de publicación y el grado de ajuste a los objetivos planteados. El Reglamento (EU) 2017/745 clarifica la definición y clasificación de los productos combinados de acuerdo con su mecanismo de acción principal. Además, atribuye a la Agencia Europea del Medicamento la autorización de comercialización de los productos combinados, e incluye por primera vez el concepto de productos a medida.

Finalmente, aunque el nuevo reglamento dispone la mayoría de los aspectos de interés en materia de productos combinados, el reciente avance de la medicina personalizada plantea la necesidad del establecimiento de futuras normativas y cooperaciones entre diferentes sectores.

Palabras clave: *productos combinados, producto sanitario, marco legal, Reglamento (EU) 2017/745, productos a medida.*

1. INTRODUCCIÓN

El cumplimiento del régimen de tratamiento es vital para alcanzar una respuesta terapéutica adecuada. No obstante, solo un 50% de los pacientes que padecen enfermedades crónicas en los países desarrollados son adherentes al tratamiento (1). Las razones para esto son multifactoriales, sin embargo, desde la industria farmacéutica, las actuaciones deben ir dirigidas a la investigación y desarrollo de presentaciones alternativas que permitan simplificar la posología o facilitar la administración del tratamiento (2).

Los productos combinados son un referente en la mejora de la adherencia, ya que además de permitir la liberación localizada del fármaco, ofrecen la posibilidad de autoadministración, reduciendo así la carga asistencial en los centros sanitarios, y logrando la satisfacción del paciente, persiguiendo la denominada "patient centricity", o asistencia centrada en el paciente (3-5). Además, los productos combinados ofrecen a la industria farmacéutica la oportunidad de crear propiedad intelectual, como una manera de diferenciar al producto en el mercado competitivo, así como impulsar la innovación en beneficio de la salud pública.

Los productos combinados medicamento - producto sanitario, como su propio nombre indica, son el resultado de la convergencia de dos elementos tradicionalmente independientes, un medicamento de uso humano y un producto sanitario, que de acuerdo con el artículo 2 del Real Decreto Legislativo 1/2015, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, se definen de la siguiente manera (4):

Un **medicamento de uso humano** es toda sustancia o combinación de sustancias poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades, o que pueda administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico.

Mientras que un **producto sanitario** es cualquier instrumento, dispositivo, equipo, programa informático o material, solo o en combinación, para ser utilizado en seres humanos con fines de: diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad, o compensación de una lesión o deficiencia, investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico, o regulación de la concepción.

Y que **no ejerza la acción principal por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos**, pero a cuya función puedan contribuir tales medios (6).

Según el artículo 11 del Real Decreto 1591/2009, por el que se regulan los productos sanitarios, se clasifican éstos en cuatro clases: I, IIa, IIb y III (7). En la tabla 1 se muestran ejemplos relativos a cada una de las clases de productos sanitarios.

Clase	Ejemplos
I	Guantes de examen, termómetros, jeringuillas, bolsas de orina, vendas, medias elásticas
IIa	Sondas urológicas, drenajes quirúrgicos, agujas, guantes quirúrgicos, lentes de contacto, audífonos
IIb	Lentes intraoculares, implantes de relleno tisular, suturas quirúrgicas no absorbibles, preservativos
III	Válvulas cardíacas, prótesis de cadera, de mama, stents, catéteres cardiovasculares, suturas absorbibles

Tabla 1. Ejemplos representativos de las clases I, IIa, IIb y III de productos sanitarios (7,8) .

Con todo lo anterior, se define “producto combinado medicamento - producto sanitario”, como aquel medicamento que contiene uno o más productos sanitarios como parte integral de su composición, o un medicamento para el cual uno o más productos sanitarios y/o componentes de estos sean necesarios para

su utilización, y cuya acción principal intencionada sea alcanzada por el medicamento (9,10).

Tras el desastre de la talidomida en los años cincuenta, y la posterior entrada en vigor de la primera Directiva del Consejo Europeo 65/65/CEE, sobre especialidades farmacéuticas, un gran número de regulaciones han sido publicadas y derogadas, hasta el establecimiento del actual marco legal europeo, conformado por la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, y la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, que modifica a la anterior, en adición al Reglamento nº 726/2004, que establece los procedimientos de autorización de medicamentos (11).

La normativa española, que regula específicamente los productos sanitarios, está recogida en tres Reales Decretos, dictados en desarrollo de la Ley 14/1986, General de Sanidad, y del Real Decreto Legislativo 1/2015, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Los reales decretos mencionados son:

- Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos, que transpone la Directiva 90/385/CEE.
- Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, que transpone la Directiva 93/42/CEE.
- Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico «in vitro», que transpone la Directiva 98/79/CEE (12).

El objetivo de las directivas anteriores, aprobadas en los años 90, fue armonizar las normativas en materia de productos sanitarios de los estados miembros, en relación con sus requisitos, garantías de calidad y seguridad, así como con el objetivo de minimizar los riesgos asociados a su uso.

A pesar de ello, en 2010 las autoridades francesas notificaron un incremento del número de incidentes relacionados con complicaciones derivadas del uso de implantes mamarios de determinado fabricante, como consecuencia de su relleno con un gel de silicona distinto al recogido en la normativa correspondiente. Este fraude actuó como detonante para insistir en el endurecimiento del marco legal relativo a los productos sanitarios, con el fin de asegurar altos estándares de calidad y seguridad, en adición a impulsar su vigilancia post - comercialización (11).

Sin embargo, el incremento del uso de productos híbridos, suponiendo estos un 25% del total de medicamentos aprobados, a través de procedimiento centralizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2019, ha dificultado su regulación, especialmente con relación a si debían ser puestos en el mercado como medicamentos o productos sanitarios (11,13).

En consecuencia, su marco legal ha debido ser revisado, surgiendo fruto de ello el Reglamento (EU) 2017/745, sobre productos sanitarios que, por primera vez, incluye aspectos regulatorios sobre los productos combinados (11).

La figura 1 representa la evolución cronológica de la normativa mencionada, desde los años noventa, hasta la entrada en vigor en 2021 del Reglamento (EU) 2017/745.

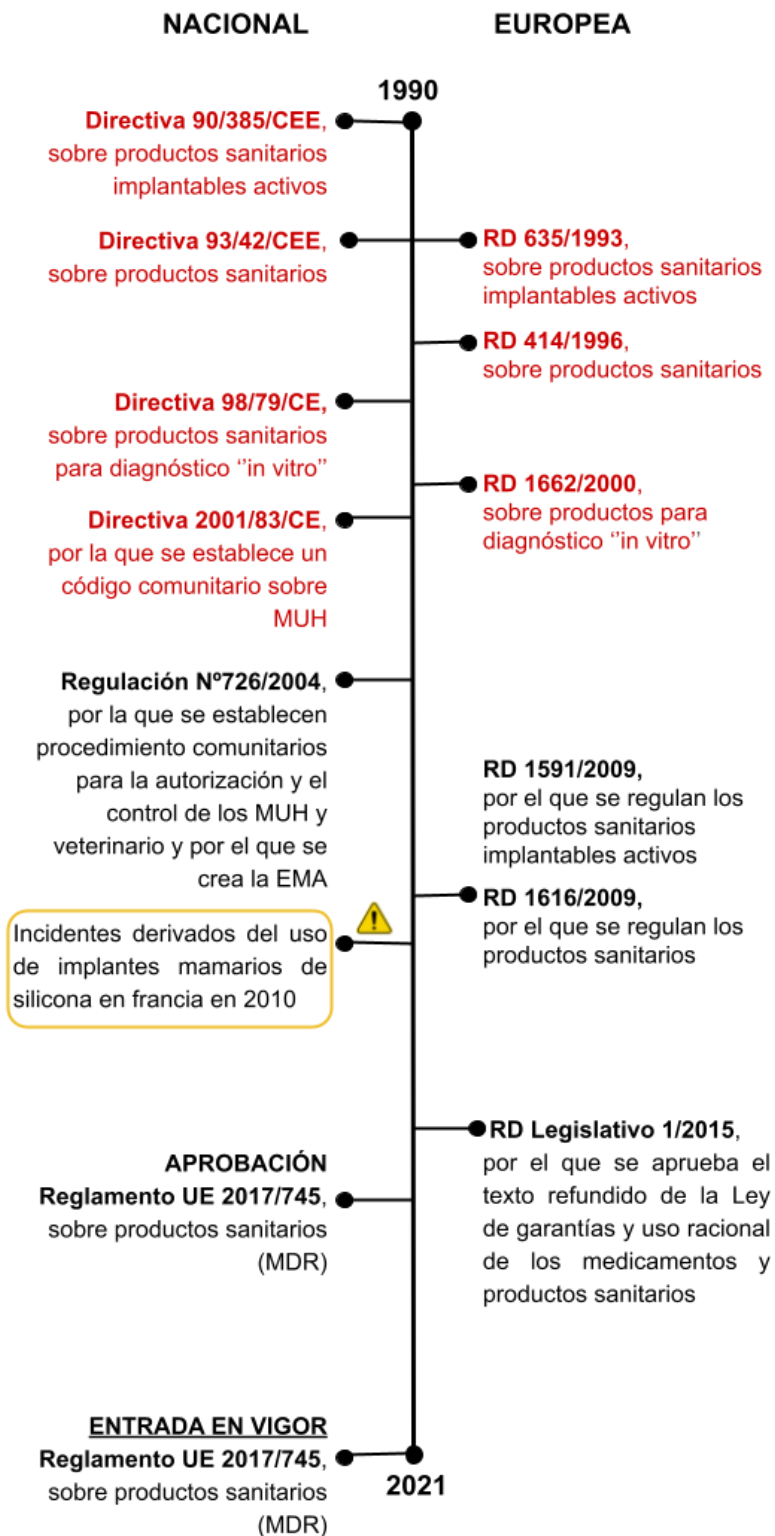


Figura 1. Evolución de la legislación en materia de productos sanitarios, desde la entrada en vigor de las primeras normativas nacionales en 1990, hasta la implementación de la nueva normativa europea en 2021 (11,14). La legislación derogada se representa en tipografía de color rojo, mientras que la legislación vigente se representa en tipografía de color negro.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo han sido analizar la normativa aplicable y la clasificación de los productos combinados medicamento - producto sanitario, así como indagar en ciertos aspectos referentes a la comercialización y desarrollo de productos combinados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La normativa legal se extrajo de EUR-Lex y de páginas gubernamentales, tales como el Boletín Oficial del Estado (BOE), la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS) y la EMA, empleando las palabras clave “productos sanitarios” y “drug-device combination product”, derivadas del lenguaje libre.

Además, se realizaron búsquedas en la base de datos “PubMed”, utilizando las siguientes palabras clave: *drug-device combination product*, *regulation* y *regulatory*. Así como refinando la búsqueda acotando los años, desde el 2017 hasta el 2023.

Las ecuaciones de búsqueda empleadas fueron:

- PubMed: "drug-device combination product" AND ("regulation" OR "regulatory")
- BOE: "productos sanitarios"
- EUR-lex: "drug-device combination product"

Los límites de búsqueda establecidos fueron, los artículos desde la publicación del Reglamento (EU) 2017/745 en 2017, así como que estuvieran publicados en inglés o español.

En el caso de la base de datos del BOE, se aplicaron los filtros de “estatal”, “sólo vigente”, “solo consolidada”, y “solo en el título”, mientras que en el caso de EUR-lex, no se aplicó ningún filtro distinto al relativo al periodo de tiempo mencionado con anterioridad.

En la tabla 2 se resume la metodología empleada en las búsquedas realizadas, incluyendo los aspectos relativos a las bases de datos consultadas, las correspondientes ecuaciones de búsqueda, los filtros aplicados y el número de resultados obtenido en cada una de las fases de lectura comprensiva.

Base de datos	<i>PubMed</i>	<i>BOE</i>	<i>EUR-lex</i>
Ecuación de búsqueda	"drug-device combination product" AND ("regulation" OR "regulatory")	"productos sanitarios"	"drug-device combination product"
Filtros de búsqueda	2017 – 2023	Estatal, sólo vigente, consolidada y solo en el título	2017 – 2023
N.º de resultados obtenidos	15	19	12
N.º de resultados adecuados al objetivo	8	6	4

Tabla 2. Representación de la relación de estrategias de búsqueda empleadas y resultados obtenidos.

Los criterios de exclusión fueron los artículos que hicieran referencia exclusiva a los productos combinados genéricos, a los productos sanitarios convencionales

u otros subtipos diferentes de productos sanitarios (productos sanitarios implantables, productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*, etc.)

Además, dos de los artículos obtenidos a través de la base de datos "PubMed", fueron excluidos tras realizar una lectura comprensiva. Uno de ellos, por abordar el desarrollo industrial de productos combinados en China, y el segundo por estar basado en un enfoque plenamente industrial de medicamentos biológicos.

Por otro lado, los criterios de inclusión fueron aquellos aspectos relativos a la regulación nacional y/o europea de los productos combinados, la evaluación de su eficacia y seguridad, la comercialización, la innovación y el desarrollo de los mismos.

Finalmente, se incluyeron documentos obtenidos de forma indirecta a partir de referencias de los artículos citados, que destacaban por su relevancia en el tema del estudio, resultando un total de 4 citas.

La bibliografía seleccionada se almacenó en RefWorks, un gestor bibliográfico que permite crear, mantener y organizar las referencias bibliográficas en el formato de cita normalizado elegido, en este caso, Vancouver.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Vistos los antecedentes de legislación en el apartado 1 de este trabajo, la Unión Europea adoptó en 2017, el Reglamento (EU) 2017/745 del Parlamento Europeo y el Consejo, sobre productos sanitarios, también denominado "MDR", del inglés "*Medical Device Regulation*". Es destacable que, estando previsto para entrar en vigor en mayo de 2020, con motivo de la crisis sanitaria ocasionada por la pandemia COVID-19, su puesta en vigor se pospuso hasta mayo de 2021 (11).

La MDR establece, por primera vez, el límite entre los medicamentos y productos sanitarios a través de sus definiciones. Sin embargo, aquellos casos en los que su clasificación sea dudosa, se debe consultar a la EMA (10).

De las dificultades mencionadas, surgen los **productos frontera**, que se definen como productos sanitarios complejos cuyo marco legal es incierto (15). No obstante, las autoridades competentes clasifican este tipo de productos frontera bien, como medicamento, o bien, como producto sanitario según el caso, lo cual determina la normativa aplicable.

4.1. Clasificación de productos combinados

- Productos frontera
- Productos combinados medicamento - producto sanitario, que se clasifican en integrados y no integrados (10). Los productos combinados integrados se definen como medicamentos que contienen uno o más productos sanitarios en su composición, físicamente unidos durante su fabricación, y formando un único producto destinado a ser exclusivamente utilizado en la combinación proporcionada (11).
- Productos sanitarios con sustancia medicinal auxiliar, que según la regla 13 del Anexo IX del Real Decreto 1591/2009, por el que se regulan los productos sanitarios, que refleja que “todos los productos que incorporen como parte integrante una sustancia que, si se utilizara independientemente, podría considerarse como medicamento de acuerdo a la definición que figura en el artículo 1 de la Directiva 2001/83/CE, y que pueda ejercer sobre el cuerpo humano una acción accesoria a la de los productos”, se incluyen en la clasificación de productos sanitarios de clase III (7).

La tabla 3 representa la clasificación de cada uno de los grupos de productos combinados mencionados, aportando además su clasificación según la nueva normativa y los ejemplos correspondientes a cada grupo.

Grupo	Clasificación según la MDR		Ejemplos
Productos frontera	Se clasifican ambiguamente como medicamentos o productos sanitarios		Cremas de óxido de zinc, gotas oftálmicas, inyecciones de solución viscoelástica de gel de ácido hialurónico
Productos combinados medicamento - producto sanitario	Integrados	Se clasifican como medicamentos	Jeringas y plumas precargadas, inhaladores de polvo seco precargados no reutilizables, parches transdérmicos, dispositivos intrauterinos hormonales
	No integrados	Se clasifican como productos sanitarios	Inhaladores de polvo seco reutilizables, medicamentos comercializados junto al producto sanitario para su administración
Productos sanitarios con sustancia medicinal auxiliar	Se clasifican como productos sanitarios de clase III		Cementos óseos con antibiótico, stents liberadores de fármacos, apósitos con medicamentos

Tabla 3. Representación de los diferentes grupos de productos combinados, su clasificación según la MDR y los respectivos ejemplos (11,14).

Este tipo de productos híbridos se encuentran regulados bien por el Reglamento (EU) 2017/745, sobre productos sanitarios, o por la Directiva 2001/83/EC, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, dependiendo de su mecanismo de acción principal, del inglés *principal mode of action (PMOA)*.

Si la acción intencionada principal se obtiene a través de un mecanismo mecánico o físico, el PMOA es ejercido por el componente producto sanitario, y el producto resultante se acogerá a la regulación relativa a los productos sanitarios, mientras que si dicha acción se obtiene a través de un mecanismo metabólico, farmacológico y/o inmunológico, el PMOA es ejercido por el

medicamento, de modo que el producto combinado en cuestión se acogerá a la legislación en materia de medicamentos (15).

4.2. Autorización de comercialización de productos combinados

Al contrario de las normativas expuestas en el apartado 1 de este trabajo, el Reglamento (EU) 2017/745, queda exento de ser traspuesto por los estados miembros, además de introducir nuevas responsabilidades de la EMA y autoridades nacionales competentes, en materia de evaluación de ciertas categorías de productos sanitarios, como son (10):

- **Productos combinados medicamento - producto sanitario**, en los que la EMA es la encargada de asegurar la seguridad y eficacia, a través de la legislación farmacéutica europea en materia de medicamentos, como son la Directiva 2001/83/EC y el Reglamento (EC) nº 726/2004, por lo que su autorización de comercialización debe ser tramitada a través de **procedimiento centralizado**.
- Productos sanitarios que contienen una sustancia auxiliar, en los que el organismo notificado debe consultar la opinión de la EMA en materia de calidad, seguridad y utilidad, siempre y cuando la sustancia auxiliar sea un derivado de sangre o plasma humano, y esté incluida en el alcance obligatorio del procedimiento centralizado.
- Productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.
- Productos sanitarios contenedores de sustancias absorbidas por vía sistémica.
- Productos sanitarios de alto riesgo.

En definitiva, la EMA es la responsable de la evaluación global de la autorización de comercialización de productos combinados medicamento - producto sanitario integrados. Simultáneamente, los organismos notificados, siendo en España la propia AEMPS, designada como el organismo notificado número 0318, la responsable de la revisión de los requerimientos generales de seguridad y desempeño de los productos sanitarios que conformen los productos combinados integrales. Dichos requisitos se encuentran recogidos en el anexo I del Reglamento (EU) 2017/745 (16,17).

4.3. Investigación y desarrollo de productos combinados

El desarrollo de los productos combinados medicamento – producto sanitario viene motivado, en gran parte, por la necesidad de disponer de vías de autoadministración simples y seguras para los pacientes.

Teniendo en cuenta que la eficacia y seguridad son atributos necesarios en el producto acabado, pero no suficientes en el éxito de la respuesta terapéutica, la adherencia al régimen de tratamiento constituye un elemento determinante en el éxito de las terapias crónicas. De ahí la importancia de conocer la habilidad del paciente para hacer uso del producto combinado, en adición a su aceptación y experiencia con el mismo (1).

Es aquí donde entra en juego el término de “manejabilidad”, evaluada durante el desarrollo del producto, a través de estudios del factor humano en poblaciones diana representativas, con el objetivo de valorar la adecuación del dispositivo al perfil del usuario, teniendo en cuenta que los factores relacionados con el paciente tienen un impacto significativo en la persistencia de uso de estos productos, y con ello sobre la adherencia (1,5).

Un ejemplo relevante de innovación son los **productos a medida**, que según el Reglamento (EU) 2017/745, se definen como cualquier dispositivo elaborado específicamente en concordancia con una prescripción, por escrito, de las

características específicas de diseño, con intención de ser usado por un paciente particular, con el objetivo de satisfacer sus necesidades de manera individualizada.

Los productos a medida pueden ser fabricados por procesos de impresión tridimensional (3D), una tecnología aditiva que ha motivado el prototipado, evaluación y elaboración de productos a medida, expandiendo la denominada **medicina individualizada**, con el objetivo último de satisfacer las necesidades de cada paciente y promover su adherencia al tratamiento (15).

5. CONCLUSIONES

1. Los productos combinados ofrecen numerosas ventajas que justifican su creciente uso, como son la posibilidad de autoadministración y la consecuente reducción de la carga asistencial.
2. El nuevo Reglamento (EU) 2017/745 ha aclarado la mayoría de los aspectos relativos a los productos combinados medicamento – producto sanitario, entre ellos su definición, clasificación, comercialización y desarrollo.
3. A pesar de lograr la armonización del marco regulador de los productos combinados, la nueva normativa complica y alarga los procedimientos de comercialización y autorización, lo que implica un retraso en su accesibilidad por parte del paciente.
4. El reciente interés en la medicina individualizada planteará la necesidad de desarrollar nuevas normativas y cooperaciones entre el sector sanitario, los organismos reguladores y la industria farmacéutica.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Li Z, Easton R. Practical considerations in clinical strategy to support the development of injectable drug-device combination products for biologics. *MAbs*. 2018;10(1):18-33.
2. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Prim*. 2009;41(6): 342-348.
3. du Plessis D, Sake J, Halling K, Morgan J, Georgieva A, Bertelsen N. Patient Centricity and Pharmaceutical Companies. *Ther Innov Regul Sci*. 2017;51(4): 460-467.
4. Kumoluyi R, Khanolkar A. Risk Management in Drug-Device Combination Product Development. *Ther Innov Regul Sci*. 2022;56(5):685-688.
5. DeGrazio F, Paskiet D. Injectable Combination Product Development: Facilitating Risk-Based Assessments for Efficiency and Patient Centric Outcomes. *J Pharm Sci*. 2020;109(7):2101-2115.
6. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por lo que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional del medicamento [Internet]. Boletín Oficial del Estado, número 117 (25 de julio de 2015). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
7. Real decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios [Internet]. Boletín Oficial del Estado, número 268 (6 de noviembre de 2009). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-17606>
8. Gaspar Carreño M, Márquez Peiró JF. Productos sanitarios: Concepto, características y clasificación . Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

[Internet] . sefh.es [consultado el 20 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://formasefh.sefh.es/tecnifarmh/curso-productos-sanitarios/curso-productos-sanitarios.pdf>.

9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device [Internet]. ema.europa.eu [consultado el 22 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/quality-documentation-medicinal-products-when-used-medical-device-scientific-guideline>

10. European Medicines Agency. Medical Devices [Internet]. ema.europa.eu [consultado el 18 de febrero]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices>

11. Antich-Isern P, Caro-Barri J, Aparicio-Blanco J. The combination of medical devices and medicinal products revisited from the new european legal framework. *Int J Pharm.* 2021;607:120992.

12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre el sistema de vigilancia de productos sanitarios y sobre las funciones del responsable de vigilancia de los centros sanitarios [Internet]. aemps.gob.es [consultado el 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/informacion-y-atencion-a-la-ciudadania/preguntas-y-respuestas-frecuentes/informacion-sobre-el-sistema-de-vigilancia-de-productos-sanitarios-y-sobre-las-funciones-del-responsable-de-vigilancia-de-los-centros-sanitarios/>

13. European Medicines Agency. Annual Report 2019 [Internet]. ema.europa.eu [consultado el 28 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf

14. Antich Isern P, Aparicio Blanco J. The borderline with medical devices in the current spanish legal framework. *An R Acad Nac Farm.* 2022;88(02):209-234.

15. Reis ME, Bettencourt A, Ribeiro HM. The regulatory challenges of innovative customized combination products. *Front Med.* 2022;9: 821094.

16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España [Internet]. *aemps.gob.es* [consultado el 18 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf

17. European Medicines Agency. Annual Report 2021 [Internet]. *ema.europa.eu* [consultado el 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/annual-report/2021/index.html>