

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica**



**ANÁLISIS DE LOS EXPEDIENTES SOBRE  
MEDICAMENTOS GENÉRICOS INCOADOS ANTE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO:  
PERÍODO 200-2002**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

Heidi de los Santos Real

Bajo la dirección de los doctores

Antonio González Bueno

M<sup>a</sup> Esther Alegre Pérez

**Madrid, 2004**

**ISBN: 84-669-2749-2**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

**ANÁLISIS DE LOS EXPEDIENTES SOBRE MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

**INCOADOS ANTE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO**

**[período 2000-2002]**

**Heidi de los Santos Real**

Madrid, 2004

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**ANÁLISIS DE LOS EXPEDIENTES SOBRE MEDICAMENTOS GENÉRICOS  
INCOADOS ANTE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO  
[período 2000-2002]**

**Memoria que, para optar al grado de Doctor en Farmacia, presenta  
D<sup>a</sup> Heidi de los Santos Real**

**Directores**

**Dr. Antonio González Bueno  
Profesor Titular de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica**

**Dra. M<sup>a</sup> Esther Alegre Pérez  
Profesora Titular de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica**



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Esther Alegre Pérez y al Dr. Antonio González Bueno, directores de este trabajo, por darme la oportunidad de desarrollar esta tesis doctoral, por su inestimable ayuda y su comprensión y buena disponibilidad.

A la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, por facilitarme el acceso a la mayor parte de la información contenida en la memoria.

Al Dr. Alfredo García Arieta, sin cuya ayuda y colaboración no hubiese podido alcanzado el fin de esta investigación.

A mi familia y en especial a Eduardo, por su respaldo incondicional, aliento inestimable y consejo a lo largo de los años.

Y a tantas otras personas que, directa o indirectamente, me han ayudado con ideas, comentarios, orientación, conocimientos y apoyo durante la larga etapa de realización de este estudio.

A todos ellos quiero expresar, desde aquí, mi más sincero agradecimiento.

Madrid, noviembre 2004

# Índice

	Página
INTRODUCCIÓN	001
1. <b>NORMATIVA ESPAÑOLA RELATIVA A LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA GENÉRICA</b>	
1.1. Introducción	007
1.2. Medicamentos innovadores, licencias, copias y genéricos	009
1.3. Patentes y medicamentos genéricos	013
1.4. La guía europea sobre investigación en biodisponibilidad y bioequivalencia	018
1.5. La evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano y fabricación industrial en España, con anterioridad a la definición de medicamentos genéricos [1993-1996]	019
1.6. La introducción del concepto de medicamento genérico en la legislación española	026
1.7. El sistema español de precios de referencia	034
1.8. Requisitos técnicos de las especialidades farmacéuticas genéricas	044
2. <b>ANÁLISIS DE LAS SOLICITUDES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, PRESENTADAS ANTE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO [2000-2002]</b>	
2.1. El registro de medicamentos	049
2.2. Los expedientes de registro de medicamentos presentados en España (2000-2002).	056
2.3. Análisis de las solicitudes de registro de medicamentos de uso humano esencialmente similares presentados ante la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)	059
2.4. Análisis de las solicitudes de registro de medicamentos genéricos, de uso humano, presentadas ante la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)	061
3. <b>ANÁLISIS GLOBAL DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO CONCEDIDAS POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO [2000-2002]</b>	
3.1. Las autorizaciones de comercialización concedidas por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)	070
3.2. Análisis global de las autorizaciones de medicamentos genéricos de uso humano concedidas por la Agencia Española del Medicamento (1997-2003)	074
4. <b>ANÁLISIS DE LAS SOLICITUDES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS DE USO HUMANO PRESENTADAS ANTE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO [2000-2002]</b>	
4.1. Análisis global de los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas genéricas, en función de sus desarrollos	084

A. Aparato digestivo y metabolismo	086
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	099
C. Aparato cardiovascular	109
D. Dermatológicos	151
G. Preparados genito-urinarios y hormonas sexuales	161
H. Preparados hormonales sistémicos, excluidas hormonas sexuales	168
J. Antiinfecciosos vía general	174
L. Antineoplásicos	224
M. Aparato locomotor	234
N. Sistema nervioso central	248
P. Antiparasitario	268
R. Aparato respiratorio	269
S. Órganos de los sentidos	273
4.2. Análisis global de las causas más frecuentes por las que se deniegan los expedientes de registro especialidades farmacéuticas genéricas	274
<b>5. ORIGEN DEL FABRICANTE EN LOS EXPEDIENTES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS INCOADOS ANTE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO [2000-2002]</b>	
5.1. Origen del fabricante en los expedientes de registro de medicamentos genéricos denegados por la Agencia Española del Medicamento [2000-2002]	287
5.2. Origen del fabricante en los expedientes de registro de medicamentos genéricos autorizados por la Agencia Española del Medicamento [2000-2002]	294
5.3. Algunas consideraciones generales sobre el origen del fabricante en los expedientes de registro de especialidades genéricas incoados ante la Agencia Española de Medicamentos [2000-2002]	300
<b>6. UNA REFLEXIÓN FINAL</b>	302
<b>CONCLUSIONES</b>	313
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	314

## INTRODUCCIÓN

El incremento continuado del gasto sanitario y, concretamente, de la factura por medicamentos se debe, fundamentalmente, al incremento de la población de edad avanzada-el grupo con mayor necesidad de medicamentos-, al aumento de la capacidad de diagnóstico y tratamiento de enfermedades no tratadas hasta tiempos recientes -enfermedad de Alzheimer, por ejemplo-, la aparición de fármacos –nuevos y de mayor precio- para tratamiento de enfermedades ya conocidas -por ejemplo, la terapia antihipertensiva-, el desplazamiento de los costes generales hospitalarios hacia la atención primaria y, en definitiva, por el mayor ímpetu consumista de la sociedad que genera más demanda de fármacos.

Controlar el crecimiento del gasto farmacéutico es uno de los objetivos de las autoridades sanitarias en todos los países de nuestro entorno. Dentro de esta perspectiva, en la que España se encuentra inmersa como el resto de los países occidentales, y en un intento de conjugar el control del gasto público en medicamentos con el afán de preservar al máximo la cobertura de carácter universal, el estímulo y la promoción del desarrollo de medicamentos genéricos es una de las medidas que gozan de mayor apogeo.

En diciembre de 1996, las Cortes españolas aceptaron la propuesta del Gobierno de introducir, en la Ley del Medicamento, las modificaciones precisas para que pudiera desarrollarse una política sanitaria sobre medicamentos genéricos<sup>1</sup>. Pocos meses después, en febrero de 1997, desde la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo)<sup>2</sup>, se hizo público el procedimiento de tramitación de solicitudes de especialidades farmacéuticas genéricas; en ella se establecían unas condiciones para autorizar una nueva categoría de medicamentos, bajo las siglas EFG (Especialidad Farmacéutica Genérica).

La Administración sanitaria exigirá a la especialidad farmacéutica genérica el cumplimiento de unos requisitos básicos, aún vigentes:

- El medicamento original de referencia del que el genérico es bioequivalente debe tener un perfil de seguridad y eficacia suficientemente conocido, demostrado por un periodo continuado de diez años de uso clínico.

---

<sup>1</sup> Ley 13/1996 de 30-XII, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social (BOE 31-XII-1996); en ella se establece la definición de medicamentos genéricos, su denominación, el modo de dispensación y la opción del Gobierno de limitar la financiación pública de los medicamentos mediante la publicación de listas de precios de referencia.

<sup>2</sup> Circular 3/1997 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Madrid, 6-II-1997).

- El medicamento genérico deberá demostrar "bioequivalencia" frente al medicamento original, única garantía de que producirá respuestas clínicas y terapéuticas equivalentes.

- El medicamento genérico deberá nombrarse por la denominación común del principio activo, seguido del nombre o marca del titular o fabricante.

La especialidad farmacéutica que cumpla esas condiciones incluirá, en el envase y demás material de acondicionamiento, las sigla EFG, marchamo de garantía, en tanto verdadera especialidad farmacéutica genérica.

Los costes de desarrollo de un medicamento genérico son más bajos que los de la especialidad original, lo que permite un precio final más bajo, sin que se vea afectada la calidad del producto. Las exigencias y las garantías de calidad son las mismas que para las especialidades innovadoras.

Mediante R.D. 1035/1999 de 18 de junio<sup>3</sup>, se reguló el sistema de precios de referencia por el que se rige la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad, mediante la determinación de conjuntos homogéneos de las presentaciones de especialidades farmacéuticas determinadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Este sistema de precios de referencia no es más que una herramienta para potenciar el uso de medicamentos genéricos. Los precios de referencia constituyen una medida orientada a racionalizar el gasto público en medicamentos.

En agosto del 2000 el Ministerio de Sanidad y Consumo aprueba una primera relación de 114 conjuntos homogéneos, con sus correspondientes precios de referencia<sup>4</sup>; a ésta sucederá, en diciembre de 2001, una nueva disposición, en la que se incorporan 28 nuevos conjuntos homogéneos<sup>5</sup> y, a finales de 2002, se hará pública una tercera decisión ministerial por la que se

---

<sup>3</sup> R.D. 1035/1999 de 18-VI, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a sanidad (BOE 29-VI-1999).

<sup>4</sup> O.M. 13-VII-2000, del Ministerio de Sanidad y Consumo (B.O.E. 25-VII-2000 –rect. B.O.E. 8-VIII-2000-), donde se establecen 114 conjuntos homogéneos, en los que se agrupan 586 especialidades farmacéuticas calificadas como bioequivalentes y otras 193 especialidades, también utilizadas para calcular el precio de referencia, pero que no han sido consideradas bioequivalentes.

<sup>5</sup> O.M. 27-XII-2001, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban y revisan sus correspondientes precios de referencia (BOE 29-XII-2001), modificada por O.M./SCO/211/202 de 24-I (BOE 7-II-2002-).

determinaron 39 nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas<sup>6</sup>.

El sistema de precios de referencia entró en vigor, en nuestro país, a fecha de 1 de diciembre de 2000; un año después de la puesta en marcha del sistema, el mercado español de genéricos había experimentado un crecimiento sostenido, si bien no alcanzaba los niveles deseados y quedaba lejos de las cifras de otros países europeos.

Desde sus inicios, el fomento de esta política de genéricos fue una medida apoyada por todos los grupos políticos, porque podía reducir sensiblemente la gruesa factura en medicamentos de la Sanidad pública. La Agencia Española del Medicamento, desde su creación, en 1999, ha otorgado absoluta prioridad al registro de las especialidades farmacéuticas genéricas, impulsando una serie de medidas para favorecer su registro y cumplir con los objetivos de la política farmacéutica del Gobierno de incrementar la presencia en el mercado de estos medicamentos.

Este fomento del mercado de medicamentos genéricos se realiza con las cautelas que permiten garantizar, estrictamente, el cumplimiento de todos los requisitos de calidad, seguridad y eficacia que tienen que exigirse a todos los medicamentos aprobados en el momento actual. Las cautelas y salvaguardas en la garantía de calidad de estos medicamentos, son fundamentales para asegurar la confianza de los profesionales sanitarios y de los pacientes en éstos y en los demás medicamentos cuya comercialización está autorizada.

Conviene recordar, no obstante, que la Agencia Española del Medicamento interviene en la evaluación de medicamentos genéricos a demanda de la industria farmacéutica, que decide su interés por comercializar estos productos.

El estudio que se desarrolla en esta memoria tiene la intención de determinar cuáles son las razones más frecuentes por las cuales los expedientes de especialidades farmacéuticas genéricas incoados ante la Agencia Española del Medicamento, durante los años 2000 al 2002, han sido denegados. Se pretende, con ello, servir de referencia futura a la industria farmacéutica, con ánimo de evitar los errores y omisiones más frecuentes en este tipo de registros.

En un primer capítulo intentaremos aproximarnos al marco normativo español que regula la autorización y comercialización de un medicamento genérico.

---

<sup>6</sup> O.M./SCO/3215/2002 de 4-XII, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia (BOE 18-XII-2002)

En los capítulos restantes procuraremos dar respuesta a algunas cuestiones relacionadas con el registro de medicamentos genéricos:

- ¿Cuál es la proporción de los medicamentos genéricos registrados en España frente al resto de los medicamentos cuya comercialización se ha autorizado?

- ¿Cuáles son las causas más frecuentes que inducen a denegar el registro de medicamentos genéricos?

- ¿Dónde se contrata la fabricación de la materia prima sobre la que se elaboran los medicamentos genéricos registrados y denegados en España?

- ¿Dónde se elaboran los medicamentos genéricos registrados y denegados en España?

El análisis se ha realizado con los expedientes incoados ante la Agencia Española del Medicamento entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2002. En total, hemos trabajado sobre 1283 expedientes de registro, 273 de ellos denegados y los 1.010 restantes autorizados. Nuestro análisis discierne entre expedientes registrados y denegados; y discierne, en el caso de expedientes denegados, entre principios activos y éstos, a su vez, por forma farmacéutica.

La información sobre la que se sustenta este trabajo procede de la consulta directa de los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas, conservados en el archivo de la Agencia Española del Medicamento.

Soy consciente de que, al cierre de esta memoria, la legislación farmacéutica ha experimentado cambios significativos: en mayo de 2003 las Cortes españolas aprobaron la Ley de Cohesión y Calidad, en la que se introducen cambios sustanciales a la Ley del Medicamento, de especial relevancia para el sistema de precios de referencia<sup>7</sup>; quizás sea necesario acometer el proceso de promoción del medicamento genérico desde nuevas perspectivas: el sistema de precios de referencia no ha sido suficientemente efectivo para estimular el uso de genéricos, los planes de promoción del uso racional de especialidades genéricas no han sido lo eficaces que cabría esperar, tanto desde el ámbito de la prescripción como de la dispensación.

El octubre de 2003 se publica una nueva disposición ministerial que adapta el sistema de precios de referencia a los nuevos requisitos establecidos en la ley de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud<sup>8</sup>. La finalidad

---

<sup>7</sup> Ley 16/2003 de 28-V, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (BOE 29-V-2003).

<sup>8</sup> OM SC0/2958/2003, de 23 de octubre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes

perseguida con este cambio legislativo es la de conseguir una ampliación del número de especialidades farmacéuticas afectadas por el sistema de precios de referencia (la cuantía máxima que financia el Sistema Nacional de Salud).

No es extraño a este cambio la propuesta de la Comisión Europea para reformar la legislación farmacéutica europea, iniciada en el Parlamento Europeo en el año 2000, cuyos objetivos son garantizar el máximo nivel de salud pública, completar el mercado único, incrementar la transparencia administrativa, favorecer la competitividad de la industria y preparar la ampliación de la UE. El objetivo marcado consistía en alcanzar el equilibrio apropiado entre la necesidad de incentivar la investigación en la industria y los intereses económicos de los consumidores y de los sistemas públicos de financiación<sup>9</sup>.

La nueva Directiva europea prevé adoptar un paquete de medidas tendentes a proteger los datos del desarrollo de las nuevas sustancias activas mediante un sistema 8+2+1, de forma que gocen de un periodo de protección exclusivo durante los ocho primeros años, tras el cual podrán realizarse las pruebas de investigación, desarrollo y el procedimiento de autorización que conduzca a la puesta en el mercado de un medicamento genérico, aunque éste sólo podrá comercializarse pasados otros dos años, por lo que la protección del fármaco original asciende a diez años (8+2). Si en los ocho primeros años de esos diez, el medicamento innovador obtuviese una autorización para una o más indicaciones terapéuticas innovadoras, el periodo de exclusividad se prolongaría un año más (8+2+1), con lo que el tiempo que tendría que esperar el laboratorio para la puesta en el mercado del genérico se elevaría a once años en lugar de los diez vigentes cuando redacto estas líneas.

Otras cuestiones clave para el despegue definitivo del medicamento genérico, en línea con los países de nuestro entorno, siguen sin estar operativas. Queda por desarrollar el eje axial de lo que podríamos denominar "cultura del genérico", en la que es preciso una mayor motivación de los médicos para que prescriban por principio activo, una más amplia tolerancia en las actuaciones de sustitución por parte del farmacéutico, un sistema de precios de referencia que asegure la competencia entre las especialidades farmacéuticas genéricas y los medicamentos originales, y una convicción real por parte del paciente de que el medicamento genérico es tan útil y de la misma calidad que el medicamento que le sirve de referencia.

---

precios de referencia (BOE 25-X-2003), modificado por la OM SCO/3524/2003, de 12 de diciembre (BOE 18-XII-2003).

<sup>9</sup> El Parlamento Europeo procedió a la votación plenaria de esta nueva Directiva el día 17 de Diciembre de 2003. Es probable que, hacia el mes de abril, el texto esté ya disponible en el Diario Oficial de la Unión Europea.

Por ello, podría resultar interesante ahondar en otras medidas como la educación sanitaria, el control de la racionalidad de la prescripción o la lucha contra el fraude sanitario y el desarrollo de campañas públicas de promoción que conciencien a los usuarios sobre la seguridad y calidad de los genéricos.

# 1. NORMATIVA ESPAÑOLA RELATIVA A LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA GENÉRICA

## 1.1. Introducción

La protección de la salud es un derecho recogido por la Constitución Española de 1978, su artículo 43 establece:

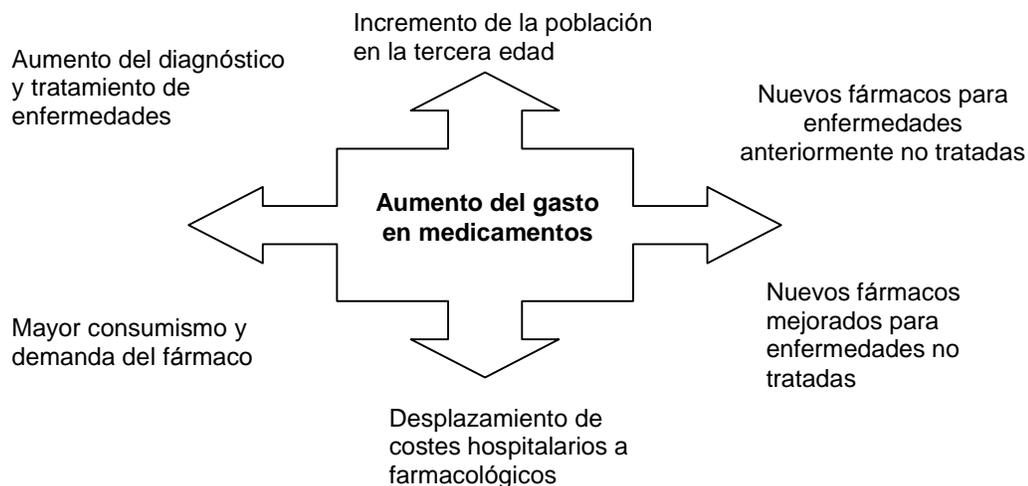
1. Se reconoce el derecho a la protección de la salud.
2. Compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios. La ley establecerá los derechos y deberes de todos al respecto”.

En la actualidad, la práctica totalidad de la población española está cubierta por el sistema público de seguridad social, que ofrece asistencia farmacéutica, médica y hospitalaria.

El vigente sistema de prestaciones sanitarias, donde se generaliza la cobertura asistencial médico-farmacéutica, tiene sus raíces en un modelo establecido en las décadas centrales del siglo XX; en una época en la que la población española se encontraba en pleno crecimiento y era mayoritariamente activa. En los últimos años del siglo el crecimiento de la población española ha sido prácticamente nulo, originándose un elevado número de pensionistas, no cotizantes y con una mayor necesidad de prestaciones sanitarias, lo que plantea serios problemas económicos al correcto funcionamiento de nuestro modelo de sistema sanitario donde, tanto la financiación del medicamento como de otros gastos sanitarios es, mayoritariamente, de financiación pública.

Ante la presión de los diversos factores que empujan al crecimiento del gasto sanitario en medicamentos, la Administración pública española -al igual que la de otros países de nuestro entorno- diseñó un conjunto de medidas destinadas a contener el crecimiento de este gasto.

Y por ello, progresivamente, pasamos de una situación caracterizada por una asistencia farmacéutica sin restricciones, financiada en su práctica



totalidad con fondos públicos, a otra en que la restricción presupuestaria impone seleccionar paquetes esenciales de medicamentos, de acceso garantizado, a todos los beneficiarios del Sistema Nacional de Salud.

M. Rodríguez y J.P. Bigorra<sup>1</sup> analizaron las principales medidas tomadas por la Administración sanitaria española en relación con la oferta pública de medicamentos. Tales acciones se centran en una nueva legislación sobre medicamentos genéricos, similar a la establecida por otros países de la Unión Europea, y en una política de precios más restrictiva, aunque casi con reembolso total. Actualmente la política de concesión de precios de nuevos medicamentos se mueve en márgenes económicos bien definidos y limitados, pero, en cambio, se concede el reembolso por parte de la seguridad social a la casi totalidad de los nuevos productos; sin embargo, las listas negativas de productos que dejan de ser financiados por la seguridad social son ya una realidad.

Estas medidas relativas a la oferta de medicamentos conllevan cambios sustanciales en la demanda de estos productos; por ello, de manera paralela a las medidas de índole legal, se han iniciado otras actuaciones destinadas a establecer una “cultura de genéricos” tanto entre los profesionales sanitarios (prescriptores y dispensadores) como entre pacientes; se han establecido incentivos a los prescriptores, ligados al control del gasto sanitario, elaborado unos protocolos terapéuticos en atención primaria y establecido una separación entre los entes financiadores de la sanidad y los proveedores de servicios sanitarios. Entre las posibles medidas, aún en estudio, se encuentra un aumento del co-pago de los medicamentos por parte de los usuarios o, al menos, por algunos sectores de la población.

Dentro de esta perspectiva, en la que España se encuentra inmersa como el resto de los países occidentales, y en un intento de conjugar el control del gasto farmacéutico público con el afán de preservar, al máximo, la cobertura de carácter universal, el estímulo y promoción del mercado de medicamentos genéricos es una de las medidas que gozan de mayor apogeo.

En España, a partir de la definición de estas reglas del juego, las compañías farmacéuticas comenzaron, desde primeros de 1998, a comercializar estos productos. A fecha de 30 de abril de 2002, el número de especialidades farmacéuticas genéricas cuya comercialización está autorizada en España, asciende a 1.380 registros.

---

<sup>1</sup> M. Rodríguez & J.P. Bigorra. Medicamentos genéricos: productos genéricos en España. En: A. Salgado. *Medicamentos genéricos*: 53-56. Barcelona: Ribens, 1999.

## 1.2. Medicamentos innovadores, licencias, copias y genéricos

La definición española de medicamento genérico está basada en los requisitos técnico-sanitarios que debe cumplir la especialidad para ser clasificada como tal, sin incluir conceptos económicos ni mercantiles en ella. Para formarse una opinión fundada sobre estos medicamentos, y antes de profundizar en los criterios que se aplican para evaluar si una solicitud de autorización de un genérico cumple o no los requisitos exigidos, es preciso conocer qué condiciones son las que definen a las especialidades farmacéuticas genéricas<sup>2</sup>.

La propiedad o titularidad de un nuevo principio activo corresponde al fabricante que lo ha desarrollado e investigado y que, en consecuencia, obtiene unos derechos de patente sobre el producto que le permitirán resarcirse de los gastos incurridos y obtener, en su caso, unos legítimos beneficios. Actualmente, la protección que sobre el producto otorga la patente es temporal, de manera que transcurrido ese periodo de blindaje, otras compañías podrán fabricar copias del principio activo.

Las especialidades farmacéuticas de comercialización autorizada en España pueden agruparse, basándose en estos criterios de propiedad o titularidad ejercida por los fabricantes sobre los principios activos, en cuatro grandes categorías: originales, licencias, copias y genéricos.

Los medicamentos originales son fármacos registrados y comercializados por un laboratorio innovador que realizó, en su momento, los esfuerzos de investigación y desarrollo (I + D) necesarios para el descubrimiento de una determinada molécula y para su posterior utilización en el tratamiento o el diagnóstico de enfermedades. El medicamento original es, por tanto, el primero -y a veces el único-, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica del principio activo, administrado en una especialidad farmacéutica concreta, a una dosis determinada y en unas indicaciones específicas. Generalmente está comercializado en distintos países por el mismo titular, incluso con el mismo nombre, y en algunas ocasiones su marca llega a ser considerada por los prescriptores como sinónimo del principio activo. Estos medicamentos están protegidos por su patente, compensando así el esfuerzo económico desarrollado por el laboratorio innovador; de manera que, durante el tiempo en el que persisten estos derechos, el laboratorio propietario de la patente goza de total monopolio en su comercialización.

Las licencias o “segundas marcas” son medicamentos, similares al innovador, comercializados por otras compañías farmacéuticas con autorización expresa del propietario de la patente. La solicitud de registro del medicamento incluye documentación cedida por el laboratorio propietario de la patente que, tras un acuerdo comercial, proporciona al interesado la

---

<sup>2</sup> De este tema se ocupa, por extenso, C. Marzo. Medicamentos Genéricos: Regulación de las EFG. En: A. Salgado. *Medicamentos Genéricos*: 15-18. Barcelona: Ribens ed., 1999.

información técnica necesaria de su propio expediente de registro, constituyendo lo que podríamos llamar un “medicamento clónico” del original. De esta manera el laboratorio innovador pretende ampliar su cota de mercado, ya que, bajo una aparente competencia, trata de sumar el potencial de diversas redes comerciales introduciendo un mismo producto.

Los productos “esencialmente similares” a otros ya autorizados son medicamentos que aparecen en el mercado una vez que ha concluido el período de protección de datos del producto original. Al carecer de ensayos clínicos propios, basan los datos requeridos de calidad, seguridad y eficacia, en la documentación publicada que existe sobre dicho principio activo. La fabricación de una copia de un medicamento no asegura que su comportamiento clínico vaya a ser igual que el del original, hasta tanto no se demuestre expresamente con los correspondientes ensayos clínicos y / o farmacocinéticos; no obstante, desde 1993, la legislación española se refiere a estas copias como especialidades “esencialmente similares” a otras ya comercializadas, de manera que para su autorización deben demostrar que se trata de productos intercambiables con estas últimas, reservándose la Administración el establecimiento de los requisitos específicos que han de cumplirse para ser considerados como esencialmente similares. Cuando estos productos copia se comercializan usando como denominación el nombre del principio activo seguido por el nombre del laboratorio estamos ante lo que se conoce como un falso genérico.

En la categoría de productos copia<sup>3</sup> se pueden agrupar todas aquellas especialidades que salen al mercado después del innovador, conteniendo su mismo principio activo, pero sin consentimiento expreso del antiguo laboratorio propietario de la patente. En este grupo se entremezclan una gran miscelánea de productos y es el origen de la confusión existente sobre los genéricos, fundamentalmente por dos aspectos: el nombre comercial y la demostración de equivalencia terapéutica con el innovador.

La mayoría de los medicamentos copia se denominan empleando una marca o nombre de fantasía que les permite, una vez en el mercado, competir con el innovador y sus licencias. También existen copias cuyo nombre es el del principio activo, bajo Denominación Común Internacional (DCI) o Denominación Oficial Española (DOE), seguido del nombre del titular o fabricante de la especialidad; por extrapolación de la situación existente en otros países, este subgrupo fue considerado globalmente como medicamentos genéricos, sin otras consideraciones más que el nombre (DCI) y el precio, generalmente inferior al de los anteriores en el mercado. Este planteamiento no es suficiente, ya que a partir del nombre de una especialidad no se puede discernir si ésta es bioequivalente o no con el innovador, requisito indispensable para ser considerado genérico.

---

<sup>3</sup> De estudio de los productos “copia” y de sus diferencias conceptuales con los medicamentos genéricos, se ocupa R. Díez. *Medicamentos genéricos*. Madrid: Editores Médicos, 1999.

En mayo de 1993 se produce un cambio importantísimo en las exigencias legales de autorización de los medicamentos copia, con la entrada en vigor de un nuevo Real Decreto sobre evaluación, autorización y registro de medicamentos<sup>4</sup>; en él se alude a las copias como a especialidades “esencialmente similares” a otras ya comercializadas, siendo necesario para su autorización la demostración de que el producto es intercambiable con el anterior y reservando a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios el establecimiento de los requisitos específicos que han de cumplirse para ser considerado esencialmente similar; hoy día esta responsabilidad recae en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>5</sup>.

En la práctica, la demostración de que el producto copia es perfectamente intercambiable con el medicamento original, se traduce en que debe probar su equivalencia terapéutica, con la especialidad de referencia, mediante los correspondientes ensayos de bioequivalencia.

Por el desfase que se produce entre la evaluación de una especialidad farmacéutica y su puesta en el mercado, es posible que con posterioridad a mayo de 1993 aparecieran en el mercado copias, con marca o sin ella, sin demostración de bioequivalencia. Paralelamente, hay especialidades copia autorizadas en España antes de esa fecha que, en su día, demostraron ser bioequivalentes al producto original, aunque no se recogiese legalmente esta exigencia, dado que desde el punto de vista técnico ya en el año 1991, con la publicación europea de la “Directriz sobre investigación en biodisponibilidad y bioequivalencia”, se estableció su necesidad.

La explicación del hecho de que en España, a diferencia de lo que ocurre en otros países de nuestro entorno europeo, se hayan podido registrar copias casi de forma inmediata a la autorización de los medicamentos innovadores, radica en la legislación sobre patentes vigente hasta octubre de 1992, fecha en que entró en vigor la patente de producto en nuestro país.

En España, hasta 1992, no era posible patentar un producto como tal, sino que había que registrar el procedimiento para obtener el producto (patente de procedimiento). Como consecuencia de ello se han comercializado numerosos productos que son copias de productos originales, pero obtenidos por procedimientos diferentes al del laboratorio que diseñó la investigación.

Debido a esta situación, no se pueden considerar como genéricos a todo el mercado de copias (criterio que se utiliza en otros países y que se ha trasladado al nuestro, a veces, para cuantificar el volumen del mercado de

---

<sup>4</sup> R.D. 767/1993 de 21-V, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 2-VII-1993), modificado por R.D. 2000/1995, de 7-XII (BOE 2-I-1996) y por O.M. de 3 de Marzo de 2000 por la que se actualiza el anexo II (BOE 17-III-2000).

<sup>5</sup> R.D. 520/1999 del 26-III, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento (BOE 31-III-1999).

genéricos), ni se puede restringir el conjunto de genéricos a las especialidades denominadas por el principio activo seguido del nombre del titular o fabricante.

Es preciso reflexionar sobre este aspecto, todo este grupo de especialidades copias fue autorizado, en su momento, cumpliendo estrictamente la legislación vigente; su existencia en el mercado es, por tanto, absolutamente legítima. Su permanencia en él se justifica porque hay prescriptores que las eligen, y pacientes bien tratados con ellas, y evidentemente seguirán siendo una opción terapéutica válida mientras no haya una razón concreta y objetiva que pueda provocar su retirada, es decir, por cuestiones de farmacovigilancia. De todos modos, la Administración sanitaria está actualmente instando a los titulares de estos productos a realizar ensayos de bioequivalencia con ellos, sobre todo con aquellos cuyas características farmacocinéticas y farmacodinámicas aconsejen disponer de una información actualizada en este sentido.

A partir de esta definición se equipara la situación española a la existente, desde hace años, en otros países de nuestro entorno europeo y se introduce un distintivo que identificará a los genéricos, las siglas EFG, similares a las siglas GE empleadas en Francia o a las AIC/G utilizadas en Italia.

De que la equivalencia terapéutica, y los demás requisitos, se cumplan se ocupa la Autoridad sanitaria competente, en el momento actual la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a quien corresponde evaluar si la especialidad es merecedora de ser considerada genérico. Esto implica que el producto no sólo ha superado la evaluación de todos los aspectos de calidad de la misma manera que cualquier otro medicamento, sino que ha demostrado su equivalencia terapéutica con el medicamento innovador, generalmente a través de un estudio de bioequivalencia.

Por tanto, podría calificarse la especialidad farmacéutica genérica como aquélla especialidad bioequivalente a una especialidad farmacéutica que es utilizada como referencia técnica legal. La finalidad primordial que tienen los genéricos es disponer de medicamentos eficaces, y de amplio uso, a coste bajo.

### **1.3. Patentes y medicamentos genéricos**

Cuando un laboratorio quiere obtener una autorización de comercialización para un genérico debe presentar un expediente abreviado a las autoridades competentes y referirse a un medicamento de referencia que está basado en un expediente completo. Esto sólo es posible si el medicamento de referencia ha sido autorizado en un periodo no menor de diez años<sup>6</sup>. Este tiempo es lo que se denomina "periodo de exclusividad o protección de datos".

---

<sup>6</sup> Circular 3/1997, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se establece el procedimiento de tramitación de solicitudes de especialidades

Salvada esta limitación, sería relativamente fácil solicitar la autorización de comercialización de un medicamento genérico, pero existe un problema adicional, que es el “periodo de protección de la patente”.

Cuando una compañía farmacéutica desarrolla un producto, que llegará a ser el medicamento de referencia u original basado en un expediente completo, acostumbra, antes de iniciar el proceso de autorización de comercialización, solicitar un expediente de registro de patente.

Las Autoridades sanitarias no son responsables del periodo de patente del medicamento original, ya que sólo les compete ocuparse de la calidad, seguridad y eficacia del fármaco, teniendo en cuenta el periodo de exclusividad de datos.

Una patente es un título de propiedad industrial de ámbito estatal, concedido sin garantía de validez y por un término de veinte años (en la antigua normativa desde el momento de su concesión<sup>7</sup>; en la nueva Ley, desde el día de la solicitud<sup>8</sup>). Dicho título es un monopolio que da al titular el derecho a ejercer acciones legales para intentar impedir que un tercero, que no cuente con su consentimiento, explote la invención patentada.

Los derechos concedidos son exclusivamente territoriales, por lo que sólo tiene validez en el país que las otorga.

La imitación de la tecnología se considera deseable para el progreso técnico de la sociedad. Si existen patentes, como obstáculo legal a dicha imitación, es porque históricamente se ha llegado a la conclusión de que la exclusividad temporal que proporcionan las patentes es un estímulo bueno, posiblemente el mejor, para realizar investigación y desarrollo (I + D). Dado que la I + D de los medicamentos está básicamente en manos privadas, el sistema de patentes resulta esencial en la industria farmacéutica.

Antes de 1986 la legislación de patentes vigente en España era la recogida en el denominado Estatuto de la Propiedad Industrial de 1929<sup>9</sup> que, en cuanto a invenciones farmacéuticas, prohibía la patentabilidad de las fórmulas farmacéuticas y también los productos químicos en general,

---

farmacéuticas genéricas (Madrid, 6-II-1997). Otros países limitan este período de protección a sólo seis años.

<sup>7</sup> R.D.-Ley de 26-VII-1929, sobre propiedad Industrial (*Gaceta* 11-VI-1929). R.O. 30-IV-1930, por la que se dispone la publicación del texto refundido y revisado sobre el Estatuto de la Propiedad Industrial de 1929 (*Gaceta* 7-V-1930).

<sup>8</sup> Ley 11/1986 de 20-III, de Patentes (BOE 26-III-1986), modificada por Ley 66/1997 de 30-XII (BOE 31-XII-1997), R.D.- Ley 8/1998 de 31-VII (BOE 14-VIII-1998), Ley 50/1998 de 30-XII (BOE 31-XII-1998) y Ley 10/2002 de 29-IV (BOE 30-IV-2002).

<sup>9</sup> R.D.-Ley de 26-VII-1929, sobre propiedad Industrial (*Gaceta* 11-VI-1929). R.O. 30-IV-1930, por la que se dispone la publicación del texto refundido y revisado sobre el Estatuto de la Propiedad Industrial de 1929 (*Gaceta* 7-V-1930).

incluyendo los principios activos y sus usos<sup>10</sup>, aunque señalaba que sí podrían ser objeto de patente los procedimientos y aparatos para obtenerlas.

Durante este tiempo, el que media entre 1929 y 1986, las patentes de procedimiento para obtener productos farmacéuticos eran totalmente legales y la única forma de poder patentar los desarrollos técnicos de este campo. Adquieren importancia porque optimizan la fabricación del producto, aportando mejoras en los posibles residuos contaminantes, pureza del producto, economía de producción, etc.

A partir de 1986, y como consecuencia de las negociaciones de España con las Comunidades Europeas previas a la Adhesión, se obligó a España a aceptar un nivel de protección equivalente al resto de los países miembros en materia de propiedad industrial. Esto fue plasmado en el Protocolo nº 8 del Acta del Tratado de Adhesión de España a las Comunidades Europeas<sup>11</sup>, en el que España se comprometía a instaurar la patente de producto para los productos químicos y farmacéuticos nuevos, en unos plazos prefijados, y a reforzar las garantías de las patentes de procedimiento.

Con estos condicionantes, en marzo de 1986 se publica la Ley española de Patentes<sup>12</sup>, reguladora de los aspectos relativos a invenciones técnicas, y en donde se deroga la legislación sobre patentes y modelos de utilidad recogida en el anterior Estatuto de la Propiedad Industrial. La Ley de Patentes entró en vigor en el año 1986 y, en el caso de patentes de productos, se fijó un periodo transitorio para su establecimiento y se pospuso su entrada en vigor hasta el 7 de octubre de 1992.

A partir de octubre de 1992 -fecha en la que se puede decir que estamos homologados con todos los países de nuestro entorno en materia de patentes- y de acuerdo a lo establecido en esta Ley, se podrían patentar los productos, los usos y los procedimientos de preparación y polimorfos. Es decir, hasta la entrada en vigor de la Ley de Patentes, los laboratorios sólo podían patentar los procedimientos de obtención y elaboración de productos farmacéuticos mediante procedimientos alternativos que evitaran la violación de la prohibición expresa de registro de patentes. Como las patentes otorgadas en España tiene un periodo de validez de veinte años desde su concesión –según la legislación anterior a 1986-, durante bastantes años seguirá habiendo patentes de procedimiento en vigor correspondientes a periodos en los que no podían

---

<sup>10</sup> Invenciones llamadas de “segunda indicación terapéutica”, que en sistema europeo de patentes se reivindicán como “uso de X para la preparación de un medicamento contra la enfermedad Y”.

<sup>11</sup> Tratado de 12 de Junio de 1985 relativo a la adhesión del Reino de España y de la República Portuguesa a la Comunidad Económica Europea de la Energía Atómica. Instrumento de Ratificación de España de 20 de septiembre de 1985 (BOE 1-I-1986).

<sup>12</sup> Ley 11/1986 de 20-III, de Patentes (BOE 26-III-1986), modificada por Ley 66/1997 de 30-XII (BOE 31-XII-1997), R.D.- Ley 8/1998 de 31-VII (BOE 14-VIII-1998), Ley 50/1998 de 30-XII (BOE 31-XII-1998) y Ley 10/2002 de 29-IV (BOE 30-IV-2002).

patentarse los productos farmacéuticos; esta situación puede alargarse, en teoría, hasta el 7 de octubre de 2012.

El artículo 61.2 de la Ley de Patentes publicada en 1986 mantiene: “si una patente tiene por objeto un procedimiento para la fabricación de productos o sustancias nuevas, se presume, salvo prueba en contrario, que todo producto o sustancia de las mismas características ha sido obtenido por el procedimiento patentado”. Así, mientras el demandado no demuestre que utiliza otro procedimiento, se presume que está haciendo uso de la tecnología patentada, es decir esta disposición introdujo la inversión de la carga de prueba en nuestro ordenamiento, para evitar que el demandado pudiera impedir que se le condenase si se limitaba a permanecer en silencio.

La aplicación indiscriminada de esta presunción es utilizada sistemáticamente por los titulares de patentes para imponer medidas cautelares al demandado y retrasar su salida al mercado. No debemos olvidar que el objetivo del medicamento innovador es siempre intentar alargar el tiempo de la puesta en el mercado del medicamento genérico, puesto que así seguirá disfrutando de la exclusividad de mercado. La inversión de la carga de prueba, permite que fácilmente se imponga al laboratorio del medicamento genérico medidas cautelares desde el momento de la demanda hasta la sentencia definitiva, lo que puede suponer más de un año.

Las compañías farmacéuticas innovadoras disponen así de un sistema de protección “en cascada”: primero la patente de producto, después varias de procedimientos, después de polimorfos, después galénicas y después de uso. Cada una es solicitada después que la anterior, de tal manera que dificultan gravemente la salida del genérico al mercado y obligan a que la salida de éste venga precedida de uno o varios pleitos sobre alguna de las patentes que están en vigor.

Como el sistema de patentes sigue, en su gran mayoría, el principio de que el derecho le corresponde al primero que lo solicita<sup>13</sup>, los laboratorios investigadores, en cuanto observan ciertas posibilidades de que el producto que están desarrollando pueda llegar a convertirse en medicamento, se apresuran a solicitar la patente. Esto suele ocurrir en un lapso de tiempo que oscila entre cuatro a seis años desde el inicio de la investigación.

Pero para llegar hasta el producto final, que es el que se presenta a registro de las Autoridades sanitarias solicitando la autorización de comercialización, se necesitan otros cuatro a seis años más, durante los cuales los investigadores han ido eliminando productos similares de la misma serie a través de ensayos para detectar la idoneidad de lo buscado y han continuado

---

<sup>13</sup> Todos los países, con las únicas excepciones a Estados Unidos y Filipinas, siguen el sistema “first to file”, es decir, tiene derecho a la patente el primero que lo solicita; los dos países citados siguen el sistema “first to invent”, es decir, el derecho corresponde al que primero lo inventa, el cual, aunque a primera vista parece más ecuánime, conlleva una enorme dificultad de prueba en caso de litigio.

con la investigación farmacéutica, toxicológica y el desarrollo clínico del fármaco.

Desde que el expediente del medicamento es presentado en la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, hasta que se pone en el mercado, pueden pasar dos años más.

Si tenemos en cuenta los datos anteriores, podemos valorar que el tiempo que transcurre desde que el medicamento se patenta hasta que se autoriza oscila entre diez y doce años; como el periodo de protección de la patente es de veinte años, a la empresa que registró el principio activo le quedan entre diez y ocho años de monopolio en el mercado hasta la aparición del primer genérico. De ahí que, para tratar de compensar esa situación, las Autoridades de la Unión Europea instauraran un nuevo título jurídico, el “Certificado Complementario de Protección (CCP)” para los medicamentos<sup>14</sup>. Este certificado otorga al laboratorio propietario los mismos derechos que una patente, si bien extendidos al producto amparado por la autorización de comercialización como medicamento, y surte efecto a la expiración del periodo de validez legal de la patente de base, por un período igual al que transcurre entre la fecha de solicitud de la patente y la fecha de la primera autorización de comercialización en la Comunidad Europea, restándole cinco años, con la limitación de que el certificado no puede tener una duración superior a los cinco años<sup>15</sup>. De esta forma, el titular de la patente pueda disfrutar de, al menos, quine años de exclusividad desde la primera autorización de comercialización del medicamento en la Comunidad.

España hizo una reserva sobre la aplicación de esta normativa hasta 1998. Como el Certificado Complementario de Protección se debe solicitar durante el primer año de comercialización del producto, sólo lo pudieron gestionar aquellos que se comercializaron a partir de 1997.

La ausencia de responsabilidad del periodo de patente por parte de las Autoridades sanitarias permite el registro de medicamentos genéricos en el mercado cuando el periodo de exclusividad de datos ha terminado, permanezca o no el periodo de la patente. Esta situación ha llevado a las compañías innovadoras, en distintas ocasiones<sup>16</sup>, a reivindicar el derecho a declararse “parte interesada” en los expedientes de registro de medicamentos genéricos; la postura de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha sido siempre acorde con las obligaciones establecidas en el artículo 32 de la Ley del Medicamento, donde se subraya la confidencialidad de los expedientes; en su apoyo, el sector innovador alegaba la existencia del

---

<sup>14</sup> Reglamento (CEE) 1768/92 del Consejo, de 18-VI-1992, relativo a la creación de un certificado complementario de protección para los medicamentos (DOCE 2-VII-1992).

<sup>15</sup> Cf. artículo 13 del Reglamento (CEE) 1768/92 del Consejo, de 18-VI-1992, relativo a la creación de un certificado complementario de protección para los medicamentos (DOCE 2-VII-1992).

<sup>16</sup> Tal la polémica suscitada, en julio de 2002, en las jornadas sobre patentes organizada por la Fundación CEFI [Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación].

artículo 34 de la Ley del Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas<sup>17</sup> que obliga a la Administración a comunicar la tramitación de los expedientes a toda parte interesada, y así se consideran las empresas innovadoras, en la medida que, en el expediente de registro de una especialidad farmacéutica genérica, siempre se hace referencia a la documentación presentada por un medicamento original.

En el caso del registro de los medicamentos genéricos no es necesario demostrar su seguridad ni su eficacia, porque ya lo ha demostrado el medicamento de referencia o innovador, pero sí debe realizarse un estudio que permita demostrar que el producto que se quiere comercializar es bioequivalente con el de referencia y, por lo tanto, intercambiable.

Debido a que, normalmente, el periodo de exclusividad de datos es menor que el periodo de protección de la patente, los fabricantes de genéricos acostumbran a realizar los estudios de bioequivalencia en países donde este vigente la “disposición Bolar”, que permite a las compañías fabricantes de genéricos comenzar realizar las pruebas de investigación y desarrollo de un medicamento genérico durante el periodo de patente del medicamento innovador.

De ahí que, en la reforma de la legislación europea sobre medicamentos, en la votación plenaria del Parlamento Europeo, celebrada el día 17 de diciembre de 2003, se acordara que se mejoraran los términos de la “disposición Bolar”, por lo que –presumiblemente cuando el lector acceda a estas líneas- se permitirá la I + D de un genérico antes de que finalice el período de caducidad de la patente.

#### **1.4. La guía europea sobre investigación en biodisponibilidad y bioequivalencia**

En 1991, la entonces Comunidad Europea publicó una directriz europea sobre *Investigación en biodisponibilidad y bioequivalencia*<sup>18</sup>, en cuya elaboración España participó activamente. Este documento carece de valor legislativo en sí mismo pero, a partir de su adopción, se introducen una serie de definiciones que crean una normativa técnica robusta, con términos que se incluyen en la redacción posterior de la normativa legal que regula en España el registro de especialidades farmacéuticas. Estas definiciones se mantienen en la modificación de la mencionada guía, consensuada en la Unión Europea en diciembre de 1998, y publicada en la *Guía de la Comisión sobre la regulación de los medicamentos en la Unión Europea. Guías sobre calidad,*

---

<sup>17</sup> Ley 30/1992, de 26-XI, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

<sup>18</sup> [Comunidades Europeas]. *Investigación en biodisponibilidad y bioequivalencia*. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1991.

*seguridad y eficacia de medicamentos para uso humano*<sup>19</sup>. Esta directriz marca los requisitos exigibles a los productos que son “esencialmente similares” a otros, como es el caso de los genéricos.

Entre las definiciones introducidas en la directriz europea sobre *Investigación en biodisponibilidad y bioequivalencia* figura la de “equivalentes farmacéuticos”; se entiende por tales aquellos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia activa, en las mismas formas farmacéuticas, y que cumplen las mismas normas o normas comparables. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que puede haber diferencias en los excipientes y el proceso de fabricación que den lugar a una disolución o absorción más rápida o más lenta.

Otra de las definiciones allí expuestas es la de “alternativas farmacéuticas”, utilizada para referirse a aquéllas que contienen la misma fracción terapéutica, pero difieren en la forma química de dicha fracción, en la forma farmacéutica o en la potencia.

La directriz europea considera que una especialidad farmacéutica es “esencialmente similar” a otra si tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en lo que se refiere a principios activos, la misma forma farmacéutica y, cuando sea necesario, demuestra bioequivalencia con el primer producto mediante estudios de biodisponibilidad adecuados. Un producto se considera innovador si su autorización de comercialización se ha obtenido a partir de un expediente de registro completo.

Por último, la directriz se ocupa de los medicamentos “terapéuticamente equivalente” para referirse a aquellos que contienen la misma sustancia activa o fracción terapéutica y muestra, en el plano clínico, la misma eficacia y seguridad que el producto cuya eficacia y seguridad son conocidas.

### **1.5. La evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano y fabricación industrial en España, con anterioridad a la definición de medicamento genérico [1993-1996]**

El 21 de mayo de 1993 se publica la norma española por la que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéutica y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente<sup>20</sup>.

---

<sup>19</sup> [Comunidades Europeas]. *The rules governing medicinal products in the European Union, Eudralex, 3C [Guidelines on medicinal products for human use, efficacy]*. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1998.

<sup>20</sup> R.D. 767/1993 de 21-V, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 2-VII-1993), modificado por R.D. 2000/1995, de 7-XII (BOE 2-I-1996) y por O.M. de 3 de Marzo de 2000 por la que se actualiza el anexo II (BOE 17-III-2000).

La norma, que entró en vigor el 26 de junio de 1993, deroga el anterior modelo de registro de especialidades farmacéuticas, instaurando un nuevo método y, sobre todo, exigiendo una más estricta documentación de registro; mantuvo vigente lo concerniente a los precios de los productos farmacéuticos que, de momento, permanecerían tal como se indicaba en el R.D. 271/1990<sup>21</sup> y en la Orden de diciembre de 1990<sup>22</sup>, por la que éste se desarrollaba.

El R.D. 767/1993 fue modificado por el R.D. 2000/1995, con el fin de introducir las modificaciones provocadas por la creación de la Agencia Europea del Medicamento<sup>23</sup>. En el ámbito de aplicación de la norma se establece que ésta afectará “a todas las especialidades farmacéuticas y a aquellos otros medicamentos de uso humano que, sin responder a la definición de especialidad farmacéutica, se fabriquen industrialmente, tanto en lo que se refiere a su autorización, previa evaluación de las condiciones de calidad, seguridad y eficacia, como a su registro y condiciones de dispensación”. En lo que respecta al carácter de la autorización de medicamentos establece: “ningún medicamento tendrá la consideración de especialidad farmacéutica, ni, en consecuencia, podrá ser puesto en el mercado como tal, sin la previa autorización sanitaria de la Administración General del Estado e inscripción simultánea en el Registro de Especialidades Farmacéuticas”.

---

<sup>21</sup> R.D. 271/1990 de 23-II, sobre la reorganización de la intervención de precios de especialidades farmacéuticas de uso humano (BOE 2-III-1990).

<sup>22</sup> O.M. 17-XII-1990, por la que se establecen determinados parámetros para la aplicación del R.D. 271/1990 (BOE 18-XII-1990).

<sup>23</sup> R.D. 2000/1995 de 7-XII, por el que se modifica la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 2-I-1996).

Es evidente por tanto que, respetando el principio de intervención pública ya marcado por la Ley del Medicamento, los genéricos se encuentran sometidos a todas las exigencias técnicas y administrativas definidas en este Real Decreto, sin distinción respecto a cualquier otra categoría de especialidad farmacéutica.

Al abordar los requisitos que ha de reunir el solicitante, en desarrollo de lo dispuesto en la Ley del Medicamento, y con la adaptación necesaria a la situación de integración española en la Unión Europea, precisa que “el solicitante, futuro titular del registro de una especialidad farmacéutica, deberá estar establecido en la Comunidad Europea. Si tiene su sede en España, habrá de estar inscrito en el Registro Unificado de Laboratorios. Si tiene su sede en otro país de la Comunidad Europea, deberá acreditar que está autorizado. En ambos casos, deberá contar con los medios materiales y personales necesarios para cumplir las obligaciones establecidas en los artículos 34 a 38, será el responsable del cumplimiento de las obligaciones derivadas de la autorización y constará como titular de la misma a los efectos previstos en el artículo 24”.

Este asunto es especialmente relevante en el mercado de los genéricos, dado que son productos que, al estar en general libres de derechos de protección industrial, pueden tener diversos orígenes, lo cual podría suponer una dificultad adicional en el control de su fabricación y comercialización pero, de acuerdo a lo establecido en esta disposición, e independientemente de los requisitos técnicos que se les exijan, siempre el responsable último de la puesta en el mercado de un genérico ha de ser un laboratorio europeo, obligado a cumplir con todos los estándares establecidos en la Unión Europea y sometido a todos los controles e inspecciones correspondientes.

El principal aspecto en el que sí se diferencian los genéricos de otras especialidades farmacéuticas es en el formato de solicitud exigido para su registro y comercialización. En el caso de tratarse de un medicamento con el que se haya realizado una investigación y desarrollo completos, será necesario aportar, ante las Autoridades sanitarias, la documentación detallada de toda la información preclínica y clínica obtenida, mientras que, de acuerdo con el artículo 11 del R.D. 767/1993, el dedicado a las “solicitudes abreviadas”, una especialidad que pretenda ser igual que otra ya autorizada no requerirá volver a demostrar las características fármaco-toxicológicas y clínicas del medicamento, sino que basará su solicitud en lo ya demostrado por el anterior. Así se desprende del apartado 3 del mencionado artículo 11, en el que dispone: “se admitirá también una solicitud abreviada de toda o parte de la documentación toxicológica, farmacológica y clínica, cuando el solicitante demuestre que el medicamento es esencialmente similar a otro ya autorizado en la Comunidad Europea, conforme a las normas comunitarias, y comercializado en España...”

Este mismo artículo 11 fija un período de protección sobre los datos del investigador, al añadir “siempre que hayan transcurrido al menos seis años desde la primera autorización comunitaria. El citado período se elevará a diez

años para los medicamentos autorizados por el procedimiento de Concertación y para los medicamentos pertenecientes a la parte B del anexo I de este Real Decreto que hayan sido autorizados de acuerdo con el procedimiento establecido en el Reglamento (CEE) 2309/93. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios [actualmente la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios] podrá suspender la aplicación del período de seis años una vez pasada la fecha del agotamiento de la patente que ampare el producto original.” Pese a lo cual, especifica: “no obstante lo establecido en los apartados anteriores, siempre habrá de presentarse la documentación química, farmacéutica y biológica completa y una demostración de que el medicamento que se pretende registrar es intercambiable con el ya autorizado, manteniendo la misma eficacia y seguridad.” Por tanto, la demostración de calidad del producto habrá de realizarse ineludiblemente, sea cual sea la especialidad y, además, para que el nuevo producto pueda reivindicar las propiedades clínicas del ya autorizado, es necesario que demuestre su equivalencia terapéutica con él.

En cuanto a la forma de demostrar esta posibilidad de intercambio, el mismo artículo 11 determina que “la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios [actualmente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios], de acuerdo con los criterios de la Comunidad Europea, establecerá los requisitos específicos, respecto a la composición, forma farmacéutica, ensayos y demás aspectos que procedan, que debe cumplir el medicamento para que sea considerado esencialmente similar a otro ya autorizado. El Ministerio de Sanidad y Consumo determinará aquellos productos biológicos que no son susceptibles de autorización mediante solicitudes abreviadas.”

El formato de las solicitudes de autorización de especialidades farmacéuticas, tal como quedó establecido en el R.D. 767/1993 se presenta en las tablas I (expediente completo para medicamento innovador) y tabla II (expediente abreviado, utilizable para el registro de medicamentos genéricos).

En noviembre de 2000, la *International Conference of Harmonisation* (ICH), acordó una nueva estructura y formato de documentación, denominado CTD [*Common Technical Document*]. Este nuevo formato surgió con la intención de ahorrar tiempo y recursos, facilitar la revisión regulatoria y la comunicación entre los que componen esta ICH, que son Europa, Estados Unidos y Japón.<sup>24</sup> Este nuevo formato coexistiría, junto al anterior, durante un periodo transitorio, entre julio de 2001 y julio de 2003; siendo, a partir de julio de 2003, obligatorio realizar las solicitudes con este nuevo formato.

La calidad de las materias primas viene regulada por lo dispuesto en el artículo 13 de este R.D. 767/1993; dado que el medicamento susceptible de ser genérico es ya un producto fuera de protección por patente, es posible que distintos laboratorios farmacéuticos inicien la síntesis del principio activo, cuya fabricación hasta entonces estaba restringida al laboratorio investigador de la molécula o a otro autorizado por él. Esta circunstancia hace que los genéricos puedan tener diversos orígenes de fabricación, siendo susceptibles de ser un producto “multi-fuente” (término utilizado por la Organización Mundial de la Salud para referirse a los genéricos). Esto conlleva que, a menudo, exista un laboratorio farmacéutico que sintetiza el principio activo y lo suministra como materia prima al laboratorio que fabrica el medicamento terminado. El artículo 13 del Real Decreto que nos ocupa regula esta circunstancia, estableciendo la necesidad de que la Administración disponga de toda la documentación del proceso, al señalar que “en las condiciones que establezca el Ministerio de Sanidad y Consumo, podrá autorizarse la presentación de solicitudes en las que los datos relativos al método de fabricación, al control de calidad durante la fabricación y a la validación del proceso de las materias primas se remitan a la documentación presentada directamente por el fabricante de la materia prima. En estos casos el solicitante ha de recibir, al menos, la información necesaria para encontrarse en condiciones de certificar la conformidad de cada lote con las especificaciones autorizadas. Las relaciones entre el solicitante y el fabricante de la materia prima constarán por escrito, aplicándose las normas previstas para la fabricación por contrato. El fabricante de la materia prima se comprometerá expresamente a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin el consentimiento del solicitante. Dichas modificaciones requerirán autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios [actualmente de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios]. De conformidad con el artículo 14 de la Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamento, la responsabilidad del fabricante de materias primas no excluye, en ningún caso, la plena responsabilidad del titular de la autorización.”

El anexo II del R.D. 767/1993 hace referencia a los requisitos que han de cumplir las especialidades “esencialmente similares” o genéricas, en él se

---

<sup>24</sup> Este nuevo formato CTD queda descrito en *The rules governing medicinal products in the European Union* Vol. 2B. *Notice to Applicant- Presentation and Content of the dossier, Common Technical Document (CTD)*. Edición 2001. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 2001.

detallan las “Normas y protocolos analíticos, toxicológicos, farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos”; las normas relativas a la documentación clínica se exponen en la parte cuarta, y su apartado Q queda expresamente dedicado a la “biodisponibilidad / bioequivalencia”; la norma señala que “deberá realizarse una evaluación de la biodisponibilidad siempre que sea necesario; por ejemplo, cuando la dosis terapéutica sea cercana a la dosis tóxica o cuando las pruebas anteriores hayan revelado anomalías que puedan estar relacionadas con propiedades farmacocinéticas, como la absorción variable. Además, deberá evaluarse la biodisponibilidad cuando sea necesario para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos a los que se refieren los artículos 11 y 13 de este Real Decreto”.

De esta normativa se desprende que para considerar a dos productos “esencialmente similares”, aplicando el concepto europeo (mismo principio activo, misma forma farmacéutica y dosis), deberán demostrar su intercambiabilidad, debiendo evaluarse su biodisponibilidad cuando sea necesario para demostrar su bioequivalencia. Todos estos criterios, presentes ya en el R.D. 767/1993, son los incluidos en la definición de genérico introducida en el año 1996.

**Tabla I. Dossier completo (medicamento innovador)**PARTE I. Resumen del *dossier*IA. Datos administrativos

- Datos del solicitante
- Datos de la especialidad
- Datos de la comercialización
- Situaciones de registro en otros países
- Datos de la fabricación y control
- Datos de las sustancias medicinales
- Autorizaciones de fabricación

IB. Resumen de las características del producto

- Ficha técnica propuesta
- Prospecto, embalaje y etiquetado

IC. Informes de experto

- Informe de experto químico
- Informe de experto en toxicología
- Informe de experto clínico

## PARTE II. Documentación química, farmacéutica

- IIA• Composición cualitativa y cuantitativa
- IIB• Descripción del método de preparación
- IIC• Control de los materiales de partida (DMF- *Drug Master File*)
- IIC bis • Medidas específicas, relativas a la prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiiformes animales.
- IID• Control de productos intermedios
- IIE• Control de producto terminado
- IIF• Estabilidad
- IIQ• Biodisponibilidad / bioequivalencia

## PARTE III. Documentación toxicológica y farmacológica

- IIIA• Toxicidad (dosis única y repetida)
- IIIB• Función reproductora
- IIIC• Toxicidad embrionaria y perinatal
- IIID• Mutagenicidad
- IIIE• Carcinogenicidad
- IIIF• Farmacodinamia
- IIIG• Farmacocinética (animales)
- IIIH• Tolerancia local
- III I• Especialidades farmacéuticas suficientemente conocidas y experimentadas

## PARTE IV. Documentación clínica

- IVA• Farmacología Clínica
- Farmacodinamia
- Farmacocinética
- Ensayos clínicos: fase I. fase II. fase III
- Experiencia postcomercialización

## Tabla II. *Dossier* abreviado (medicamento genérico)

Similar al *dossier* completo en cuanto a las partes I y II; al ser un *dossier* abreviado, no es necesario presentar las partes III y IV.

### PARTE I. Resumen del dossier

#### IA. Datos administrativos

- Datos del solicitante
- Datos de la especialidad
- Datos de la comercialización
- Situaciones de registro en otros países
- Datos de la fabricación y control
- Datos de las sustancias medicinales
- Autorizaciones de fabricación

#### IB. Resumen de las características del producto

- Ficha técnica propuesta
- Prospecto, embalaje y etiquetado

#### IC. Informes de experto

- Informe de experto químico
- Informe de experto en toxicología
- Informe de experto clínico

### PARTE II. Documentación química, farmacéutica

IIA• Composición cualitativa y cuantitativa

IIB• Descripción del método de preparación

IIC• Control de los materiales de partida (DMF- *Drug Master File*)

IIC bis • Medidas específicas, relativas a la prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiiformes animales.

IID• Control de productos intermedios

IIE• Control de producto terminado

IIF• Estabilidad

IIQ• Biodisponibilidad / bioequivalencia

### PARTE III. Documentación toxicológica y farmacológica

**[No se presenta]**

### PARTE IV. Documentación Clínica

- Ensayo de bioequivalencia o justificación de la no necesidad de demostrarla.

## 1.6. La introducción del concepto de medicamento genérico en la legislación española

Los medicamentos genéricos son productos de la misma composición, de la misma forma farmacéutica, vía administración y dosificación que la especialidad de referencia<sup>25</sup>, con un perfil de eficacia y seguridad muy bien consolidado y establecido por su continuado uso clínico, acreditado mediante una equivalencia terapéutica en relación con el producto original, y denominados de acuerdo con la Denominación Común Internacional (DCI) o la Denominación Oficial Española (DOE), seguida del nombre o de una marca del titular o fabricante<sup>26</sup>.

Pese a lo preciso de dicha definición existe cierta dificultad para su comprensión si se ignoran algunos aspectos normativos anteriores en materia de medicamentos, por lo que este capítulo no se limitará a recopilar la legislación estrictamente relativa a las especialidades farmacéuticas genéricas, sino que pretende, primeramente, situar al lector en el contexto global de las exigencias y procedimientos de autorización de medicamentos en general, para así poder asumir aquellas características relativas a los genéricos en particular.

La Ley 25/1990<sup>27</sup>, del Medicamento, tiene como objetivo primordial “el contribuir a la existencia de medicamentos eficaces, seguros y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada”. En la exposición de motivos justifica su necesidad recordando que la Organización Mundial de la Salud ha fomentado entre todos sus Estados miembros el establecimiento de una política de medicamentos de envergadura. Además, esta Ley responde a la intensa actividad europea de armonización de las condiciones sanitarias exigibles para la comercialización de las especialidades farmacéuticas y de la toma de decisiones a ellas referidas, como muestra de una inequívoca vocación española de integración en Europa.

A los criterios fundamentales anteriormente citados: calidad, seguridad, eficacia e información apropiada, une esta Ley un objetivo más: el fomento de las condiciones para un uso racional del medicamento. Esta idea, que ha definido de forma importante una nueva forma de ejercer la medicina y la farmacia en las últimas décadas, situó la Ley española a la vanguardia de las leyes del medicamento en Europa y no puede ser olvidada al abordar el tema de los medicamentos genéricos.

Para conseguir los fines mencionados, la Ley del Medicamento establece el principio de intervención pública, por el cual todos los medicamentos requieren una autorización sanitaria previa a su

---

<sup>2</sup> Se entiende por tal el medicamento de referencia o innovador, el de la compañía investigadora, autorizado en España basándose en un expediente completo, en el que estén contenidos los datos experimentales originales preclínicos y clínicos, obtenidos en el proceso de I+D descubridor del medicamento.

<sup>26</sup> La especialidad farmacéutica genérica queda descrita en el artículo 8.6 bis de la Ley 13/1996 de 30-XII, de medidas fiscales, administrativas y del orden social (BOE 31-XII-1996).

<sup>27</sup> Ley 25/1990 de 20-XII, del Medicamento (BOE 22-XII-1990).

comercialización; define una lista cerrada de las categorías de medicamentos legales; regula las condiciones de la investigación en humanos; fija los criterios para una evaluación rigurosa de los medicamentos previa a la autorización; determina las condiciones de fabricación y de tráfico exterior de medicamentos, mantiene el control sobre los medicamentos tras su puesta en el mercado mediante el Sistema Español de Farmacovigilancia y establece la revisión de medicamentos para ajustar los disponibles a los requisitos de la Ley.

Con todos estos mecanismos, la Ley del Medicamento española “persigue principalmente objetivos sanitarios, pero también implica objetivos económicos y empresariales”. Insistiendo en el ámbito económico, la norma señala que “la prestación de medicamentos por el Sistema Nacional de Salud a precios razonables y con un gasto público ajustado se posibilita mediante la financiación pública selectiva y no indiscriminada [ya establecida por la Ley General de Sanidad en 1986] y una selectiva contribución de los enfermos”.

Es fácil entender por qué los precios de los genéricos son bastante más competitivos que los de los productos originales, ya que eluden los gastos de la inversión en I + D a los que se ven obligados quienes registran medicamentos originales.

Los genéricos no tienen una larga historia en España; sus inicios datan de las postrimerías de 1996, al incorporarse una modificación en la Ley del Medicamento que permitió definir la especialidad farmacéutica genérica<sup>28</sup> (cf. Tabla III).

---

<sup>28</sup> Ley 13/1996 de 30-XII, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social (BOE 31-XII-1996); en ella se establece la definición de medicamentos genéricos, su denominación, el modo de dispensación y la opción del Gobierno de limitar la financiación pública de los medicamentos mediante la publicación de listas de precios de referencia.

Tabla III. Distintas consideraciones de los medicamentos de igual principio activo y dosis terapéutica

<i>Mismo principio activo y dosis</i>	<i>Misma forma farmacéutica</i>	<i>Bioequivalencia demostrada</i>	<i>Nombre especialidad</i>	<i>Identificada por EFG</i>	<i>Consideración</i>
SI	SI	SI	DCI+ Titular	SI	Genérico
SI	SI	SI	Marca	NO	Esencialmente similar
SI	SI	SI	DCI+ Titular	NO	Esencialmente similar
SI	SI	NO	Marca/DCI	NO	Marca

El objetivo último de las reformas que condujeron a incorporar en nuestro ordenamiento jurídico la figura de las “especialidades farmacéuticas genéricas” fue controlar el gasto en medicamentos, garantizando simultáneamente la calidad, seguridad y eficacia de los mismos. Evidentemente, la Ley del Medicamento es una normativa de carácter sanitario y no de carácter industrial y, por consiguiente, se centra solamente en definir el genérico como una especialidad farmacéutica. Fue la necesidad de acreditar su equivalencia terapéutica a través estudios de bioequivalencia la que, en la práctica, permitió marcar las reglas de respeto a la propiedad industrial.

La definición de “especialidad farmacéutica genérica” es prácticamente equivalente al concepto de especialidad “esencialmente similar”, el aspecto más destacable es que eleva el requisito técnico de la bioequivalencia al rango de Ley. Junto a ello, resulta novedosa la última frase de su descriptor: “Las distintas formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia”, a partir de la cual se hace posible la existencia de un genérico con una forma galénica distinta de la del producto original, siempre que se demuestre que ambos son bioequivalentes y, por tanto, intercambiables.

El estricto cumplimiento de estos requisitos permitiría otorgar la autorización a una especialidad farmacéutica genérica; pero el haber demostrado bioequivalencia no es -en sí mismo- un dato perceptible por el médico, el farmacéutico o el paciente.

Conforme al objetivo de la Ley del Medicamento de que las especialidades farmacéuticas estén correctamente identificadas y con información apropiada, esta Ley también fija las características de la denominación de los genéricos, lo realiza en el artículo 16: “Cuando se trate de

una especialidad farmacéutica genérica, la denominación estará constituida por la Denominación Oficial Española o, en su defecto, por la denominación común o científica, acompañada del nombre o marca del titular o fabricante. Las especialidades farmacéuticas genéricas se identificarán por llevar la sigla EFG en el envase y etiquetado general.” De esta manera, el distintivo EFG se convierte en una señal de inmediata identificación, a través de la cual se garantiza que la especialidad que lo posee no sólo ha cumplido todas las exigencias de calidad habituales, sino que además es bioequivalente con el producto innovador.

El título VI de la Ley 25/1990, del Medicamento, está dedicado al uso racional del medicamento, concepto que, según se indica en la exposición de motivos de la propia Ley, “engloba todo aquel conjunto de actividades que van destinadas no sólo a una adecuada utilización del medicamento por el posible paciente, sino también, y sobre todo, medidas reguladoras de extremos como la formación e información, condiciones, establecimientos, forma e instrumentos de dispensación tanto al público como en Centros de Atención Sanitaria y formas de posible financiación pública de los medicamentos.” La inclusión de la definición legal de especialidad farmacéutica genérica ha permitido matizar alguna de estas medidas reguladoras, determinando el papel que los genéricos juegan en la consecución de ese objetivo del uso racional del medicamento.

La Ley 13/1996 modifica el concepto de “sustitución por el farmacéutico” fijados en el artículo 90 de la Ley del Medicamento<sup>29</sup>. En 1990 se estableció que “Cuando por causa legítima en la oficina de farmacia no se disponga de la especialidad farmacéutica de marca o denominación convencional prescrita, el farmacéutico podrá, con conocimiento y conformidad del interesado, sustituirla por otra con denominación genérica u otra especialidad farmacéutica de marca que tenga igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación”. En 1996 se matiza esta capacidad de sustitución al añadir: “Si el médico prescriptor identifica en la receta una especialidad farmacéutica genérica, sólo podrá sustituirse por otra especialidad farmacéutica genérica.”; conviene recordar en todo caso que la propia norma de 1996 especifica: “Quedarán exceptuadas de esta posibilidad de sustitución aquellas especialidades que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad y Consumo”.

La reforma de diciembre de 1996 también afecta al “procedimiento para la financiación pública”, establecido en el artículo 94 de la Ley del Medicamento, al que añade un apartado que abre la posibilidad de la aplicación

---

<sup>29</sup> Ley 13/1996, de 30-XII, de Medidas Administrativas, Fiscales y del Orden Social (BOE 31-XII-1996). Las modificaciones introducidas por la Ley 13/1996 en la Ley del Medicamento fueron las referidas al artículo 16, que fijó las características de la denominación de los genéricos, al artículo 90, donde se regula la “sustitución por el farmacéutico”, y al artículo 94, estableciendo el procedimiento para la financiación pública de estos medicamentos, en el que se añade un apartado donde se abre la posibilidad de la aplicación de los precios de referencia en la financiación pública de medicamentos.

de los precios de referencia en la financiación pública de medicamentos, medida que, al contemplar el requisito de bioequivalencia, se relaciona indirectamente con la definición de especialidad farmacéutica genérica, y de la que nos ocupamos en el siguiente epígrafe. Las modificaciones introducidas en diciembre de 1996 se perfilan, aún más, en la Ley 66/1997<sup>30</sup>, desde la que vuelve a modificarse el “procedimiento para la financiación pública”.

El procedimiento de tramitación de solicitudes de especialidades farmacéuticas genéricas quedó normalizado con la publicación, por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, de la Circular 3/1997<sup>31</sup>. Tras la publicación de la definición de especialidad farmacéutica genérica, y pese a no haberse modificado la normativa de registro en España, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios decidió publicar un documento destinado a la industria farmacéutica, detallando una serie de requisitos prácticos de obligado cumplimiento en la presentación y tramitación de solicitudes de genéricos.

Evidentemente, en la Circular 3/1997 se incluyen las exigencias ya definidas claramente en la Ley del Medicamento: mismo principio activo y dosis, misma forma farmacéutica, bioequivalencia y denominación por DCI e identificación por las siglas EFG. Los aspectos más interesantes que añade son los relativos a las condiciones que debe cumplir la especialidad de referencia, ya que el requisito establecido en la Ley del Medicamento, según el cual debe ser una especialidad cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico, podría dar lugar a diversas interpretaciones.

La interpretación que la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios hace de la norma publicada es que la especialidad de referencia debe ser aquella de “investigación original”, especificando que fuera “autorizada en España basándose en un expediente completo conteniendo los datos experimentales originales preclínicos y clínicos, obtenidos en el proceso de I + D descubridor del medicamento”. Además, establece un período temporal definido para considerar que el perfil de eficacia y seguridad del producto está suficientemente establecido por su uso clínico, fijándolo en “diez años desde que fuera autorizado en España por primera vez o por estar autorizado como especialidad farmacéutica genérica en un país de la Unión Europea en el que hubiera sido posible obtener la protección de una patente de producto para el principio activo”.

Otro aspecto que precisa la Circular 3/1997 se refiere a la susceptibilidad de un determinado principio activo de ser formulado como especialidad farmacéutica genérica. En este sentido se recuerda la restricción

---

<sup>30</sup> Ley 66/1997 de 30-XII, de medidas administrativas, fiscales y del orden social. Ley de Acompañamiento de los presupuestos. (BOE 31-XII-1997).

<sup>31</sup> Circular 3/1997 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Procedimiento de tramitación de solicitudes de Especialidades Farmacéuticas Genéricas (Madrid, 6-II-1997).

establecida en la Orden Ministerial de 28 de mayo de 1986<sup>32</sup> por la cual se determinan aquellos medicamentos prescritos que no pueden ser sustituidos en la dispensación; además, se hace referencia a la potestad que el artículo 90 de la Ley del Medicamento otorga al Ministerio de Sanidad y Consumo para determinar aquellos principios activos que no deben ser sustituidos por el farmacéutico debido a sus características de biodisponibilidad y estrecho margen terapéutico.

El artículo 13 del R.D. 767/1993, establecía las exigencias precisas sobre la información relativa a la materia prima. La Circular 3/1997 reitera este aspecto haciendo mención a la necesidad de que la documentación de calidad del genérico incluya un *Drug Master File*, un término inglés sin traducción literal oficial (conocido generalmente por las siglas DMF) que hace referencia al documento en el que se incluye toda la información técnica sobre la fabricación de la materia prima.

La última parte de la Circular 3/1997 especifica que todas las solicitudes se tramitarán según el procedimiento abreviado [artículo 11.3 del R.D. 767/1993] y que las especialidades ya autorizadas, tanto si lo fueron conforme a este Real Decreto como a los anteriores a él, que deseen identificarse con las siglas EFG, han de demostrar que cumplen todos los requisitos establecidos y solicitar una variación en las condiciones de su autorización [artículos 45 y 46 del R.D. 767/1993]. Asimismo, estos requisitos deben cumplirse en el caso de solicitudes realizadas mediante el procedimiento europeo de reconocimiento mutuo, que serán conformes al artículo 4, punto 8, apartado a) inciso iii) de la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas, en la versión que resulta de la Directiva 87/21/CEE del Consejo, de 22 de diciembre de 1986 [equivalente al artículo 11.3 del R.D. 767/1993].

Acercas de la inclusión de las siglas EFG en el etiquetado de las especialidades farmacéuticas, y de las condiciones para obtener la condición de especialidad farmacéutica genérica, se extiende la Circular 24/1997<sup>33</sup> de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, destinada igualmente a la industria farmacéutica.

En lo que afecta a la disposición de las siglas EFG, la Circular 24/1997 se limita a fijar el formato que deben tener estas siglas: “siempre en mayúscula, con unas dimensiones no inferiores al 50% del tamaño de la denominación” y a precisar su disposición: “en la misma línea y a continuación de la denominación

---

<sup>32</sup> O.M. 28-V-1986 del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la cual se determinan aquellos medicamentos prescritos que no pueden ser sustituidos en la dispensación (BOE 5-VI-1986).

<sup>33</sup> Circular 24/1997 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Inclusión de las siglas EFG y para obtener la condición de Especialidad Farmacéutica Genérica. Madrid, 6-X-1997.

del medicamento”, en el embalaje exterior y material de acondicionamiento primario “siempre que aparezca la denominación”, así como en el cupón precinto, donde especifica “nunca al lado de las siglas A.S.S.S., o en la línea destinada al nombre del laboratorio o en la línea destinada al Código Nacional”, mientras que en la ficha técnica y el prospecto “solamente en la denominación que aparece en el encabezamiento”. En todos los casos “las siglas EFG no deben aparecer al lado de los símbolos”.

La Circular 24/1997 recoge las distintas posibilidades de transformación de especialidades farmacéuticas, autorizadas o en trámite, en especialidades farmacéuticas genéricas, siempre debiendo cumplir en su totalidad los requisitos de la Circular 3/1997. Las posibles situaciones de partida se ordenan en cinco grupos, y se incluyen tres anexos que constituyen el modelo adecuado de solicitud para cada una de las situaciones previstas (*cf.* tabla IV).

Tabla IV. Obtención de las siglas EFG para especialidades ya autorizadas o en trámite, de acuerdo con lo establecido por la Circular 24/1997 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

<i>Situación</i>	<i>Cumple Circ. 3/97</i>	<i>Denominación</i>	<i>Requisito a realizar</i>	<i>Tipo de variación</i>
Autorizada	Sí	DCI	q Incluir EFG	q Anexo 1. Variación menor (*)
Autorizada	Sí	Marca	q Cambiar nombre a DCI q Incluir EFG	q Anexo 2. Variación menor (*)
Autorizada	No	Marca con DCI	q Nueva documentación: DMF, estudio de bioequivalencia q Cambiar nombre a DCI en su caso q Incluir EFG	q Anexo 3. Variación mayor (**)
En trámite	En evaluación	DCI	q Evaluación favorable q Incluir EFG	q Llevarán las siglas EFG
En trámite	En evaluación	Marca	q <i>Evaluación favorable</i> q <i>Cambio de nombre</i> q <i>Incluir EFG</i>	q Anexo 4. <i>Notificar cambio de nombre.</i>

\* Conforme al artículo 46 del RD. 767/1993 de 21-V, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 2-VII-1993).

\*\* Conforme al artículo 45 del RD. 767/1993 de 21-V (BOE 2-VII-1993).

### 1.7. El sistema español de precios de referencia

La base legal del establecimiento de los precios de referencia se produce como consecuencia de dos modificaciones consecutivas en la Ley del Medicamentos llevadas a cabo a finales de 1996 y 1997, respectivamente.

En la reforma de 1996 se facultó al Gobierno para limitar la financiación pública de medicamentos; el texto añadido a la Ley del Medicamento señala: "El Gobierno, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, podrá limitar la financiación pública de medicamentos, estableciendo que, de entre las distintas alternativas bioequivalentes disponibles, sólo serán objeto de financiación con cargo al Sistema Nacional de Salud las especialidades farmacéuticas cuyos precios no superen la cuantía que para cada principio activo se establezca reglamentariamente. Esta limitación en la financiación de las especialidades farmacéuticas financiadas con fondos públicos, no excluirá la posibilidad de que el usuario elija otra especialidad farmacéutica prescrita por el médico que tenga igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación y de precio más elevado, siempre que, además de efectuar, en su caso, la aportación económica que le corresponda satisfacer de la especialidad farmacéutica financiada por el Sistema, los beneficiarios paguen la diferencia existente entre el precio de ésta y el de la especialidad farmacéutica elegida."<sup>34</sup> La reforma legal acotaba el sistema de sustitución de los medicamentos financiados con cargo a fondos estatales afectos a sanidad: "cuando la presentación de la especialidad farmacéutica prescrita supere la cuantía establecida como precio de referencia, el farmacéutico tendrá la obligación de sustituirla, excepto en el caso de que el paciente opte por lo contrario, por una especialidad de la misma composición y con un precio igual o inferior al establecido como de referencia".

En diciembre del siguiente año, en el de 1997, volvieron a modificarse las condiciones legales en que debía realizarse la sustitución de medicamentos cuando ésta afectaba a los financiados con cargo a fondos públicos<sup>35</sup>. En ella volvieron a modificarse las normas de sustitución del medicamento en el acto de la dispensación: "Cuando la presentación de la especialidad farmacéutica prescrita supere la cuantía establecida como precio de referencia, el farmacéutico deberá sustituirla, excepto en el supuesto previsto en el párrafo anterior, por una especialidad farmacéutica genérica de idéntica composición

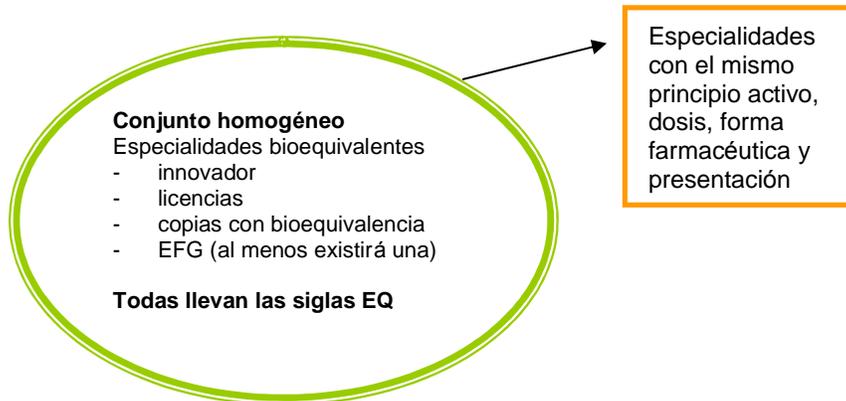
---

<sup>34</sup> Ley 13/1996, de 30-XII, de Medidas Administrativas, Fiscales y del Orden Social (BOE 31-XII-1996). Las modificaciones introducidas por la Ley 13/1996 en la Ley del Medicamento fueron las referidas al artículo 16, que fijó las características de la denominación de los genéricos, al artículo 90, donde se regula la "sustitución por el farmacéutico", y al artículo 94, estableciendo el procedimiento para la financiación pública de estos medicamentos, en el que se añade un apartado donde se abre la posibilidad de la aplicación de los precios de referencia en la financiación pública de medicamentos.

<sup>35</sup> Ley 66/1997 de 30-XII, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social (BOE 31-XII-1997).

cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación y de igual o inferior cuantía que la establecida”.

Tras estas modificaciones legales, se inició la tramitación del proyecto de R.D. 1035/1999, por el que se regula el sistema de precios de referencia, mediante el que se rige la financiación, con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad, de las presentaciones de especialidades farmacéuticas que se incluyan en los conjuntos homogéneos, determinados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, y que se prescriban y dispensen a través de receta médica oficial<sup>36</sup>.



La norma establece la necesidad de que las presentaciones afectadas por los precios de referencia, sean bioequivalentes entre sí<sup>37</sup> y formen parte de los denominados "conjuntos homogéneos"; entiende la norma por tales el grupo constituido por todas las especialidades farmacéuticas con la misma composición en principio activo y dosis, misma forma farmacéutica, vía de administración y presentación. Estarán, por tanto, dentro de este conjunto productos innovadores, sus licencias, especialidades con marca que hayan demostrado bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas (debe existir al menos una EFG para que se constituya el conjunto). Todos los productos integrados en un conjunto homogéneo llevarán las siglas EQ (calificación de bioequivalencia).

El precio de referencia queda establecido en estas normas como la cuantía máxima a financiar por las presentaciones incluidas en cada conjunto homogéneo; se indica expresamente que no están afectadas por el precio de referencia las especialidades farmacéuticas y los productos que no sean bioequivalentes.

<sup>36</sup> R.D. 1035/1999 de 18-VI, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad (BOE 29-VI-1999).

<sup>37</sup> La clasificación de la bioequivalencia es otorgada por el Director de la Agencia Española del Medicamento considerando los criterios de intercambiabilidad entre especialidades farmacéuticas.

Los criterios del cálculo de los precios de referencia se basaron en la determinación de una media ponderada de las ventas del conjunto homogéneo de especialidades farmacéuticas que aglutinara, entre ellas, una mínima cuota de mercado de 20%. El precio de referencia se marca dentro de una horquilla de valores, con la condición expresa de que el precio de referencia nunca sea menor que la especialidad farmacéutica genérica autorizada de precio más bajo dentro de ese conjunto homogéneo.

Respecto al etiquetado de las presentaciones de las especialidades farmacéuticas que tengan la calificación de bioequivalentes y que estén incluidas en un conjunto homogéneo, indica la obligación de incorporar las siglas EQ en el cupón precinto. Este extremo es de aplicación también para las genéricas afectadas.

El R.D. 1035/1999 regula las sustituciones a que vendrá obligado el farmacéutico; establece que, cuando el precio de la presentación de la especialidad farmacéutica bioequivalente prescrita supere la cuantía establecida como precio de referencia, y el beneficiario no opte por abonar la diferencia entre el precio de la especialidad farmacéutica prescrita y el de referencia fijado, el farmacéutico deberá sustituirla por una especialidad farmacéutica genérica del mismo conjunto homogéneo cuyo precio no supere el de referencia. La norma también establece las excepciones correspondientes; el farmacéutico no viene obligado a realizar esta sustitución cuando el médico acompañe a la prescripción de un informe pormenorizado en el que justifique fehacientemente la improcedencia de tal sustitución por razones de alergia, intolerancia o de cualquier otra incompatibilidad del beneficiario al cambio de excipiente que pudiera conllevar la sustitución de la especialidad prescrita.

El R.D. 1035/1999<sup>38</sup> sólo establece las reglas del juego, las cuantías de los precios de referencia se fijan mediante una orden ministerial. Sí prevé la incorporación periódica de nuevos genéricos y el hecho de que los precios de referencia, una vez publicados, tengan una vigencia mínima de un año. Por otra parte, esta disposición acorta el plazo para la puesta en el mercado de especialidades farmacéuticas genéricas, estableciéndolo en cuatro meses, cuando el plazo general que regía en España era el de un año, fijado desde el momento de la autorización.

La promulgación del R.D. 1035/1999 vino seguida, pocos meses después, de nuevas modificaciones en la Ley del Medicamento, en lo que respecta al "procedimiento para la financiación pública", hechas públicas en la Ley de medidas correspondiente a éste 1999<sup>39</sup>; la reforma incluye un nuevo párrafo a lo ya dispuesto: "Igualmente, una vez autorizada y registrada una

---

<sup>38</sup> R.D. 1035/1999 de 18-VI, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad (BOE 29-VI-1999).

<sup>39</sup> Ley 55/1999 de 29-XII, de Medidas Administrativas, Fiscales y del Orden Social (BOE 31-XII-1999).

especialidad farmacéutica o siempre que se produzca una modificación de la autorización que afecte al contenido de la prestación farmacéutica, el Ministerio de Sanidad y Consumo decidirá, con carácter previo a su puesta en el mercado, las indicaciones incluidas, modalidad en su caso, o excluidas de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social, con cargo a fondos de ésta o a fondos estatales afectos a la sanidad”.

En junio de 2000, el Gobierno aprueba, mediante Real Decreto-Ley, una serie de medidas<sup>40</sup> destinadas a intentar reducir el gasto en medicamentos y de racionalizar su uso. En lo que afecta a los medicamentos genéricos el margen profesional de las oficinas de farmacia por dispensación y venta al público de especialidades farmacéuticas genéricas se incrementa, se fija en un 33%, lo que supone una diferencia de un 5,1% respecto de las demás especialidades farmacéuticas. El objetivo de esta medida es el de fomentar la dispensación de genéricos por parte de los farmacéuticos.

Las medidas adoptadas tendrían un impacto inmediato pero no solucionan el problema del crecimiento del gasto en medicamentos. En nuestra opinión, el fomento de los genéricos pasa necesariamente por una aceptación por parte de la población y de los facultativos; es necesario llevar a cabo campañas informativas sobre la población en general.

Una Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo, hecha pública en el verano de 2000<sup>41</sup>, determina, por vez primera, los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas –114 en total- y aprueban sus precios de referencia<sup>42</sup>; la norma aporta algunos aspectos de relevancia relacionados con los criterios y plazos de aplicación; la Orden entra en vigor el día 26 de julio de 2000 y los laboratorios dispusieron de tres meses para adecuar el cartonaje de las especialidades farmacéuticas afectadas a la nueva norma.

La Administración sanitaria habilitó el plazo de un mes para que los laboratorios solicitaran, voluntariamente, la comercialización de las presentaciones de especialidades farmacéuticas a un precio inferior al autorizado, de modo que se adecuaran a los precios de referencia establecidos, sin que ello supusiera cambio en el código nacional; el plazo para suministrar a los almacenes y oficinas de farmacia estas presentaciones con nuevo precio se extendió hasta el 25 de octubre de 2000.

Las oficinas de farmacia quedaban obligadas a practicar la sustitución de medicamentos establecida en el R.D. 1035/1999 desde el 1 de diciembre de

---

<sup>40</sup> RD-Ley 5/2000 de 23 de junio de 2000, de medidas urgentes de contención del gasto farmacéutico público y de racionalización del uso de los medicamentos (BOE 24-VI-2000).

<sup>41</sup> O.M. 13-VII-2000, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan los conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los precios de referencia (BOE 25-VII-2000 -rect. BOE 8-VIII-2000-).

<sup>42</sup> Lo cual constituye el anexo II de la propia O.M. 13-VII-2000 del Ministerio de Sanidad y Consumo (BOE 25-VII-2000 -rect. BOE 8-VIII-2000-).

2000; para el público adquirente se aplicará siempre el precio que figura en el cartonaje de las especialidades farmacéuticas, por lo que se eliminaron las tablas de transformación; por su parte, el Sistema Nacional de Salud se comprometió a facturar con los precios antiguos (más altos) hasta el 30 de noviembre de 2000, aplicando los nuevos precios aceptados a partir del día 1 de diciembre de 2000.

Puesto que el farmacéutico recibió los medicamentos con los nuevos precios (reducidos), desde el día 25 de octubre de 2000, dispuso de un máximo de 35 días para resarcirse de la depreciación del valor de sus *stocks*; pues, a partir del día 1 de diciembre de 2000, se obliga a las oficinas de farmacia a tener a disposición de los usuarios la relación actualizada de conjuntos homogéneos, incluyendo los precios de referencia aplicables a cada uno de ellos.

La norma no especificó si los listados actualizados de conjuntos homogéneos y sus correspondientes precios de referencia debían estar disponibles de manera impresa o en soporte magnético o informático; tampoco indicaba el sistema de actualización que empleará la Administración para comunicar los conjuntos homogéneos, con sus precios, ni la metodología que se seguirá para las actualizaciones.

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios elaboró un escrito, fechado el 1 de agosto de 2000, mediante el que se efectúa una declaración explícita de integración en los conjuntos homogéneos de las especialidades farmacéuticas que en él se relacionan; son éstas un conjunto especialidades farmacéuticas genéricas que pasan a integrarse en los conjuntos homogéneos correspondientes, que también se citan, registradas con posterioridad a la entrada en vigor de la Orden Ministerial por la que se aprobaban los primeros conjuntos homogéneos.

A finales del año 2001, se hizo pública una nueva Orden Ministerial<sup>43</sup> por la que se determinaron 28 nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas, se aprobaron los correspondientes precios de referencia y se revisaron los precios de referencia aprobados por la Orden Ministerial de 13 de julio de 2000<sup>44</sup> (cf. tabla V).

Esta nueva disposición surge como adecuación obligada, pues la norma establece que la Ministra de Sanidad y Consumo, previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, aprobará con

---

<sup>43</sup> O.M. 27-XII-2001, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban y revisan sus correspondientes precios de referencia (BOE 29-XII-2001), con las modificaciones introducidas por O.M./SCO/211/2002 de 24-I (BOE 7-II-2002).

<sup>44</sup> O.M. 13-VII-2000, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentación de especialidades farmacéuticas y se aprueban sus correspondientes precios de referencia (BOE 25-VII-2000 -rect.. BOE 8-VIII-2000-). Una Resolución de 3-X-2001, de la Subsecretaría de Sanidad y Consumo, convierte a euros estas cuantías pecuniarias (BOE 19-X-2001).

periodicidad mínima anual, los nuevos conjuntos homogéneos que se puedan crear por haberse comercializado, desde el último acuerdo del mencionado órgano colegiado, presentaciones previamente inexistentes de especialidades farmacéuticas genéricas.

Asimismo, la norma prevé que la Ministra de Sanidad y Consumo pueda revisar, a condición de que se respete la vigencia mínima de un año, los precios de referencia<sup>45</sup>. Por otra parte, se establece<sup>46</sup> que cuando el precio de las presentaciones de especialidades farmacéuticas no bioequivalentes utilizadas para el cálculo del precio de referencia supere éste, se reducirá aquél hasta la cuantía fijada para el de referencia.

En definitiva, a fines del 2001 se crean 28 nuevos grupos homogéneos que afectan a 18 principios activos y a 113 presentaciones farmacéuticas; a ello hay que sumar los efectos económicos de la revisión de los 112 grupos iniciales<sup>47</sup>, que soportan una reducción media del 10%, consecuencia de la fórmula del cálculo establecida en la normativa reguladora de los precios de referencia (la media de las presentaciones más baratas del mercado para cada conjunto homogéneo que supongan un 20% del mercado).

Esta reducción de precio influyó de manera desigual en los principios activos de los medicamentos sujetos a este sistema de control: Omeprazol, Enalapril, Famotidina, Atenolol y Ciprofloxacino fueron los más afectados. La medida afectó a unos 150 medicamentos originales y genéricos financiados por la Seguridad Social y a cerca de 80 laboratorios que operan en España.

El Ministerio de Sanidad y Consumo esperaba ahorrar, en los doce meses siguientes a la puesta en vigor de la norma, 144,84 millones de euros (24.100 millones de pesetas). El móvil de esta disposición fue moderar el gasto público en medicamentos que, en el mes de noviembre de 2001, había aumentado un 2,6% frente al período anterior.

En relación a la dispensación por parte del farmacéutico, conviene recordar que las especialidades no calificadas como bioequivalentes son causa de sustitución legítima, no de sustitución obligatoria, como sí lo son las bioequivalentes en caso de que la marca supere el precio de referencia; cuando aparecen las siglas de bioequivalencia es porque nos movemos en presupuestos legales distintos.

---

<sup>45</sup> Cf. el artículo 2 del R.D.1035/1999 de 18-VI, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargos a fondos de la seguridad social o a fondos estatales afectos a la Sanidad (BOE 29-VI-1999).

<sup>46</sup> Cf. el artículo 2 del R.D.-Ley 12/1999, de 31 de julio, de medidas urgentes para la contención del gasto farmacéutico en el Sistema Nacional de Salud (BOE 16-VIII-1999).

<sup>47</sup> Realmente son 112 los grupos homogéneos determinados por la O.M. 13-VII-2000 a los que afecta la revisión de precios, ya que los números 54 y 55, que no aparecen en esta nueva Orden Ministerial, corresponden a dos formatos de Cimetidina, desaparecidos al retirarse del mercado la única especialidad genérica existente con esas presentaciones. (Cf. *Memoria Anual de Farmaindustria*. [www.farmaindustria.es](http://www.farmaindustria.es)).

La entrada en vigor efectiva de esta disposición fue el 1 de mayo de 2002. Esta ampliación de nuevos conjuntos homogéneos debe entenderse dentro de la vocación política, reiteradamente defendida desde el Ministerio de Sanidad y Consumo, por fomentar el mercado de medicamentos genéricos.

A fines de 2002, una tercera decisión ministerial emitida en el mismo sentido que las que anteriormente comentamos, determinará 39 nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas<sup>48</sup>. Su efecto, ya tardío para los intereses de este trabajo, no es objeto de más comentarios.

---

<sup>48</sup> O.M./SCO/3215/2002 de 4-XII, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia (BOE 18-XII-2002).

Tabla V. Relación de los conjuntos homogéneos aprobados entre los años 2000 y 2001, con su precio de referencia en euros<sup>49</sup>.

1	Acetilcisteína - 100 mg 30 sobres	2,39
2	Acetilcisteína - 200 mg 30 sobres	2,93
3	Acetilcisteína - 600 mg 20 comprimidos	5,19
4	Aciclovir - 200 mg 25 comprimidos	27,35
5	Aciclovir - 200 mg 25 comprimidos dispersables	33,22
6	Aciclovir - 800 mg 35 comprimidos	115,06
7	Aciclovir - 800 mg 35 comprimidos dispersables	126,43
8	Aciclovir - 5 por 100 2 gr crema	2,51
9	Aciclovir - 5 por 100 15 gr crema	16,59
10	Alopurinol - 100 mg 25 comprimidos	1,84
11	Alopurinol - 100 mg 100 comprimidos	3,43
12	Alopurinol - 300 mg 30 comprimidos	3,88
13	Alprazolam - 0,25 mg 30 comprimidos	2,40
14	Alprazolam - 0,50 mg 30 comprimidos	3,11
15	Alprazolam - 1 mg 30 comprimidos	5,40
16	Alprazolam - 2 mg 30 comprimidos	10,61
17	Alprazolam - 2 mg 50 comprimidos	17,55
18	Ambroxol - 15 mg jarabe	3,00
19	Amoxicilina - 250 mg 120 ml	3,73
20	Amoxicilina - 500 mg 12 cápsulas	2,46
21	Amoxicilina - 500 mg 24 cápsulas	3,99
22	Amoxicilina - 500 mg 16 sobres	3,26
23	Amoxicilina - 750 mg 12 comprimidos	3,61
24	Amoxicilina - 1G 12 comprimidos	4,51
25	Amoxicilina - 1G 12 sobres	4,64
26	Atenolol - 50 mg 30 comprimidos	3,52
27	Atenolol - 50 mg 60 comprimidos	6,54
28	Atenolol - 100 mg 30 comprimidos	5,08
29	Atenolol - 100 mg 60 comprimidos	9,66
30	Captoprilo - 12.5 mg 20 comprimidos	4,94
31	Captoprilo - 25 mg 60 comprimidos	11,53
32	Captoprilo - 50 mg 30 comprimidos	11,10
33	Captoprilo - 100 mg 15 comprimidos	13,24
34	Carboplatino - 50 vial	33,22
35	Carboplatino - 150 vial	108,62
36	Carboplatino - 450 vial	249,75
37	Cefaclor - 125 mg suspensión	5,70
38	Cefaclor - 250 mg suspensión	8,96
39	Cefonicid - 500 mg vial IM	4,21
40	Cefonicid - 500 mg vial IV	4,21
41	Cefonicid - 1000 mg vial IM	8,54
42	Cefonicid - 1000 mg vial IV	8,72
43	Cefotaxima - 250 mg Inyect.	2,79
44	Cefotaxima - 500 mg Inyect.	3,67
45	Cefotaxima - 1000 mg Inyect I.M	6,29
46	Cefotaxima - 1000 mg Inyect. I.V.	7,07
47	Ceftriaxona - 250 mg vial IM	4,15
48	Ceftriaxona - 250 mg vial IV	4,15

<sup>49</sup> O.M. 13-VII-2000, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentación de especialidades farmacéuticas y se aprueban sus correspondientes precios de referencia (BOE 25-VII-2000 -rect.. BOE 8-VIII-2000-); modificada por O.M. 27-XII-2001, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban y revisan sus correspondientes precios de referencia (BOE 29-XII-2001), con las modificaciones introducidas por O.M./SCO/211/2002 de 24-I (BOE 7-II-2002).

49	Ceftriaxona - 500 mg vial IM	7,91
50	Ceftriaxona - 500 mg vial IV	7,11
51	Ceftriaxona - 1G IM vial	15,24
52	Ceftriaxona - 1G IV vial	13,34
53	Cefuroxima - 750 mg vial	3,86
56	Ciprofloxacino - 250 mg 10 comprimidos	8,90
57	Ciprofloxacino - 250 mg 20 comprimidos	17,58
58	Ciprofloxacino - 500 mg 10 comprimidos	16,72
59	Ciprofloxacino - 500 mg 20 comprimidos	33,44
60	Ciprofloxacino - 750 mg 10 comprimidos	25,97
61	Clotrimazol - 1 por 100 30G crema	2,48
62	Clotrimazol - 1 por 100 30 ml polvo	2,56
63	Clotrimazol - 1 por 100 30 ml solución	2,60
64	Clotrimazol - 2 por 100 20G crema vaginal	2,60
65	Clotrimazol - 500 mg 1 comprimidos vaginal	3,09
66	Clotrimazol - 100 mg 6 comprimidos vaginales	2,86
67	Diclofenaco - 50 mg 40 comprimidos	3,55
68	Diclofenaco - 100 mg 12 supositorios	2,85
69	Diclofenaco - 100 mg 20 comprimidos	5,24
70	Diltiazem - 60 mg 30 comprimidos	8,24
71	Diltiazem - 60 mg 60 comprimidos	16,33
72	Doxorubicina - 10 mg vial	10,54
73	Doxorubicina - 50 mg vial	44,56
74	Enalapril - 5 mg 10 comprimidos	1,94
75	Enalapril - 5 mg 60 comprimidos	8,64
76	Enalapril - 20 mg 28 comprimidos	13,76
77	Famotidina - 20 mg 20 comprimidos	12,36
78	Famotidina - 40 mg 10 comprimidos	11,50
79	Fluoxetina - 20 mg 14 cápsulas	11,11
80	Fluoxetina - 20 mg 70 ml solución	11,03
81	Fluoxetina - 20 mg 140 solución	20,29
82	Fluoxetina - 20 mg 28 cápsulas	21,93
83	Flutamida - 250 mg 50 comprimidos	56,51
84	Flutamida - 250 mg 84 comprimidos	91,47
85	Furosemida - 20 mg ampollas	2,72
86	Gemfibrozilo - 600 mg 60 comprimidos	17,60
87	Gemfibrozilo - 900 mg 30 comprimidos	14,17
88	Indapamida - 2,5 mg 30 comprimidos	3,61
89	Metotrexato - 50 mg vial	4,75
90	Metronidazol - 250 mg 20 comprimidos	2,05
91	Naproxeno - 500 mg 40 comprimidos	6,90
92	Nifedipino Retard - 20 mg 40 comprimidos	5,08
93	Nifedipino Retard - 20 mg 60 comprimidos	9,55
94	Nimodipino - 30 mg 30 comprimidos	9,72
95	Nimodipino - 30 mg 100 comprimidos	30,46
96	Nitrendipino - 20 mg 30 comprimidos	17,12
97	Norfloxacino - 400 mg 14 comprimidos	9,05
98	Omeprazol - 20 mg 14 cápsulas	15,44
99	Piroxicam - 20 mg 20 comprimidos dispersables	5,35
100	Ranitidina - 150 mg 28 comprimidos	10,94
101	Ranitidina - 300 mg 14 comprimidos	11,45
102	Ranitidina - 300 mg 28 comprimidos	19,82
103	Ranitidina - 50 mg 5 ampollas	2,09
104	Tamoxifeno - 10 mg 30 comprimidos	6,20
105	Tamoxifeno - 10 mg 100 comprimidos	20,56
106	Tamoxifeno - 20 mg 30 comprimidos	11,75
107	Tamoxifeno - 20 mg 60 comprimidos	22,92
108	Timolol - 0,25 por 100 gotas	2,47
109	Timolol - 0,5 por 100 gotas	2,77

110	Tramadol - 50 mg 20 cápsulas	5,58
111	Tramadol - 50 mg 60 cápsulas	13,74
112	Vancomicina - 500 mg vial	8,77
113	Vancomicina - 1000 mg vial	17,38
114	Vincristina vial - 1 ml	8,66
115	Amoxicilina - 250 mg 16 sobres	2,84
116	Amoxicilina - 500 mg 24 sobres	4,62
117	Cefuroxima - 250 mg 2 ml vial	1,94
118	Amoxicilina + Clavulanico - 500/125 12 comprimidos	6,17
119	Amoxicilina + Clavulanico - 125/31,25 60 ml suspensión	2,19
120	Amoxicilina + Clavulanico - 125/31,25 120 ml suspensión	3,78
121	Clindamicina- 600 mg 1 vial 4 ml	3,89
122	Cloxacilina - 500 mg vial	1,59
123	Diclofenaco - 75 mg 6 ampollas	2,06
124	Doxazosina - 2 mg 28 comprimidos	13,17
125	Doxazosina - 4 mg 28 comprimidos	16,88
126	Fluoxetina - 20 mg 14 comprimidos dispersables	11,79
127	Fluoxetina - 20 mg 28 comprimidos dispersables	23,25
128	Captoprilo + Hidroclorotiazida - 50/25 30 comprimidos	15,31
129	Ibuprofeno - 600 mg 40 comprimidos	5,07
130	Lisinopril - 5 mg 60 comprimidos	8,87
131	Lisinopril - 20 mg 28 comprimidos	15,86
132	Lovastatina - 20 mg 28 comprimidos	16,00
133	Lovastatina - 40 mg 28 comprimidos	32,98
134	Omeprazol - 20 mg 28 capsulas	23,64
135	Pentoxifilina - 400 mg 60 comprimidos	11,62
136	Piroxicam - 20 mg 20 capsulas	4,84
137	Selegilina - 5 mg 20 comprimidos	10,27
138	Selegilina - 5 mg 50 comprimidos	25,30
139	Tramadol - 100 mg 5 ampollas	5,79
140	Tramadol - 100 mg 30 ml gotas	16,74
141	Tramadol - 100 mg 10 ml gotas	6,55
142	Amoxicilina - 750 mg 24 comprimidos	7,73

### 1.8. Requisitos técnicos de las especialidades farmacéuticas genéricas

La Ley 25/1990 del Medicamento establece, como su objetivo primordial, "el contribuir a la existencia de medicamentos eficaces, seguros y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada", y las especialidades farmacéuticas genéricas deben cumplir este objetivo.

El medicamento de referencia de una especialidad farmacéutica genérica debe estar autorizado en España; preferiblemente, el medicamento innovador o de referencia será el original de la compañía investigadora, aunque se aceptan también aquellos que tengan mayores ventas, reconocidos en la Ley del Medicamento como de "continuado uso clínico".

Es importante tener presente que se aceptan, como referencias válidas para genéricos, formulaciones previamente autorizadas que sean diferentes a las que están actualmente en el mercado; el motivo de ello es evitar que un laboratorio impida la aparición de genéricos reformulando el original.

Los genéricos deben demostrar tener la calidad contrastada mediante un *Drug Master File* (DMF) y los correspondientes procesos de validación. Como alternativa al DMF se suele aceptar el "Certificado de cumplimiento de Farmacopea" o cualquier otro documento que detalle la información sobre el fabricante del principio activo.

En el registro de especialidades farmacéuticas genéricas siempre se exige la documentación de calidad del informe, incluso cuando el fabricante del genérico sea el mismo que el de la especialidad de referencia. El incumplimiento de este criterio es un motivo de dictamen negativo, ya que la calidad es un requisito absolutamente indispensable para el registro.

Teóricamente se pueden equiparar diferentes formas farmacéuticas (comprimidos y cápsulas), basándose en el principio establecido por la Ley del Medicamento de que "las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado bioequivalencia"<sup>50</sup>.

La bioequivalencia terapéutica demuestra y garantiza que la sustitución de un producto de marca por el genérico no supone ningún riesgo para el paciente. La bioequivalencia implica la igualdad de efecto biológicos de dos medicamentos, hasta el punto de poder ser intercambiados sin merma o modificación significativa de sus efectos (terapéuticos y adversos).

La bioequivalencia debe probarse mediante los correspondientes ensayos clínicos. Sin embargo, internacionalmente se acepta el principio científico de que a igualdad de concentración plasmática de un mismo principio activo, los efectos farmacológicos son también iguales; basándose en este

---

<sup>50</sup> Cf. el artículo 8.6 bis de la Ley 25/1990 del Medicamento (BOE 22-XII-1990), con la modificación introducida por la Ley 13/1996, de 30-XII, de Medidas Administrativas, Fiscales y del Orden Social (BOE 31-XII-1996).

razonamiento, en la práctica, la forma más común de establecer la bioequivalencia entre dos formulaciones distintas de un mismo principio activo es comparar las concentraciones séricas obtenidas tras la administración de éste a un número suficiente de personas.

No obstante, en algunas situaciones este criterio no resulta válido. Tal es el caso en que la determinación del principio activo en fluidos biológicos no es posible y, por tanto, sus parámetros cinéticos no pueden ser establecidos; también ocurre en los supuestos en que el efecto del medicamento es local (cremas, colirios, aerosoles para inhalación), dado que la cuantificación de la cantidad de principio activo absorbido no refleja la magnitud del efecto terapéutico. Entonces se requiere la realización de estudios basados en la determinación de variables clínicas o farmacodinámicas.

La comprobación práctica de bioequivalencia está, por tanto, enfocada hacia la determinación de la biodisponibilidad relativa, junto con otros parámetros farmacocinéticos, de los medicamentos comparados.

Los estudios de bioequivalencia basados en parámetros farmacocinéticos tienen frecuentemente un diseño de tipo cruzado, considerado como más riguroso. Consiste éste en administrar las dos especialidades farmacéuticas que están siendo comparadas a un conjunto de voluntarios sanos que recibirán ambas presentaciones con un adecuado intervalo de tiempo de separación entre ellas; de manera que un grupo recibe primero la formulación de referencia y luego el producto genérico, y el otro grupo la secuencia contraria. Ambas administraciones se separan durante un tiempo suficiente para garantizar que se ha eliminado completamente el fármaco inicial y no hay, por tanto, interferencias. En cada fase de tratamiento se toman muestras sanguíneas sucesivas de todos los individuos y se determinan las concentraciones plasmáticas de principio activo obtenidas con una y otra formulación. Este diseño metodológico presenta, no obstante, algunas inconveniencias, tales como su complejidad estadística, la sensibilidad a las "pérdidas" de pacientes (que abandonan el estudio) y al efecto de "arrastre" que puede aparecer si no se deja un período suficientemente prolongado entre las dos administraciones ("período de lavado"); este efecto de arrastre consiste en que las medidas practicadas en el segundo período (segundo medicamento) pueden verse alteradas por acción del primer período (primer medicamento).

La cantidad, velocidad de absorción del fármaco y a las que éste alcanza la circulación sanguínea quedan definidas por el área bajo la curva de concentración-tiempo tras la administración de una dosis; se trata del área encerrada entre dicha curva y los ejes de coordenadas de la concentración sérica y del tiempo transcurrido. Se suele indicar como ABC, aunque es muy habitual utilizar la nomenclatura inglesa AUC (*Area Under the Curve*); este parámetro representa la cantidad de fármaco disponible en sangre y que, por tanto, puede ejercer su actividad. Para el ABC se acepta que los productos son equivalentes cuando el intervalo de confianza al 90% se encuentre entre los

límites 80% - 120% (80% - 125% para parámetros transformados logarítmicamente).

Otras variables utilizadas son la concentración máxima del fármaco alcanzada en sangre tras la administración de una dosis ( $C_{MAX}$ ), dependiente tanto de la cantidad como de la velocidad de absorción, y el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima ( $T_{MAX}$ ), que refleja la velocidad de absorción del principio activo.

En general, el parámetro cinético de mayor interés en los estudios de bioequivalencia es el área bajo la curva (ABC), si bien tanto el  $C_{MAX}$  como el  $T_{MAX}$  son considerados útiles. Los dos primeros se analizan mediante técnicas paramétricas, ya que se trata de variables continuas; por el contrario, el  $T_{MAX}$  es, en las condiciones de realización del estudio, una variable de carácter discreto, ya que debe coincidir con los momentos previamente definidos de extracción de las muestras de sangre de los voluntarios.

Por lo tanto, el estudio comparativo de las curvas correspondientes a dos medicamentos con la misma composición, a través de los parámetros mencionados, permitiría valorar si las concentraciones del fármaco a lo largo del tiempo son iguales y de ahí se puede extrapolar que los efectos también lo serán. En definitiva, si la conclusión de un estudio de este tipo es que el genérico y el producto de referencia son bioequivalentes, significa que son productos intercambiables.

La comparación de estos parámetros o variables se realiza mediante pruebas estadísticas y de acuerdo a unas pautas establecidas por las autoridades reguladoras: FDA (*Food and Drug Administration* -Administración estadounidense dedicada al control de los alimentos y los medicamentos-), EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* -Agencia Europea del Medicamento-) y la AEM (Agencia Española de Medicamentos).

Aunque con la mayoría de los medicamentos suele ser suficiente la realización de un estudio de dosis única, en determinadas circunstancias es necesario el desarrollo de estudios con dosis múltiples. Tales circunstancias se producen, generalmente, con principios activos de difícil detección mediante las técnicas analíticas disponibles, o que presentan parámetros cinéticos muy variables, dependientes de la dosis o del tiempo o, finalmente, con formas de liberación modificada.

También en los estudios con medicamentos con formas farmacéuticas de liberación modificada puede ser preciso evaluar la bioequivalencia en ayunas y en presencia de alimentos, debido al riesgo de que estos últimos interfieran significativamente con la absorción del principio activo.

Al margen de todo lo expuesto, existen algunas circunstancias que eximen del requerimiento de tales pruebas. Es el caso de aquellos medicamentos genéricos fabricados por el mismo laboratorio productor (incluyendo instalaciones y procedimientos) que la especialidad de referencia; también pueden estar exentas de las pruebas de bioequivalencia diversas

dosis de un producto con farmacocinética lineal, siempre que haya estudio de bioequivalencia para una de ellas (preferiblemente, la mayor), todas las dosis sean fabricadas por el mismo laboratorio e instalaciones y haya perfiles de disolución *in vitro* entre las distintas dosis y frente a la especialidad de referencia.

Finalmente, se exige del requerimiento de demostración de bioequivalencia a las soluciones parenterales con iguales concentración y excipientes que una especialidad autorizada en España (o en Europa, caso de procedimientos centralizado de registro); otro tanto ocurre con las soluciones orales que presenten la misma concentración y forma de principio activo, siempre que se justifique adecuadamente que no contienen excipientes que puedan afectar a la absorción o la motilidad gastrointestinal.

Pese a todo lo indicado, en el R.D. 1035/1999 se incorpora al concepto de bioequivalencia una decisión claramente administrativa: "La calificación de bioequivalencia será efectuada por el Director de la Agencia Española del Medicamento debiendo para ello considerar la posibilidad de intercambio de las especialidades en razón de la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales, forma farmacéutica, dosis, vía de administración y equivalencia terapéutica."<sup>51</sup> Sobre la figura del Director de la Agencia recae, por tanto, la responsabilidad administrativa de calificar de bioequivalente a una presentación farmacéutica, aunque no se trate de una especialidad farmacéutica genérica.

Con alguna frecuencia se utilizan términos no exactamente sinónimos y que pueden conducir a confusiones eventualmente importantes. En este sentido, a veces se emplea erróneamente el término de "equivalente farmacéutico" como idéntico a "bioequivalente"; dos presentaciones de medicamentos son "equivalentes farmacéuticos", cuando contienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales y la misma forma farmacéutica. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que puede haber diferencias atribuibles a los excipientes o al proceso de fabricación que den lugar a diferencias significativas en lo que respecta a su comportamiento cinético y, por tanto, a su biodisponibilidad.

Otro tanto puede decirse de las "especialidades alternativas farmacéuticas", las cuales contienen la misma composición cualitativa, pero difieren en la cantidad, dosis y / o forma farmacéutica. En estos casos la intercambiabilidad de los medicamentos para obtener idénticos resultados terapéuticos requeriría del oportuno ajuste posológico o de la vía de administración.

Se entiende por biodisponibilidad la cantidad y la velocidad con que un principio activo pasa de la forma farmacéutica en la que está formulado a la circulación sanguínea general. En el caso de las formulaciones intravenosas es

---

<sup>51</sup> Cf. el artículo 1 del R.D. 1035/1999 de 18-VI, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o fondos estatales afectos a sanidad (BOE 29-VI-1999).

evidente que el fármaco accede directamente a la circulación y que, por lo tanto, su biodisponibilidad será siempre del 100%; sin embargo, en las formulaciones orales el fármaco debe ser liberado y posteriormente absorbido por las paredes intestinales, esta absorción depende de varios factores (características físico-químicas del propio principio activo y de los excipientes, proceso de fabricación, etc.) y, por ello, en el desarrollo de una especialidad farmacéutica genérica, a pesar de que se trata del mismo principio activo, la misma dosis y la misma forma farmacéutica, estos factores pueden determinar una biodisponibilidad distinta a la del producto de referencia. La consecuencia inmediata sería que la sustitución del producto de referencia por el genérico podría alterar la eficacia y / o seguridad del fármaco.

La relación entre bioequivalencia e idéntica biodisponibilidad no es, en cualquier caso, biunívoca e implica algunas relaciones de causalidad: dos presentaciones farmacéuticas de un mismo principio activo que presenten la misma biodisponibilidad son bioequivalentes, ya que producen el mismo perfil farmacocinético; dos presentaciones farmacéuticas bioequivalentes no tienen por qué ser, necesariamente, igualmente biodisponibles. De hecho, teóricamente es posible obtener los mismos efectos farmacológicos y toxicológicos con dos formulaciones diferentes de un mismo principio activo, con vías diferentes de administración de ese mismo principio activo y hasta con dos principios activos diferentes.

Los motivos más frecuentemente alegados para rechazar la autorización de una especialidad farmacéutica genérica giran en torno a los conceptos esbozados en las líneas que anteceden: medicamentos de referencia no válidos; formas farmacéuticas o dosis no existentes en el medicamento de referencia; diseño inadecuado del ensayo; técnica analítica o validación inadecuadas para el principio activo en una matriz biológica; y el tratamiento estadístico inadecuado de los datos del ensayo.

## **2. ANÁLISIS DE LAS SOLICITUDES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, PRESENTADAS ANTE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO [2000-2002]**

### **2.1. El registro de medicamentos**

La Agencia Española del Medicamento es un organismo autónomo, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, con personalidad jurídica diferenciada y plena capacidad de obrar<sup>1</sup>.

La misión de la Agencia se sintetiza en las siguientes funciones:

- Contribuir a la protección y promoción de la salud pública garantizando la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano y veterinario.
- Facilitar el acceso de nuevos medicamentos al mercado español.
- Promover la investigación, el desarrollo y la innovación de medicamentos en todas sus etapas.

Los medicamentos requieren una autorización previa para ser comercializados<sup>2</sup>. La finalidad de esta autorización es evitar el uso no controlado de estos productos, que pueden ser nocivos y suponer un riesgo para la salud pública.

Para obtener la autorización de comercialización de un medicamento deben seguirse unos procedimientos de registro que garantizan el cumplimiento de estrictos criterios de calidad, seguridad, eficacia e información.

Con anterioridad a 1995, para obtener una autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica era necesario acceder al registro de ámbito nacional, de tal forma que si el titular de una especialidad farmacéutica quería comercializar la misma especialidad en diferentes países de la Unión Europea, debía solicitar la autorización de comercialización en cada uno de los países donde estuviera interesado, lo que implicaba la realización de diferentes evaluaciones en cada país, con el resultado de fichas técnicas también diferentes.

A partir de 1995, con objeto de unificar las legislaciones europeas sobre registro de medicamentos, se inician dos nuevos procedimientos: uno de carácter centralizado, desarrollado en el seno de la antigua Agencia Europea

---

<sup>1</sup> Cf. R.D. 520/1999 de 26-III, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento (BOE 31-III-1999).

<sup>2</sup> Art. 7 del R.D. 767/1993 de 21-V, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 2-VII-1993), modificado por R.D. 2000/1995 de 7-XII (BOE 12-I-1996).

para la Evaluación de Medicamentos (EMA) con sede en Londres; y otro de mutuo reconocimiento entre los Estados miembros de la Unión.

Por lo tanto existen en la actualidad tres procedimientos de registro básicos para la autorización de medicamentos:

a) Procedimiento centralizado: los expedientes se presentan en la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), donde se realizará una evaluación técnica que dará lugar a una opinión científica, tras la cual la Comisión Europea emitirá una Decisión que será publicada en el *Diario Oficial de la Comunidad Europea* (DOCE), ésta será válida para todos los países del Espacio Económico Europeo.

No todas las especialidades farmacéuticas pueden ser registradas a través del procedimiento centralizado; la legislación europea vigente hasta la primavera de 2004 estableció dos conjuntos de productos<sup>3</sup>: un grupo para los que el registro centralizado era obligatorio (medicamentos derivados de procesos biotecnológicos) y otro grupo con los medicamentos innovadores, para los que el acceso al registro por el procedimiento centralizado fue opcional; en este último caso corresponderá a las compañías farmacéuticas el decidir cual de los procedimientos elige, para proceder al registro del medicamento.

b) Procedimiento de reconocimiento mutuo: la voluntad del legislador en la instauración de procedimientos de registro que garanticen que los términos de la autorización se mantienen uniformes en todo el espacio económico europeo se manifiesta en el establecimiento de un sistema europeo de registro denominado reconocimiento mutuo<sup>4</sup>.

Con este procedimiento se pretende que la evaluación realizada por primera vez por un Estado miembro, denominado Estado miembro de referencia (EMR), sea reconocida por otros Estados miembros, denominados Estados miembros concernidos (EMC). A través del procedimiento de reconocimiento mutuo los diferentes Estados miembros implicados en el procedimiento reconocen el informe de evaluación realizado por el Estado miembro de referencia, así como la ficha técnica en él autorizada.

---

<sup>3</sup> Reglamento 2309/93 del Consejo de 22-VII-1993, por el que establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la evaluación de Medicamentos (DOCE 24-VIII-1993).

<sup>4</sup> Cf. el art. 50 del R.D. 767/1993 de 21-V, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 2-VII-1993), modificado por el R.D. 2000/1995 de 7-XII (BOE 12-I-1996).

De esta forma se pretende evitar la realización de dobles evaluaciones para un mismo medicamento; la evaluación y posterior reconocimiento de las condiciones de autorización del Estado miembro de referencia queda establecida en un plazo de noventa días.

Una vez iniciada la evaluación, los distintos Estados implicados en el procedimiento, en caso de no estar de acuerdo con el Estado miembro de referencia, podrán emitir las objeciones que consideren oportunas, esto ocurrirá antes del día cincuenta del procedimiento; corresponde a la compañía farmacéutica emitir la oportuna contestación a estas alegaciones y al Estado miembro de referencia valorar la idoneidad de las respuestas facilitadas por la compañía farmacéutica. En caso de que las respuestas facilitadas por la compañía farmacéutica no fueran satisfactorias para los Estados miembros, éstas serán discutidas en una reunión específica<sup>5</sup>.

Posteriormente los Estados deberán adoptar una postura que llevará bien al reconocimiento mutuo en los términos pactados bien al arbitraje, en el caso de que se considere que puede existir un grave riesgo para la salud pública relacionado con la calidad, seguridad o eficacia de la especialidad farmacéutica; todo ello ocurrirá antes del día ochenta y cinco del procedimiento<sup>6</sup>.

Finalmente, en el día noventa, finalizaríamos el procedimiento de reconocimiento mutuo con una ficha técnica común para todos los Estados afectados en el procedimiento. A partir del día noventa, y en un plazo de treinta días, se procederá a la emisión de la correspondiente autorización nacional de comercialización que será emitida por la administración sanitaria de cada uno de los Estados miembros, para lo que el solicitante deberá haber presentado las correspondientes versiones lingüísticas de la ficha técnica, etiquetado y prospecto, todo ello ajustado a la legislación específica del país.

En algunas ocasiones, y en caso de no llegarse al reconocimiento mutuo por parte de algún Estado miembro implicado en el procedimiento, la compañía farmacéutica puede optar por la retirada de la solicitud en ese Estado miembro, continuándose con el reconocimiento mutuo en el resto de los Estados afectados. En este caso, y una vez finalizado el reconocimiento mutuo en el resto de los Estados afectados en el procedimiento, la compañía farmacéutica

---

<sup>5</sup> Denominada *break out session*. Esta reunión se celebra en las instalaciones de la EMEA con la participación de los Estados miembros y, ocasionalmente, de la compañía farmacéutica solicitante, cuando son necesarias explicaciones adicionales.

<sup>6</sup> El arbitraje podrá ser iniciado tanto por la compañía farmacéutica como por alguno de los Estados afectados por el procedimiento de reconocimiento mutuo. Los mecanismos por los que se rige el arbitraje están claramente definidos en los artículos 10, 11, 12, 15, 15a y 15b de la Directiva 75/319/CEE del Consejo de 20-V-1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos (DOCE 9-VI-1975).

podría iniciar un segundo procedimiento de reconocimiento mutuo en el que estarían implicados aquellos Estados en los que se hubiese retirado la solicitud. En este caso y con objeto de evitar una nueva retirada o un posible arbitraje, la compañía farmacéutica deberá incorporar al expediente de registro la información no contenida en el primer reconocimiento mutuo.

El procedimiento de arbitraje consiste en una evaluación científica de las discrepancias por parte del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP), perteneciente a la Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos, dando éste una opinión científica y siendo la Comisión Europea quien adopta la decisión final, que será de obligado cumplimiento para todas las partes.

c) Procedimiento nacional: el procedimiento nacional dará lugar a la primera autorización de comercialización del medicamento dentro del espacio económico europeo, para su exclusiva comercialización en el Estado en el que se solicita, o bien para posteriormente ser extendido a otros Estados por el procedimiento de reconocimiento mutuo.

La duración del procedimiento de evaluación y registro es de doscientos diez días. Una vez realizada la validación técnico-administrativa de la documentación, presentada en la solicitud de autorización de comercialización, se inicia la evaluación en el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CODEM), que emitirá un primer informe de evaluación en un periodo de tiempo de ciento veinte días, éste irá acompañado de las preguntas que serán formuladas a la empresa. La compañía farmacéutica dispondrá de un periodo de tiempo para la contestación a las preguntas que se le hayan formulado reiniciándose el calendario a día ciento veintiuno, una vez recibidas las respuestas. Una vez finalizada la evaluación de las respuestas, y como máximo a día doscientos diez del procedimiento, el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano, adscrito a la Agencia Española del Medicamento, emitirá su dictamen definitivo.

En caso de dictamen favorable, tras un periodo de alegación de quince días, se procederá a la emisión de la correspondiente autorización de comercialización por parte de la Agencia Española del Medicamento.

En caso de dictamen desfavorable, se emitirá la propuesta de resolución de denegación, disponiendo la empresa de un periodo de quince días para la presentación de las alegaciones correspondientes. Una vez presentadas las alegaciones, y tras la evaluación de las mismas, se emitirá el correspondiente dictamen definitivo que podrá ser desfavorable definitivo (resolución de denegación) o favorable, tramitándose a partir del mismo, y en plazo de treinta días, la correspondiente autorización de comercialización.

El RD 767/1993, en sus artículos 7 y 11, consagra los siguientes tipos de solicitudes de registro:

## 1. Solicitudes completas

a) Solicitud completa original: aquélla que se acompaña de todos los datos y documentos elaborados a partir de ensayos y pruebas de investigación primitivos.

b) Solicitud completa bibliográfica: aquélla en las que, por estar bien establecida la utilidad terapéutica del componente o componentes del medicamento, tener una eficacia reconocida y poseer un nivel aceptable de seguridad, se permite una referencia detallada a la literatura científica; presentándose el resto de la documentación pertinente para el registro de la especialidad farmacéutica.

En las solicitudes bibliográficas o en el caso de las solicitudes basadas en un expediente mixto, se puede sustituir por bibliografía determinadas pruebas o ensayos correspondientes a las partes de seguridad y eficacia.

c) Solicitud de asociaciones fijas de principios activos conocidos: las asociaciones fijas de principios activos conocidos, no asociados con anterioridad y que por tanto constituyen una novedad, deben aportar la documentación correspondiente a las partes relativas a la seguridad y eficacia del expediente, pero haciendo solo referencia a la nueva asociación; no es necesario aportar referencia alguna a los principios activos por separado.

El hecho de no volver a realizar nuevas pruebas y ensayos con principios activos bien conocidos, y poder sustituir los mismos por bibliografía, nos indica que no es necesario que volvamos a probar lo probado, lo que no quiere decir que la especialidades farmacéuticas que hayan obtenido una autorización de comercialización mediante un expediente bibliográfico o un expediente mixto tengan unas garantías de calidad inferiores a las de una especialidad farmacéutica innovadora.

## 2. Solicitudes abreviadas.

d) Solicitud abreviada con consentimiento del titular: aquélla que se presenta por un tercero, tras la autorización del medicamento original y en la que el titular de la autorización primigenia consiente en que las autoridades evaluadoras, para el estudio del *dossier*, hagan uso de la información y los datos presentados en su momento para el medicamento original.

A éstas también se las denomina licencias o “segundas marcas”. Son medicamentos, similares al innovador, comercializados por otras compañía farmacéuticas con autorización expresa del propietario de la patente. La solicitud de registro del medicamento incluye documentación cedida por el laboratorio propietario que, tras un acuerdo comercial,

proporciona al interesado la información técnica necesaria de su propio expediente de registro, constituyendo lo que podríamos llamar un “medicamento clónico” del original. De esta manera el laboratorio innovador pretende ampliar su cuota de mercado, ya que, bajo una aparente competencia, trata de sumar el potencial de diversas redes comerciales introduciendo un mismo producto.

e) Solicitud abreviada esencialmente similar: aquélla que se presenta por un tercero, tras la autorización del medicamento original, aportando una justificación<sup>7</sup> de ser esencialmente similar a aquél. Esta solicitud abreviada sólo puede aceptarse si han transcurrido:

- diez años desde que fue autorizado el medicamento original mediante el antiguo procedimiento comunitario de concertación (Directiva 87/22/CEE), o mediante el procedimiento centralizado (Reglamento (CEE) 2309/93).
- seis años en los demás casos, salvo que el Estado miembro hubiera adoptado una decisión de ampliar el periodo a diez años por exigencias de salud pública<sup>8</sup>.
- El periodo de protección de seis años antes mencionado, puede ser suspendido<sup>9</sup> una vez pasada la fecha de agotamiento de la patente que ampare el producto original.

Bajo este apartado se encuadran las especialidades farmacéuticas genéricas, aquellas especialidades con igual composición cualitativa y cuantitativa y forma farmacéutica que otras comercializadas que les sirven de referente y que, además, ya han demostrado, mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia, su equivalencia terapéutica con las especialidades que les sirven de referencia.

---

<sup>7</sup> La justificación consiste, habitualmente, en un estudio de bioequivalencia orientado a demostrar que los resultados presentados, a las autoridades competentes, por el medicamento original, también son aplicables a la solicitud abreviada, siendo así esencialmente similar al medicamento original. En determinados casos (la mayoría de medicamentos inyectables, soluciones orales y ciertos medicamentos de uso tópico) no se requiere la realización de estudios de bioequivalencia, siendo suficiente con la justificación de esta circunstancia en el informe del experto del *dossier* de registro.

<sup>8</sup> Los siguientes Estados han adoptado la decisión única, para todas las solicitudes, de extender el periodo de protección a diez años: Bélgica, Alemania, Francia, Italia, Holanda, Suecia y Reino Unido. Mantienen un periodo de seis años Austria, Dinamarca, Finlandia, España, Irlanda y Luxemburgo (EUDRALEX *The rules governing medicinal products in the European Union Vol. 1 Pharmaceutical legislation medicinal products for human use. Vol. 1* <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/home.htm>).

<sup>9</sup> El periodo de seis años puede ser suspendido en los siguientes Estados: Grecia, España y Portugal.

La norma legal concreta que cuando se trate de especialidad farmacéutica genérica, la denominación estará constituida por la Denominación Oficial Española o, en su defecto, por la denominación común o científica acompañada del nombre o marca del titular o fabricante. Las especialidades farmacéuticas genéricas se identificarán por llevar la sigla EFG en el envase y etiquetado.

A partir de esta definición se equipara la situación española a la existente, desde hacía años, en otros países de nuestro entorno europeo y se introduce un distintivo que identificará a los genéricos, las siglas EFG.

De que la equivalencia terapéutica, y los demás requisitos, se cumplan se ocupa la Agencia Española del Medicamento, a quien corresponde evaluar si la especialidad es merecedora de ser considerada como genérico. Esto implica que el producto no sólo ha superado la evaluación de todos los aspectos de calidad de la misma manera que cualquier otro medicamento, sino que ha demostrado su equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia, generalmente a través de un estudio de bioequivalencia.

Por tanto, puede calificarse la especialidad farmacéutica genérica como aquella con las mismas características cinéticas, dinámicas y técnicas que una especialidad farmacéutica de referencia. La finalidad primordial que tienen los genéricos es permitir al sistema sanitario público el disponer de medicamentos eficaces, y de amplio uso, a coste bajo.

f) Solicitud abreviada para uso diferente: aquella que se presenta por un tercero, con documentación específica (relativa a calidad, seguridad y eficacia) para justificar un nuevo uso terapéutico, una vía de administración diferente o una dosificación diferente de la que tiene el innovador.

Además de los casos anteriores, el titular de un medicamento original puede seguir su línea de investigación hacia nuevas vías de administración, lo que normalmente le obliga a desarrollar formas farmacéuticas de administración distintas a la autorizada. También es muy frecuente que se soliciten nuevas dosis, más o menos potentes, para dar cobertura a determinados grupos de población (niños, ancianos, pacientes con insuficiencia renal, etc) o tratar determinado tipo de afecciones (infecciones graves, cuadros resistentes, etc). Finalmente, es también muy habitual que la investigación amplíe las posibilidades iniciales de uso del medicamento, justificándose la concesión de nuevas indicaciones, las cuales pueden requerir, en determinados casos, la elaboración de una solicitud de registro autónoma.

Los anteriores ejemplos determinan la existencia de un último tipo de *dossier* de solicitud de registro, que podríamos denominar de extensión de línea.

g) Solicitud de extensión de línea: aquella que presenta el titular de la autorización del medicamento original, referida a dosis, formas farmacéuticas o, en determinados casos, indicaciones terapéuticas, distintas a las autorizadas al medicamento original. El expediente de solicitud debe ser completo, si bien las autoridades de cada Estado miembro pueden aceptar la referencia cruzada de la documentación idéntica<sup>10</sup>.

Desde el ámbito de la salud pública, la existencia misma de estos procedimientos, el tipo de expediente que avala al producto, el tiempo de exclusividad de una titularidad frente a otras, y cuantas exigencias administrativas tenga el procedimiento, pueden parecer irrelevantes ya que, para el consumidor / paciente, todos y cada uno de los medicamentos autorizados, sin excepción, han de garantizar idoneidad de uso. Las especialidades farmacéuticas genéricas utilizan tanto los procedimientos de registro nacional como los de reconocimiento mutuo.

## **2.2. Los expedientes de registro de medicamentos presentados en España (2000-2002)**

La Agencia Española del Medicamento incluye, entre sus obligaciones, la de informar a los usuarios en general y a grupos interesados en particular, de las nuevas especialidades farmacéuticas autorizadas; en estos informes las especialidades se clasifican en dos grandes grupos:

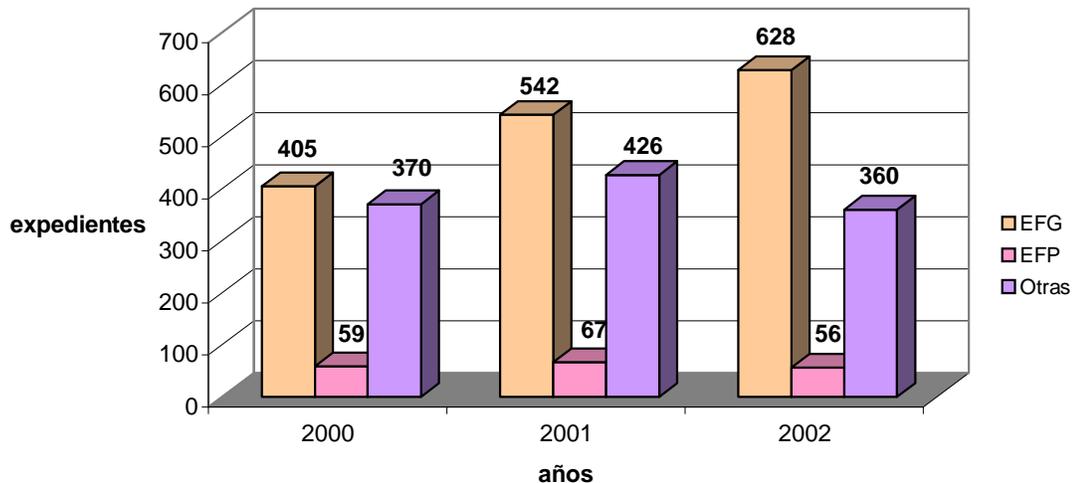
- \* Especialidades éticas.
  - Especialidades farmacéuticas genéricas (EFG).
  - Especialidades con nombre de fantasía (Otras).
- \* Especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP).

En función de la anterior clasificación, la industria farmacéutica ha presentado durante el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2002, ante el registro de la Agencia Española del Medicamento, un total de 2913 solicitudes de autorización de comercialización, cuya distribución se presenta en la tabla 1 –gráfico 1-.

---

<sup>10</sup> El *dossier* de una extensión de línea, al ser presentado por el titular del medicamento original, debe ser completo, pues todos los datos disponibles están en poder de dicho titular. Las autoridades aceptan, para este tipo de solicitudes, las referencias cruzadas al *dossier* original, pero cada dosis y forma farmacéutica original debe descansar en un *dossier* completo, lo que permite la anulación de cualquiera de ellos sin merma de las garantías que documentan calidad, seguridad y eficacia previstas en la normativa.

Gráfico I. Expedientes de solicitudes de autorización de especialidades farmacéuticas presentados ante la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)



Año	EFG	EFP	Otras	Total
2000	405	59	370	834
2001	542	67	426	1035
2002	628	56	360	1044

Tabla 1. Expedientes de autorización de especialidades farmacéuticas presentadas a registro ante la Agencia Española del Medicamento (2000-2002). Fuente: Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo.

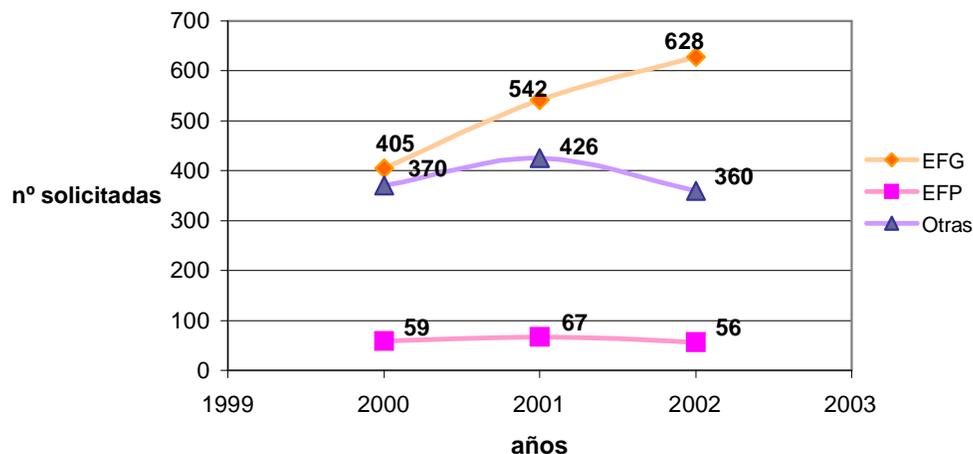
En el gráfico 1 se observa que el mayor número de solicitudes de autorización para comerciar especialidades farmacéuticas, presentadas ante el registro de la Agencia Española del Medicamento, durante el periodo comprendido entre los años 2000-2002, son especialidades farmacéuticas genéricas.

En el caso de las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP), el número de solicitudes presentadas se ha mantenido prácticamente constante en esos tres años. Lo mismo se puede decir de las especialidades con nombre de fantasía: en el año 2000 se solicitaron 370 autorizaciones, aumentando en el año 2001 a 426 expedientes, para sufrir un descenso en el 2002, donde sólo se presentaron 360 solicitudes de autorización de comercialización.

Las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) experimentaron un aumento gradual del año 2000 al año 2001, aumentando la cifra de 405 a 542

solicitudes para, en el año 2002, pasar a 628 solicitudes, lo que se traduce en un aumento de más de un 50% en dos años. Se puede concluir que, al menos durante estos años, las especialidades genéricas (EFG) son las especialidades que más solicita registrar la industria farmacéutica ante la Agencia Española del Medicamento (tabla 2 -gráfico 2-).

Gráfico 2. Evolución del número de expedientes de solicitudes de autorización de comercialización de especialidades farmacéutica presentados en la Agencia Española de Medicamentos (2000-2002)



Año	EFG	Total especialidades	% EFG
2000	405	834	48.5 %
2001	542	1035	52.6 %
2002	628	1044	60 %

Tabla 2. Solicitudes de autorización presentadas a registro en la Agencia Española de Medicamentos (2000-2002).

En el gráfico 2 se puede observar que, desde el año 2000 al año 2002, las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) han sufrido un crecimiento considerable, alcanzando un ascenso del 55%; por contra, las especialidades publicitarias (EFP) y las especialidades con nombre de fantasía, han sufrido un descenso: del 5% para las primeras y del 2.7% para las segundas.

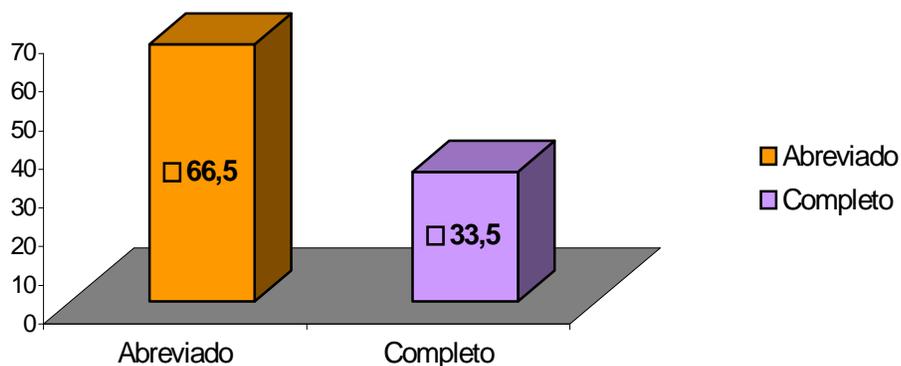
### 2.3. Análisis de las solicitudes de registro de medicamentos de uso humano esencialmente similares presentados ante la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)

Si tenemos en cuenta el tipo de expediente de registro que ha presentado la industria farmacéutica durante los años 2000-2002, concluiremos (tabla 3 -gráfico 3-) que el mayor número de solicitudes están basadas en un expediente abreviado; los expedientes abreviados suponen un 66.5% frente al 33.5 % de expedientes completos.

Año	Expediente abreviado	Expediente completo	Total
2000	506	328	834
2001	677	358	1035
2002	755	289	1044
<b>Total</b>	1938	975	2913
<b>%</b>	66.5	33.5	100

Tabla 3. Expedientes de registro de especialidades farmacéuticas presentados ante la Agencia Española de Medicamentos (2000-2002).

Gráfico 3. Porcentajes de expedientes de registro de especialidades farmacéuticas presentados ante la Agencia Española del Medicamento (2000-2002), en función de la documentación incluida



Como ya hemos comentado el registro de las especialidades farmacéuticas esencialmente similares, sean o no especialidades farmacéuticas genéricas, está basado en un expediente abreviado.

El período de protección de datos para medicamentos innovadores frente a especialidades esencialmente similares, sin que ésta lleve las siglas EFG, es de seis años; esta protección se amplía a diez años cuando se trata de presentar a registro una solicitud para una especialidad farmacéutica genérica (EFG). La estructura del procedimiento de registro para ambos casos es la misma; se tratan de *dossiers* idénticos.

#### Esencialmente similar



**menos de 10 años [en España 6 años]**

**nombre de fantasía**

**acompañada por marca o nombre fabricante o titular**

**No incluye las siglas EFG**

#### Esencialmente similar



**10 años o más**

**DOE o denominación común**

**acompañada por marca o de nombre de fabricante o titular**

**Incluye las siglas EFG**

La tabla 4 pone de manifiesto que, de las especialidades basadas en un expediente abreviado (esencialmente similar), la mayoría de las solicitudes de registro presentadas ante la Agencia Española del Medicamento son especialidades farmacéuticas genéricas.

Año	Esencialmente similar	No EFG	EFG	%EFG
2000	506	101	405	80 %
2001	677	135	542	80 %
2002	755	127	628	92.7 %

Tabla 4. Expedientes de autorización de comercialización de especialidades farmacéuticas, presentados a registro ante la Agencia Española del Medicamento, basados en un *dossier* abreviado (2000-2002).

#### **2.4. Análisis de las solicitudes de registro de medicamentos genéricos, de uso humano, presentados ante la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)**

El expediente de solicitud de comercialización de las especialidades farmacéuticas, una vez presentado a registro, pasa por varias etapas; sobre él pueden tomarse varias decisiones:

- La Agencia Española del Medicamento otorga resolución de denegación.
- La Agencia Española del Medicamento otorga autorización de comercialización.
- El laboratorio desiste de continuar la tramitación del expediente.
- La especialidad prosigue su fase de evaluación, lo que se conoce coloquialmente como “en trámite de registro”.

A continuación se exponen los modelos utilizados por la Agencia Española del Medicamento, para comunicar al laboratorio farmacéutico la situación en que se encuentra su expediente de registro.

**Modelo de resolución de autorización de comercialización**

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO</p>	 <p>agencia española del medicamento</p>	<div style="border: 1px solid gray; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;">DIRECCIÓN DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO</div>
<b>REF.: MUH/GEST/</b>	<b>SR. REPRESENTANTE LEGAL DE LABORATORIOS.....</b>	
<b>Fecha:</b>		
<b>RESOLUCION DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA “.....”</b>		
<b>EL DIRECTOR DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO,</b>		
<p>Estudiada la solicitud de autorización de comercialización para la especialidad farmacéutica denominada “.....”.</p> <p>Vistos los preceptos de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento; el Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables, y tras el examen de los informes técnicos oportunos,</p>		
<b>RESUELVE:</b>		
<b>PRIMERO.-</b> Conceder la autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica “.....”, con número de registro , y formatos:		
<u>Formato:</u>		<b>Código Nacional:</b>
14 Comprimidos		111111
28 Comprimidos		222222

**SEGUNDO.-** Las condiciones especificadas en la documentación de registro deben mantenerse, incorporando cuantos datos, informes o modificaciones tecnológicas impongan los avances de la ciencia y los procedimientos de correcta fabricación y control, estando sometida toda modificación a aprobación previa.

**TERCERO.-** El Resumen de las características del producto (ficha técnica) se incluye en el Anexo I.

En el Anexo II, figuran las condiciones de la autorización de comercialización y los requisitos de dispensación.

En el Anexo III, se incluyen los textos del etiquetado y prospecto.

**CUARTO.-** El titular de la autorización comunicará a la Agencia Española del Medicamento la fecha prevista para la fabricación del primer lote comercial, así como para la puesta en el mercado de la especialidad farmacéutica autorizada, que en ningún caso excederá de un año desde la fecha de la presente autorización, conforme a lo previsto en el apartado 1 del artículo 35 del Real Decreto 767/1993.

**QUINTO.-** La autorización de esta especialidad tiene una validez de cinco años (salvo que la autorización se someta a condiciones especiales que establezcan un periodo de vigencia menor, de acuerdo con lo expuesto, en su caso, en el Anexo II a la presente resolución) a partir del día de su emisión. Podrá renovarse, previa actualización de la documentación técnica del registro y cumplimiento de los trámites de procedimiento correspondiente.

**SEXTO.-** Con esta misma fecha se da traslado a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la presente resolución a los efectos previstos en el apartado primero de la instrucción de 13 de Diciembre de 2002.

Contra esta Resolución que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el Director de la Agencia Española del Medicamento en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la notificación de la presente Resolución, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

Fdo.: Director/ra

**Modelo de resolución de denegación de comercialización**



DIRECCIÓN DE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA  
DEL MEDICAMENTO

**REF.: MUH/GEST/**

**SR. REPRESENTANTE LEGAL DE  
LABORATORIOS.....**

**Fecha:**

**RESOLUCION POR LA QUE SE DENIEGA LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION DE  
LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA , nº .....**

**EL DIRECTOR DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO**

Estudiada la solicitud de autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica denominada..... , nº ....., emite resolución a tenor de los siguientes:

**ANTECEDENTES DE HECHO:**

**PRIMERO.-** , con fecha ..... solicitó autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica , nº , de conformidad con lo establecido en el Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

**SEGUNDO.-** Remitido el dictamen de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano, se emite informe negativo por los motivos siguientes:

**TERCERO.-** presentó alegaciones, con fecha ..... , que obran en el expediente.

**FUNDAMENTOS DE DERECHO:**

**PRIMERO.-** Se han observado en la tramitación del procedimiento los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

**SEGUNDO.-** La Ley del Medicamento establece que para que se otorgue la autorización debe demostrarse que la especialidad farmacéutica es segura, eficaz y alcanza los requisitos de calidad exigidos. En el caso concreto de la especialidad farmacéutica , nº , las alegaciones del Laboratorio no desvirtúan el informe referido en el antecedente de hecho segundo por los motivos siguientes:

**VISTOS** los preceptos de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, el Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, en el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables.

**RESUELVE:**

DENEGAR la autorización de la especialidad farmacéutica..... , nº..... , cuyos datos constan en el encabezamiento de esta Resolución, tras el examen y evaluación de la documentación presentada y teniendo en consideración los informes o dictámenes referidos en la presente resolución.

Contra esta Resolución que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el Director de la Agencia Española del Medicamento en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la notificación de la presente Resolución, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

Fdo.: Director/ra

## Modelo de desistimiento por parte del laboratorio



DIRECCIÓN DE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA  
DEL MEDICAMENTO

**REF.: MUH/GEST/**

**SR. REPRESENTANTE LEGAL DE  
LABORATORIOS.....**

**Fecha:**

RESOLUCION POR LA QUE SE DECLARA EL DESISTIMIENTO DE LA SOLICITUD DE  
AUTORIZACION DE LA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA "" N°.....:

### **EL DIRECTOR DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO**

Visto el escrito del Laboratorio de fecha en el que desiste de la solicitud de autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica .

Vistos los preceptos de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento; el Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento y demás normas aplicables.

### **RESUELVE:**

**PRIMERA.-** Admitir el desistimiento de la solicitud de autorización de la especialidad farmacéutica ....., conforme a lo establecido en los artículos 90 y 91 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre de 1992, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, y el correspondiente archivo de las actuaciones.

Contra esta Resolución que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente el Recurso de Reposición ante el Director de la Agencia Española del Medicamento en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponer el Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la notificación de la presente Resolución, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de julio de 1998, sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

Fdo.: Director/ra

A continuación analizamos la situación de los expedientes de solicitudes de comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas presentadas a registro en la Agencia Española del Medicamento durante el período 2000-2002.

En el año 2000 se presentaron 405 expedientes de solicitud de comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas, correspondientes a 64 principios activos; la situación de las mismas, a fecha de 31 de diciembre de 2002, es la que sigue:

- Resolución de denegación: 41 expedientes
- Autorización de comercialización: 294 expedientes
- Desistimientos por parte del laboratorio: 29 expedientes
- En fase de trámite: 41 expedientes

De los 542 expedientes para la comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas presentados en el año 2001, correspondientes a 77 principios activos, la situación, a fecha 31 de diciembre de 2002, es la que se expone:

- Resolución de denegación: 60 expedientes
- Autorización de comercialización: 276 expedientes
- Desistimientos por parte del laboratorio: 11 expedientes
- En fase de trámite: 195 expedientes

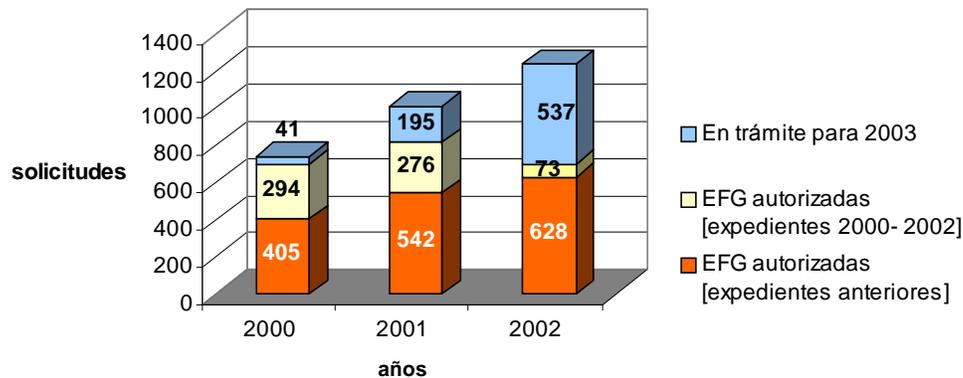
En el año 2002 se presentaron 628 expedientes solicitando la comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas, cubrían una gama de 80 principios activos; su situación a fecha 31 de diciembre de 2002 es la que se expone:

- Resolución de denegación: 9 expedientes
- Autorización de comercialización: 73 expedientes
- Desistimientos por parte del laboratorio: 9 expedientes
- En fase de trámite: 537 expedientes

Si agrupamos los datos anteriores y tenemos en cuenta únicamente las autorizaciones de comercialización concedidas por la Agencia Española del Medicamento, podremos concluir que, cada año, la industria presenta más expedientes que autorizaciones de comercialización que los que se otorgan; por lo tanto, en la Agencia Española del Medicamento se asiste a un progresivo cúmulo de expedientes pendientes.

En el gráfico 4 podemos observar que, a fecha de 31 de diciembre de 2002, aún quedan por resolver 41 expedientes de total de 405 que se solicitaron en el 2000, 195 de las que se presentaron en el 2001 y 537 expedientes de los solicitados en el 2002.

Gráfico 4. Situación, en diciembre de 2002, de las solicitudes de comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas presentadas a la Agencia Española del Medicamento durante el período 2000-2002



Como conclusiones preliminares, podemos establecer que las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) son sobre las que recae la mayor parte de las solicitudes de comercialización presentadas por la industria farmacéutica durante los años 2000-2002. Suponen un 54% de los expedientes de registro presentados.

El tipo de expediente presentado en la Agencia Española del Medicamento durante el periodo 2000-2002, para solicitar una autorización de comercialización de especialidades farmacéutica, está basado en un expediente abreviado en un 66.5% de los casos.

La Agencia Española del Medicamento no había podido culminar, a fines de diciembre de 2002, los expedientes de registro de comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas presentados en años anteriores.

### **3. ANÁLISIS GLOBAL DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO CONCEDIDAS POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO [2000-2002]**

#### **3.1. Las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano concedidas por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)**

Desde su inicio, la Agencia Española del Medicamento ha otorgado absoluta prioridad a las especialidades farmacéuticas genéricas, impulsando una serie de medidas destinadas a favorecer su registro e incrementar la presencia en el mercado de estos medicamentos. Esta política contempla un elemento esencial: garantizar estrictamente el cumplimiento de los requisitos de calidad, seguridad y eficacia exigidos a todos los medicamentos aprobados en el momento actual.

Las cautelas y salvaguardas en la garantía de calidad de estos medicamentos son fundamentales para asegurar la confianza de los profesionales sanitarios y de los pacientes. La Agencia Española del Medicamento interviene en la evaluación de medicamentos genéricos a demanda de la industria farmacéutica, que decide su interés por comercializar estos productos, condicionada por la vigencia de las patentes así como por su estrategia de negocio.

Los principales obstáculos detectados para incrementar la autorización de medicamentos genéricos son los siguientes:

- En las solicitudes, defectos en la calidad de las materias primas (principios activos y excipientes) o en los requisitos exigibles en su fabricación, que no satisfacen las garantías necesarias para su autorización.
- Presentación de expedientes que no se ajustan a los requerimientos normativos actuales o las exigencias técnico- científicas.
- En la evaluación, la existencia de unos recursos limitados en la Agencia Española del Medicamento, en un área en la que es necesaria una formación específica.
- Demora por parte de algunas compañías farmacéuticas en proporcionar respuesta a las objeciones formuladas por los comités científicos de la Agencia Española del Medicamento y retrasos de los textos finales de la ficha técnica y prospecto, que forman parte de la autorización de comercialización.

Además debemos señalar que la Agencia Española del Medicamento “heredó” una carga de trabajo, correspondiente a los expedientes presentados a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios con anterioridad a

que le fueran traspasaran las funciones de evaluación y autorización de medicamentos.

Al igual que hicimos en el capítulo anterior, clasificaremos las especialidades autorizadas en:

- ρ Especialidades éticas.
  - Especialidades farmacéuticas genéricas (EFG).
  - Especialidades con nombre de fantasía (Otras).
- ρ Especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP).

Durante el período de tres años que abordamos en este estudio (2000-2002), la Agencia Española del Medicamento ha concedido la autorización de comercialización a 2353 especialidades farmacéuticas (tabla 1).

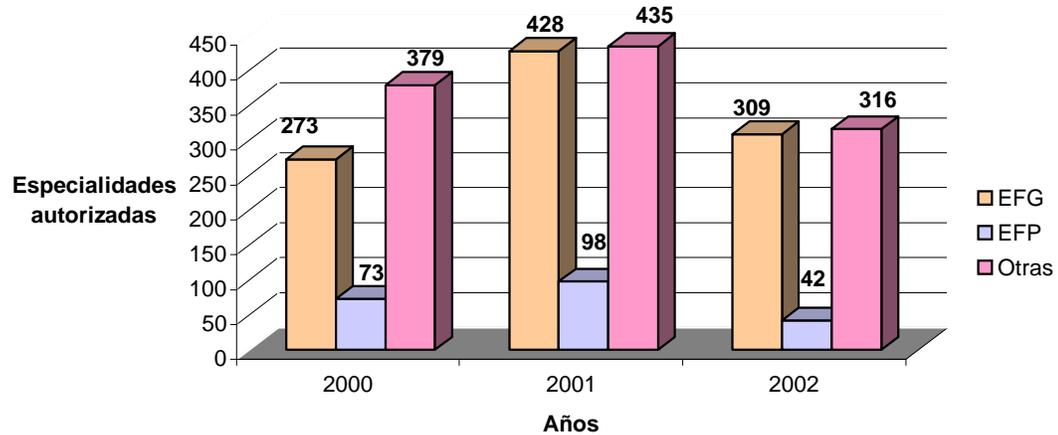
Año	EFG	EFP	Otras	Total
<b>2000</b>	273	73	379	725
<b>2001</b>	428	98	435	961
<b>2002</b>	309	42	316	667
<b>Total</b>	1010	213	1130	<b>2353</b>

Tabla 1. Número de especialidades farmacéuticas cuya comercialización ha sido autorizada por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002).

El mayor número de especialidades farmacéuticas autorizadas por la Agencia Española del Medicamento durante el periodo comprendido entre los años 2000-2002 son las especialidades farmacéuticas no publicitarias con nombre de fantasía, que equivalen al 48% de las especialidades totales autorizadas, seguidas de las especialidades farmacéuticas genéricas, que representan un 43% y, por último, las especialidades publicitarias, que suponen un 9% del total.

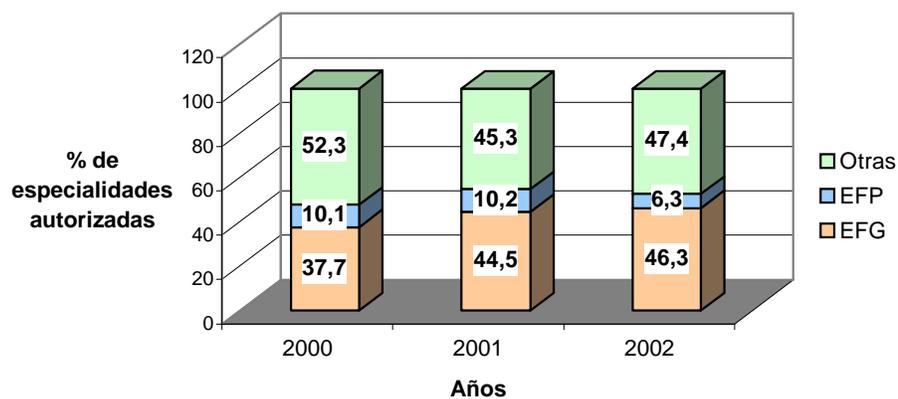
Si comparamos las especialidades registradas durante este trienio con nombre de fantasía con las EFG, observaremos que, en el año 2000, las especialidades de marca superan en un 38% al número de EFG autorizadas en ese mismo año, para prácticamente igualarse en los años siguientes: 435 especialidades con nombre de fantasía autorizadas frente a 428 EFG en el año 2001; y 316 especialidades con nombre de fantasía autorizadas frente a 309 EFG autorizadas, en el año 2002 (gráfico 1).

Gráfico 1. Número de especialidades farmacéuticas autorizadas (2000-2002)



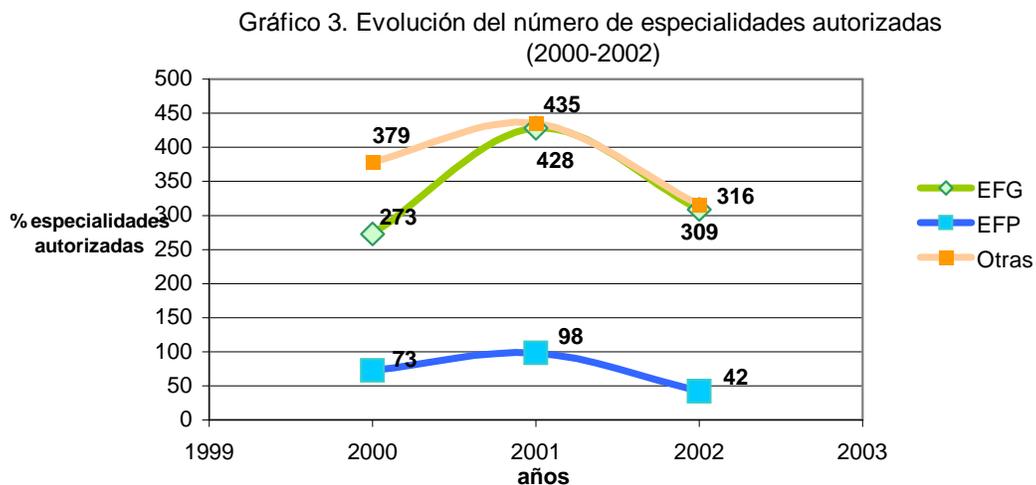
Si expresamos el número de especialidades autorizadas en porcentajes, observamos que, en el año 2000, las especialidades éticas con nombre de fantasía fueron, sin lugar a dudas, las que obtuvieron mayor autorizaciones de comercialización, con un 52%; seguidas de las especialidades genéricas con, aproximadamente, un 38 %; las especialidades publicitarias apenas representan un 10% (gráfico 2).

Gráfico 2. Porcentajes de especialidades farmacéuticas autorizadas por la Agencia Española del Medicamento



En el año 2001 la situación cambio de manera considerable, prácticamente se igualaron los porcentajes de las autorizaciones concedidas a las especialidades éticas con nombre de fantasía y a las especialidades genéricas: 44.5% frente a 45.3%. Y lo mismo sucedería en el año 2002, frente a un 46.3 % de especialidades éticas autorizadas con nombre de fantasía, se autorizaron un 47.4% de especialidades genéricas.

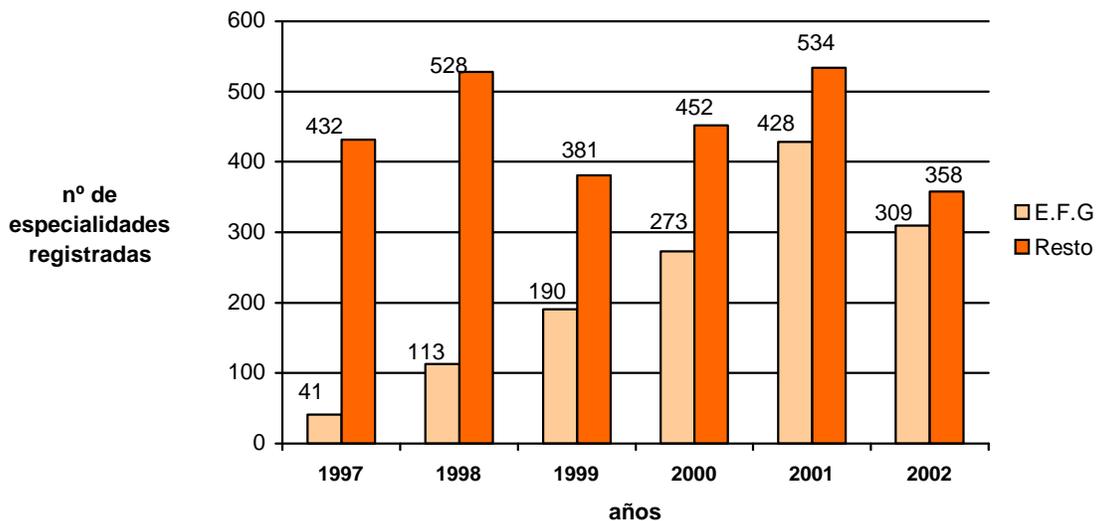
Si representamos la evolución experimentada desde el año 2000 al año 2002 en función del grupo de especialidad autorizado observamos (gráfico 3) que el mayor crecimiento lo experimentaron las especialidades farmacéuticas genéricas, con un 13%; por el contrario, para las especialidades publicitarias y las éticas con nombre de fantasía se observa un descenso en el porcentaje de especialidades autorizadas, siendo éste de un 42.5% para las publicitarias y de un 16.6% para las éticas con nombre de fantasía.



### 3.2. Análisis global de las autorizaciones de medicamentos genéricos de uso humano concedidas por la Agencia Española del Medicamento (1997-2002)

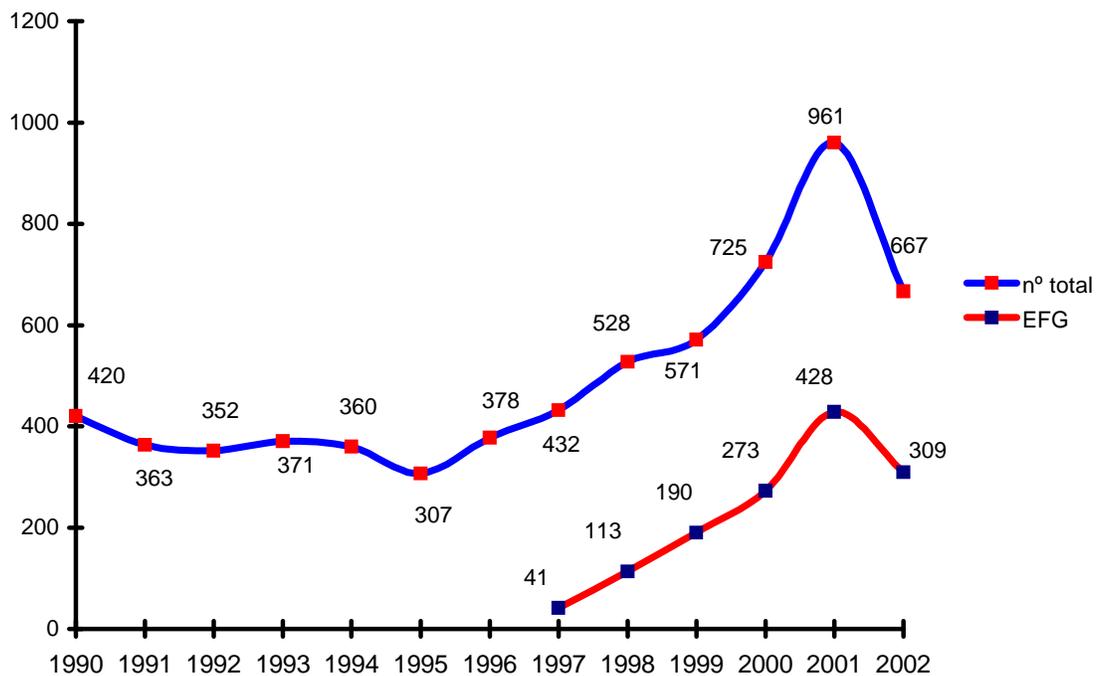
Las primeras especialidades farmacéuticas genéricas comenzaron a ser autorizadas en España en el año 1997; este año sólo autorizaron 41 productos, pero su número fue incrementándose, de manera progresiva, durante los años posteriores. El gráfico 4 muestra la evolución del número de especialidades farmacéuticas genéricas autorizadas desde el año 1997 hasta el año 2002. Las autorizadas posteriores a abril de 1999, fueron concedidas por la Agencia Española del Medicamento.

Gráfico 4. Evolución del número de especialidades farmacéuticas registradas en España (1997-2002)



El gráfico 5 muestra la evolución de las especialidades farmacéuticas autorizadas por la Administración Sanitaria del Estado desde el año 1997 hasta el año 2002; de manera comparativa se muestra la evolución del número de especialidades genéricas autorizadas.

Gráfico 5. Evolución del número de especialidades farmacéuticas autorizadas en España (1990-2002)



Los primeros registros de EFG se efectuaron en julio de 1997, fueron ocho los primeros principios activos que se dieron de alta: Alopurinol, Amoxicilina, Atenolol, Captopril, Naproxeno, Nifedipino, Tamoxifeno y Ranitidina; en este año se autorizaron 41 especialidades genéricas.

En 1998 se autorizaron especialidades genéricas con otros diecisiete principios activos: Aciclovir, Alprazolam, Ambroxol, Cefaclor, Cimetidina, Ciprofloxacino, Clotrimazol, Diclofenaco, Doxorubicina, Furosemida, Gemfibrozilo, Indapamida, Metronidazol, Nitrendipino, Norfloxacino, Tramadol y Vancomicina; en este año se autorizaron 113 EFG.

A fines de 1999, los principios activos para los que se disponía de especialidades farmacéuticas genéricas eran de cincuenta y ocho; se incrementaron, por tanto, treinta y tres a los ya existentes: Acetilcisteína, Amikacina, Amoxicilina / Ácido clavulánico, Besilato de atracurio, Captopril-hidroclorotiazida, Carbamazepina, Carboplatino, Cefonicida, Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Cisplatino, Diltiazem, Dobutamina, Enalapril, Famotidina, Fluoxetina, Flutamida, Gentamicina, Ibuprofeno, Metotrexato, Midazolam, Nimodipino, Omeprazol, Piroxicam, Propofol, Selegilina, Somatostatina, Ticlopidina, Timolol, Tobramicina, Vincristina y Zidovudina. En este año 1999, el número de EFG autorizadas fue de 190.

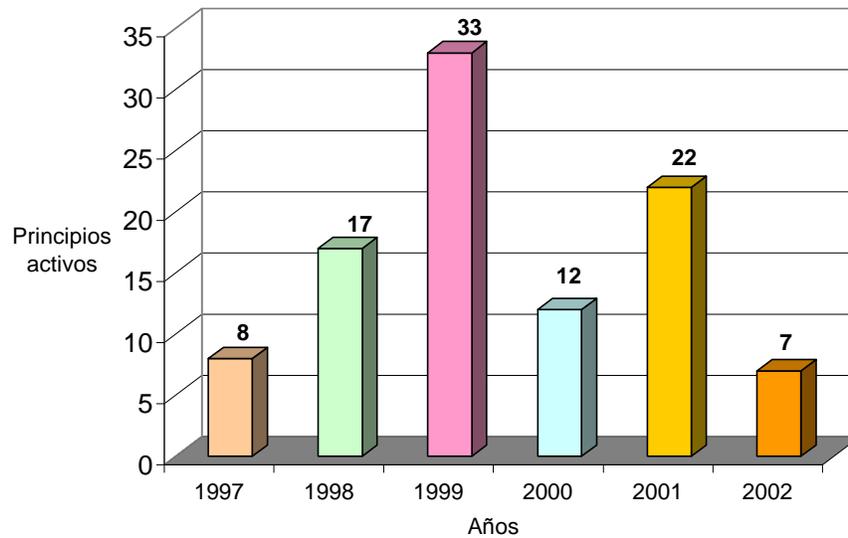
Durante el año 2000 se sumaron a éstos otros doce principios activos para los que existía disponible genérico: Bisoprolol, Clindamicina, Cloxacilina, Doxazosina, Fluorouracilo, Fluvoxamina, Lisinopril, Lovastatina, Metamizol, Mononitrato de isosorbida, Paracetamol y Pentoxifilina. Este año 2000 se autorizaron 273 nuevas EFG.

En el año 2001 se incrementaron en otros veintidós los principios activos para los que la Administración sanitaria autorizó genéricos: Anfotericina B, Budesonida, Cefazolina, Cefoxitina, Cetirizina, Enalapril + Hidroclorotiazida, Espironolactona, Folinato cálcico, Etopósido, Desmopresina, Fluconazol, Ketoconazol, Loratadina, Lormetazepam, Metformina, Paroxetina, Pentamidina, Roxitromicina, Simvastatina, Trimetazidina, Zolpidem, Vinblastina y Terazosina. En este año 2001 la Agencia Española del Medicamento autorizó 428 EFG.

En el año 2002 se dispuso, en España, de medicamentos genéricos con siete nuevos principios activos más: Claritromicina, Deflazacort, Citalopram, Gabapentina, Lorazepam, Ofloxacino y Amlodipino. En el año 2002 la Agencia Española del Medicamento autorizó 309 especialidades a las que se le permitió usar las siglas EFG.

En el gráfico 6 se muestra la evolución del número de principios activos para los que se han ido autorizando especialidades con la calificación EFG

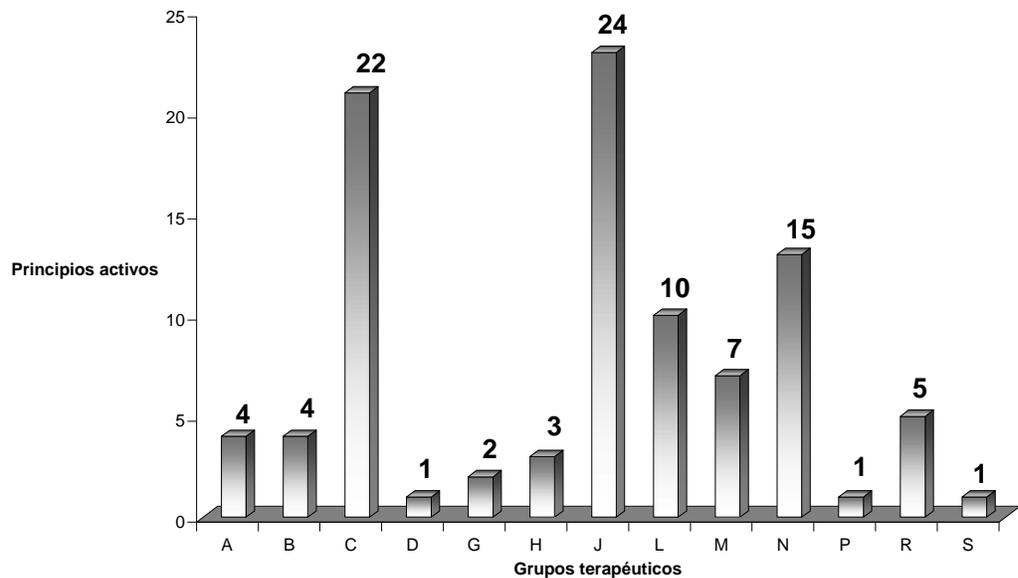
Gráfico 6. Evolución del número de principios activos para los que se autorizaron especialidades farmacéuticas genéricas (1997-2000)



A fecha de 31 de diciembre de 2002 existen, autorizadas por la Agencia Española del Medicamento, noventa y nueve principios activos para los que se dispone de EFG (tabla 2), el número de especialidades farmacéuticas genéricas autorizadas asciende a un total de mil trescientos ochenta, entre las que se incluyen las que, tras una modificación en su expediente, han sido calificadas como tales.

El gráfico 7 recoge la evolución de los principios activos autorizados, en los que existen EFG, agrupados por grupos terapéuticos, desde el año 1997 (que se empezaron a autorizar los primeros medicamentos genéricos en España) hasta el 31 de diciembre de 2002.

Gráfico 7. Principios activos para los que existe genérico autorizado en España (2002)



Los grupos terapéuticos para los que existen un mayor número de principios activos que cuentan, a fines de 2002, con -al menos- una especialidad farmacéutica genérica registrada en España son:

- J. Antiinfecciosos vía general
- C. Aparato Cardiovascular
- N. Sistema Nervioso Central
- L. Antineoplásicos
- M. Aparato Locomotor

En la siguiente tabla (tabla 3) se listan los principios activos para los que la Agencia Española de Medicamentos ha autorizado, autorizado, a fines de 2002, especialidades farmacéuticas genéricas.

- |                                      |                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| 1. ACETILCISTEINA                    | 51. FOLINATO CÁLCICO             |
| 2. ACICLOVIR                         | 52. FUROSEMIDA                   |
| 3. ALOPURINOL                        | 53. GABAPENTINA                  |
| 4. ALPRAZOLAM                        | 54. GEMFIBROZOLO                 |
| 5. AMBROXOL                          | 55. GENTAMICINA                  |
| 6. AMIKACINA                         | 56. IBUPROFENO                   |
| 7. AMLODIPINO                        | 57. INDAPAMIDA                   |
| 8. AMOXICILINA                       | 58. KETOCONAZOL                  |
| 9. AMOXICILINA/ÁCIDO<br>CLAVULÁNICO  | 59. LISINOPRIL                   |
| 10. ANFOTERICINA B                   | 60. LORATADINA                   |
| 11. ATENOLOL                         | 61. LORAZEPAM                    |
| 12. BESILATO DE ATRACURIO            | 62. LORMETAZEPAM                 |
| 13. BISOPROLOL                       | 63. LOVASTATINA                  |
| 14. BUDESONIDA                       | 64. METAMIZOL                    |
| 15. CAPTOPRIL                        | 65. METFORMINA                   |
| 16. CAPTOPRIL +<br>HIDROCLOROTIAZIDA | 66. METOTREXATO                  |
| 17. CARBAMAZEPINA                    | 67. METRONIDAZOL                 |
| 18. CARBOPLATINO                     | 68. MIDAZOLAM                    |
| 19. CEFACLOR                         | 69. MONONITRATO DE<br>ISOSORBIDA |
| 20. CEFAZOLINA                       | 70. NAPROXENO                    |
| 21. CEFONICID                        | 71. NIFEDIPINO                   |
| 22. CEFOTAXIMA                       | 72. NIMODIPINO                   |
| 23. CEFOXITINA                       | 73. NITRENDIPINO                 |
| 24. CEFTRIAXONA                      | 74. NORFLOXACINO                 |
| 25. CEFUROXIMA                       | 75. OFLOXACINO                   |
| 26. CETIRIZINA                       | 76. OMEPRAZOL                    |
| 27. CIPROFLOXACINO                   | 77. PARACETAMOL                  |
| 28. CISPLATINO                       | 78. PAROXETINA                   |
| 29. CITALOPRAM                       | 79. PENTAMIDINA                  |
| 30. CLARITROMICINA                   | 80. PENTOXIFILINA                |
| 31. CLINDAMICINA                     | 81. PIROXICAM                    |
| 32. CLOTRIMAZOL                      | 82. PROPOFOL                     |
| 33. CLOXACILINA                      | 83. RANITIDINA                   |
| 34. DEFLAZACORT                      | 84. ROXITROMICINA                |
| 35. DESMOPRESINA                     | 85. SELEGILINA                   |
| 36. DICLOFENACO                      | 86. SIMVASTATINA                 |
| 37. DILTIAZEM                        | 87. SOMATOSTATINA                |
| 38. DOBUTAMINA                       | 88. TAMOXIFENO                   |
| 39. DOXAZOSINA                       | 89. TERAZOSINA                   |
| 40. DOXORUBICINA                     | 90. TICLOPIDINA                  |
| 41. ENALAPRIL                        | 91. TIMOLOL                      |
| 42. ENALAPRIL+HIDROCLOROTIAZIDA      | 92. TOBRAMICINA                  |
| 43. ESPIRONOLACTONA                  | 93. TRAMADOL                     |
| 44. ETOPOSIDO                        | 94. TRIMETAZIDINA                |
| 45. FAMOTIDINA                       | 95. VANCOMICINA                  |
| 46. FLUCONAZOL                       | 96. VINBLASTINA                  |
| 47. FLUOROURACILO                    | 97. VINCRISTINA                  |
| 48. FLUOXETINA                       | 98. ZIDOVUDINA                   |
| 49. FLUTAMIDA                        | 99. ZOLPIDEM                     |
| 50. FLUVOXAMINA                      |                                  |

Los datos anteriores ponen de manifiesto que, a pesar de que el mayor número de especialidades autorizadas por la Agencia Española del Medicamento durante los años 2000-2002 fueron las especialidades éticas con nombre de fantasía, el mayor crecimiento desde el año 2000 ha sido experimentado por las especialidades farmacéuticas genéricas.

#### **4. ANÁLISIS DE LAS SOLICITUDES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS DE USO HUMANO PRESENTADAS ANTE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO [2000-2002]**

Cuando una compañía farmacéutica quiere obtener, de la Administración española, la autorización de comercialización de un medicamento, debe abonar la correspondiente tasa de solicitud de autorización de comercialización que, en el caso de los medicamentos genéricos, queda fijada en 2115 euros<sup>1</sup> y presentar el correspondiente expediente de registro ante la Agencia Española del Medicamento.

Una vez realizada la validación del expediente, y siempre que ésta sea conforme, el expediente se somete a estudio: la documentación que ha de presentarse contiene una parte dedicada a estudios de calidad y otra dedicada a las valoraciones clínicas, una vez se disponga del informe de cada parte, se somete el expediente al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CODEM), de la Agencia Española del Medicamento, que establece unos criterios técnicos para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de especialidades farmacéuticas genéricas.

El expediente sometido a este Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano obtiene bien un dictamen favorable, y por lo tanto la especialidad pasa a autorizarse, o bien un dictamen desfavorable y, en este caso, se informa al titular del expediente de los motivos que causaron dicha denegación para que, en un plazo de quince días, realice las alegaciones que estime oportunas.

Una vez estudiadas las alegaciones aportadas por el laboratorio, y por lo tanto se disponga del informe de evaluación, el expediente volverá a ser valorado, por segunda vez, por el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano. Éste emitirá bien un dictamen favorable (ya listo para autorizarse) o bien obtendrá un segundo dictamen desfavorable, con lo que el laboratorio recibirá una resolución de denegación, y éste tendrá la opción de interponer, potestativamente, recurso de reposición ante el Director de la Agencia Española del Medicamento en el plazo de un mes<sup>2</sup>, o interponer recurso contencioso-administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la notificación de la resolución.

En este capítulo analizaremos las deficiencias más comunes por las que la Agencia Española del Medicamento deniega los expedientes de las

---

<sup>1</sup> Estas tasas son las aprobadas por la Ley 24/2001 de 27-XII-2001, sobre medidas fiscales, administrativas y del orden social. (BOE 31-XII-2001).

<sup>2</sup> Cf. el art.116. Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

especialidades farmacéuticas genéricas presentadas a registro por la industria farmacéutica; para ello analizaremos el contenido de todas las resoluciones de denegación otorgadas durante los años 2000, 2001 y 2002. Este análisis se realizará por grupos terapéuticos y, dentro de éstos, por principio activo.

Las resoluciones de denegación de los registros de las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) solicitadas durante el período 2000-2002, alcanzan un total de 110 casos, cuya distribución anual es la que sigue:

- Año 2000: 41 expedientes de solicitudes EFG denegados de las presentadas ese mismo año.
- Año 2001: 60 expedientes de solicitudes EFG denegados de las presentadas ese mismo año.
- Año 2002: 9 expedientes de solicitudes EFG denegados de las presentadas ese mismo año.

Debido a que la evaluación realizada por la Agencia Española del Medicamento no sigue un orden estricto de fecha de solicitud -ya que, como es de comprender, a veces agrupa especialidades iguales (misma composición cuali- cuantitativa) solicitadas en fechas distintas para evitar re-evaluaciones-, nuestro análisis se realizará teniendo en cuenta el total de las resoluciones de denegación realizadas durante todo el período 2000-2002, independientemente de la fecha de solicitud de las especialidades que han sido denegadas.

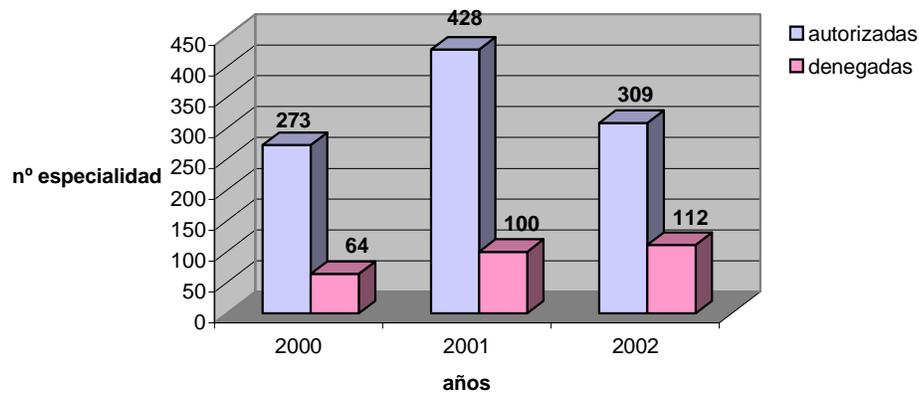
La población de datos de la que disponemos, en cuanto a resoluciones de denegación de expedientes de especialidades farmacéuticas genéricas, queda establecida en 276 expedientes, cuya distribución temporal, en función del momento en que se produjo la resolución del expediente, es la que sigue:

- Año 2000: 64 expedientes de solicitudes de EFG denegados.
- Año 2001: 100 expedientes de solicitudes de EFG denegados.
- Año 2002: 112 expedientes de solicitudes de EFG denegados.

Si tenemos en cuenta el número de EFG autorizadas y denegadas en esos años, un total de 1010 expedientes autorizados, frente a los 276 expedientes denegados, notaremos que la proporción de especialidades farmacéuticas genéricas denegadas es, frente a las autorizadas, de un 27%. No obstante esta conclusión está sesgada, ya que los expedientes, más bien los desarrollos, se venden a otros laboratorios que lo solicitan a continuación de autorizarse, mientras que los desarrollos denegados no se venden una vez que se conoce la resolución de denegación. Nos ocuparemos más adelante de este hecho.

El número de especialidades genéricas autorizadas durante el periodo 2000-2002, frente al número de las denegadas, queda representado en el gráfico 1.

Gráfico 1. Total de EFG autorizadas y denegadas (2000-2002)



Para poder obtener conclusiones reales tendremos que tener en cuenta los desarrollos farmacéuticos (tanto de las especialidades autorizadas como de las denegadas), entendiéndose éstos como la manera que tiene un laboratorio de establecer que la forma farmacéutica, composición, proceso de fabricación, envase y sistema de cierre, la calidad microbiológica y las instrucciones de uso sean las apropiadas para la utilización específica del medicamento, y así consten en el expediente de solicitud de autorización de comercialización de la especialidad<sup>3</sup>.

Consideraremos que dos especialidades tienen el mismo desarrollo farmacéutico cuando tengan el mismo fabricante de materia prima y producto terminado, en el momento de la solicitud.

<sup>3</sup> *Note for guidance on development pharmaceuticals* CPMP/QWP/155/96. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1996.

#### 4.1. Análisis global de los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas genéricas, en función de sus desarrollos

Según hemos comentado anteriormente, y para evitar sesgos, nuestro análisis se realizará sobre los desarrollos de los expedientes de EFG denegados frente a los desarrollos de las especialidades autorizadas del mismo principio activo.

De los expedientes correspondientes a las 276 EFG denegadas, se ha podido disponer de información de todos los desarrollos farmacéuticos; sin embargo, analizando las causas de denegación, no se ha encontrado información suficiente para valorar tres especialidades correspondientes a dos principios activos (Nitrendipino y Ketoprofeno), lo que hace una muestra total de 273 expedientes analizados.

Lo mismo sucede con los expedientes de las especialidades genéricas autorizadas, de éstas disponemos información para un total de 997 expedientes –frente a los 1010 autorizados durante el período de nuestro estudio- y son éstos los que hemos utilizado para analizar la situación.

En total hemos analizado 1270 expedientes correspondientes a 104 principios activos. El análisis de los desarrollos farmacéuticos se ha realizado por grupos terapéuticos, y dentro de éstos por principio activo; de manera que se han obtenido los siguientes datos:

Desarrollos autorizados = 306 desarrollos, correspondientes a 997 especialidades genéricas.

Desarrollos denegados = 113 desarrollos, correspondientes a 273 especialidades genéricas.

La proporción entre los desarrollos farmacéuticos autorizados y los denegados resulta ser del 73 % para los desarrollos autorizados, frente a un 27% de desarrollos denegados.

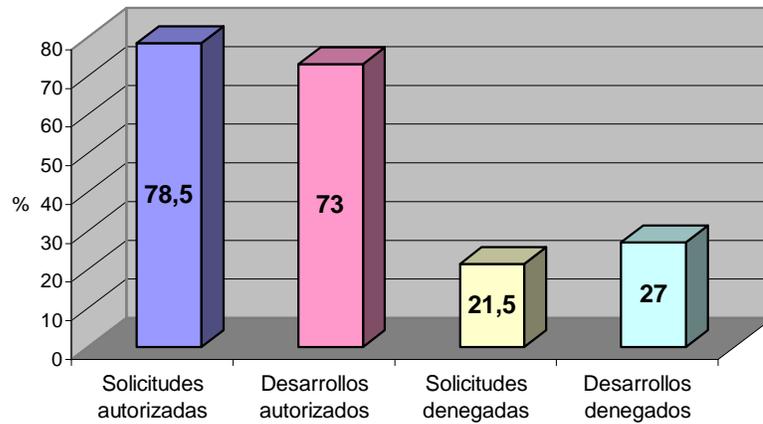
En la tabla 1 se presenta, de manera comparada, los totales de solicitudes de especialidades farmacéuticas genéricas autorizadas y denegadas -a cuyos expedientes hemos tenido acceso-, junto a los correspondientes desarrollos farmacéuticos de las mismas.

Solicitudes autorizadas	Desarrollos autorizados	Solicitudes denegadas	Desarrollos denegados
997 (78,5%)	306 (73%)	273 (21,5%)	113 (27%)

Tabla 1. Totales de las solicitudes y desarrollos farmacéuticos de EFG presentados a la Agencia Española del Medicamento (período 2000-2002).

En el gráfico 2 se pone de manifiesto la importancia de analizar los desarrollos galénicos para no presentar una visión sesgada del análisis.

Gráfico 2. Análisis comparado de las solicitudes y desarrollos de EFG valorados por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)

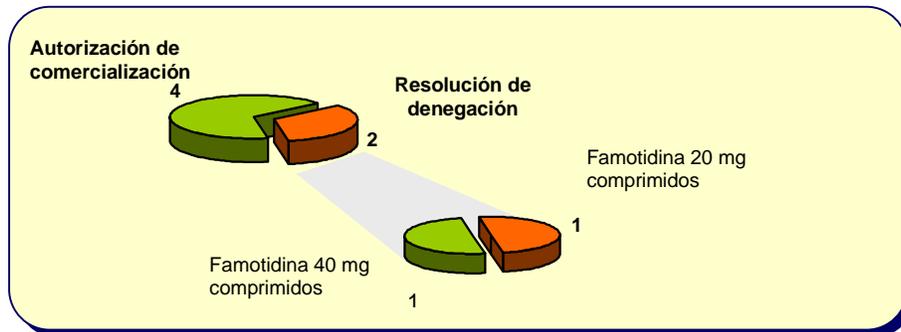


## A: Aparato digestivo y metabolismo

La situación en España, a finales de diciembre de 2002, de las especialidades farmacéuticas genéricas elaboradas con los principios activos indicados para tratar enfermedades o dolencias del aparato digestivo y metabolismo es la siguiente:

<b>Principio activo</b>	<b>Autorización de la primera EFG</b>
Famotidina	1999
Loperamida	No existe EFG
Metformina	2001
Omeprazol	1999
Ranitidina	1997

## FAMOTIDINA



Se han incoado un total de seis expedientes correspondientes a especialidades genéricas con Famotidina como principio activo; de ellos, cuatro obtuvieron la autorización de comercialización y dos fueron denegados. Las razones argüidas para los expedientes denegados fueron las siguientes:

### Famotidina 20 mg - 40 mg comprimidos

- p **Control de los materiales de partida**
- El DMF presentado por el fabricante declarado es incompleto.
  - Existen discrepancias entre la información presentada en el expediente y la incluida por el fabricante declarado en el DMF, en cuanto a impurezas potenciales, especificaciones de impurezas y métodos de control para su determinación.
  - Existen impurezas declaradas en el expediente que no están presentes en el fármaco de referencia ni están incluidas en la declaración de transparencia de la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea, por lo que la especificación propuesta debería haber sido reducida a  $\leq 0,1\%$  (umbral de cualificación).
  - No se cumplen las especificaciones establecidas para impurezas en la monografía de la Farmacopea Europea
  - No se justifica la no utilización del método descrito en la monografía de la Farmacopea Europea para sustancias relacionadas.
  - Los análisis de lotes presentados no incluyen fecha, lugar de fabricación ni tamaño. No se incluyen certificados de lotes emitidos por el fabricante declarado.
  - No se presenta certificado de cumplimiento de la Directiva Comunitaria sobre la Encefalopatía Espongiforme Bovina<sup>4</sup>, para el estearato de magnesio y para el ácido esteárico.

<sup>4</sup> Requisito exigido por la *Note for Guidance EMEA/410/01. Note for Guidance on Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and*

p **Pruebas de estabilidad**

- Los estudios de estabilidad no permiten fijar un plazo de validez porque los lotes estudiados no tienen el tamaño mínimo establecido<sup>5</sup> (1/10 del tamaño del lote industrial propuesto) y no están correctamente identificados.
- No se incluyen estudios de estabilidad en condiciones aceleradas<sup>6</sup>, con objeto de poder fijar las condiciones de conservación del producto.
- No se definen especificaciones para los parámetros de disgregación y dureza.
- La entidad propuesta como liberadora de los lotes en la Unión Europea no ha enviado sus propios certificados analíticos.

Dosis	20 mg comprimidos	40 mg comprimidos
Expedientes autorizados	2	2
Laboratorios implicados	2	
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	2	
Desarrollos	2	
Expedientes denegados	1	1
Laboratorios implicados	1	
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	1	
Desarrollos	1	

Las cuatro especialidades genéricas autorizadas fueron presentadas por dos laboratorios como titular, con un mismo fabricante de materia prima y dos fabricantes de producto terminado.

Las dos especialidades genéricas denegadas compartían un mismo fabricante de materia prima y producto terminado, puesto que el titular es el

---

*veterinary Medicinal Product*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2001.

<sup>5</sup> Requisito exigido por CPMP/EWP/QWP/1401/98. *Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1998.

<sup>6</sup> Requisito exigido por CPMP/QWP/556/96. *Note for Guidance on Stability Testing of existing Actives Substances and Related finished Products*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1996.

mismo y con un único desarrollo, de ahí que las deficiencias se deban a las mismas razones.

### Deficiencias en partes del expediente

Dosis	20 mg comprimidos	40 mg comprimidos
Datos administrativos		
Composición cuali- cuantitativa		
Proceso de fabricación		
Materiales de partida	Deficiente	Deficiente
Producto final		
Estabilidad	Deficiente	Deficiente
Bioequivalencia		
Procedimiento administrativo		

## LOPERAMIDA

Durante el período estudiado no se autorizó ninguna especialidad genérica conteniendo este principio activo; se presentó un expediente que fue denegado.

### Loperamida 2 mg cápsulas

ρ **Control de los materiales de partida**

- El fabricante de la sustancia activa no ha remitido estudios sobre todas las impurezas potenciales que pudieran generarse a partir de las que pudieran estar presentes en los materiales de partida utilizados para la síntesis de Loperamida hidrocloreto.
- El fabricante de la sustancia activa no ha presentado datos que avalen la seguridad de la impureza no incluida en la declaración de transparencia de la monografía de la Farmacopea Europea ni ha restringido el límite establecido a  $\leq 0,1\%$ .
- El fabricante de la sustancia activa no ha presentado resultados de validación del método analítico por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) empleado para la determinación de las sustancias relacionadas, no presenta los cromatogramas que avalen la especificidad del método y los límites de detección y cuantificación establecidos para cada impureza. Tampoco ha remitido resultados analíticos que demuestren la equivalencia entre dicho método y el presentado por el solicitante, que debería, además, haber incluido límites de cuantificación para cada una de las impurezas declaradas y cromatogramas que los avalasen.

ρ **Pruebas de estabilidad**

- Los resultados presentados no avalan el período de caducidad propuesto.

<b>Dosis</b>	2 mg cápsulas
Expedientes autorizados	-
Expedientes denegados	1
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollo	1

### Deficiencias en partes del expediente

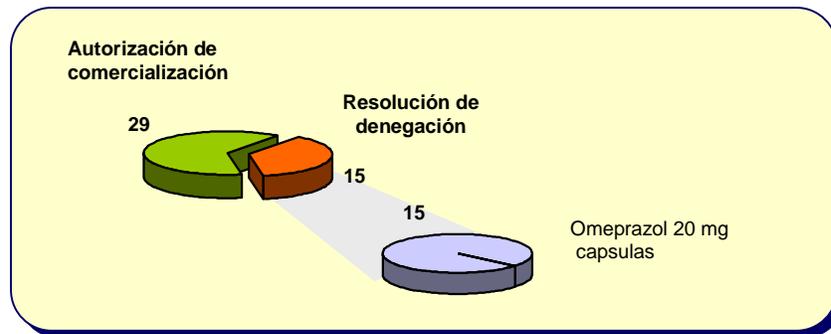
<b>Dosis</b>	2 mg cápsulas
Datos administrativos	
Composición cuali- cuantitativa	
Proceso de fabricación	
Materiales de partida	Deficiente
Producto final	
Estabilidad	Deficiente
Bioequivalencia	
Procedimiento administrativo	

**METFORMINA**

Durante el período comprendido entre 2000-2002 han sido autorizadas, en España, dos especialidades genéricas conteniendo este principio activo; no se denegó ningún expediente de comercialización a él referido.

<b>Dosis</b>	<b>850 mg comprimidos</b>
Expedientes autorizados	2
Expedientes denegados	
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1

## OMEPRAZOL



Ante la Administración sanitaria española se incoaron, durante el periodo de estudio (2000-2002), cuarenta y cuatro expedientes de especialidades farmacéuticas genéricas en las que Omeoprazol figuraba como principio activo; de ellas veintinueve obtuvieron la autorización de comercialización y quince fueron denegados. De los quince expedientes que han sido denegados, las razones más comunes argüidas han sido las siguientes:

### Omeprazol 20 mg cápsulas

- ρ **Descripción del método de fabricación**

  - En la documentación presentada proponen un cambio de fabricante de la sustancia activa. Este cambio no está documentado en relación con los distintos apartados del expediente.
  
- ρ **Pruebas de control del producto final**

  - No se presentan certificados analíticos ni estudio comparativo de disolución entre ambos lotes, ni con el fármaco de referencia español.
  - Se ha modificado el ensayo de disolución propuesto, siendo diferente del que se utilizó en el primer estudio de bioequivalencia sin que quede justificada ni avalada su intercambiabilidad con el anterior.
  - El ensayo de disolución ha sido realizado con microgránulos, debiendo realizarse con cápsulas.
  
- ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

  - Los resultados del estudio de interacción con alimentos no permiten concluir bioequivalencia.

- El intervalo de confianza del AUC y el del  $C_{max}$  en el estudio de interacción con alimentos se encuentran fuera del límite de aceptación (80-125%).
- El laboratorio presenta tres estudios nuevos que no estaban incluidos en la solicitud inicial y requieren una evaluación completa, por lo que se consideran que deben ser objeto de una nueva solicitud de registro.
- No están identificados los biolotes en lo referente a número de lote y fabricante de los mismos.

p **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>7</sup>.

<b>Dosis</b>	20 mg comprimidos
Expedientes autorizados	29
Laboratorios implicados	24
Fabricante de materia prima	4
Fabricante de producto terminado	13
Desarrollos	11
Expedientes denegados	15
Laboratorios implicados	15 (cuatro pertenecen al mismo grupo)
Fabricante de materia prima	3
Fabricante de producto terminado	6
Desarrollos	6

---

<sup>7</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

**Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	20 mg comprimidos
Datos administrativos	
Composición cuali- cuantitativa	
Proceso de fabricación	Deficiente
Materiales de partida	
Producto final	Deficiente
Estabilidad	
Bioequivalencia	Deficiente
Procedimiento administrativo	Deficiente

## RANITIDINA



La Administración sanitaria española evaluó, durante el periodo objeto de este estudio (2000-2002), treinta y nueve expedientes de comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas en las que el principio activo era Ranitidina; de ellos, treinta y dos obtuvieron la autorización de comercialización y siete fueron denegados; éstas fueron las causas:

### Ranitidina inyectable

- ρ **Control de los materiales de partida (DMF- Drug Master File)**
  - La información presentada no es suficiente para afirmar que la materia prima fabricada por el nuevo suministrador y la obtenida por el fabricante originalmente propuesto tengan perfiles de impurezas intercambiable.
  - La información presentada no es suficiente para establecer el perfil de impurezas, incluidos los disolventes residuales potencialmente presentes.

### Ranitidina 150 mg comprimidos

- ρ **Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes**
  - Los estudios de disolución presentados no permiten establecer la similitud de los perfiles de disolución entre los lotes del preparado de referencia usados en los estudios de bioequivalencia y el comercializado en España.

**Control de los materiales de partida (DMF- Drug Master File)**

- La información presentada no es suficiente para afirmar que la materia prima fabricada por el nuevo suministrador y la obtenida por el fabricante originalmente propuesto tengan perfiles de impurezas intercambiables.

p **Estabilidad**

- Los estudios de estabilidad presentados no se han realizado con lotes de producto fabricado con materia prima del nuevo suministrador propuesto.

p **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

- El tamaño del biolote utilizado en el estudio de bioequivalencia es de 1.800 comprimidos, muy inferior al 10% del tamaño de lote industrial propuesto (100.000 comprimidos). Por lo tanto, no puede ser aceptado como biolote del estudio de bioequivalencia<sup>8</sup>.
- El perfil de disolución del producto de ensayo no es similar al del producto de referencia (el factor de similitud  $F_2$  es menor de 40).

**Ranitidina 300 mg comprimidos**p **Control de los materiales de partida (DMF- Drug Master File)**

- No presentan certificados de análisis del estearato magnésico emitidos por el fabricante que figura en el certificado de Farmacopea Europea.
- No presenta certificados de análisis del talco conformes con la monografía vigente de Farmacopea Europea.

p **Estabilidad**

- Las especificaciones del ensayo de contenido de principio activo no están justificadas con los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad a largo plazo y en condiciones aceleradas.
- Los resultados presentados no justifican la condición de almacenamiento propuesta.

---

<sup>8</sup> Requisito exigido por CPMP/EWP/QWP/1401/98. *Comitte for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1998.

<b>Dosis</b>	150 mg comp.	300 mg comp.	inyectable
Expedientes autorizados	16	16	-
Laboratorios implicados	16		
Fabricante de materia prima	12		
Fabricante de producto terminado	17		
Desarrollos	12		
Expedientes denegados	3	3	1
Laboratorios implicados	3		
Fabricante de materia prima	3		
Fabricante de producto terminado	3		
Desarrollos	3		

#### **Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	150 mg comp.	300 mg comp.	inyectable
Datos administrativos			
Composición cuali- cuantitativa	Deficiente		
Proceso de fabricación			
Materiales de partida	Deficiente	Deficiente	Deficiente
Producto final			
Estabilidad	Deficiente	Deficiente	
Bioequivalencia	Deficiente		
Procedimiento administrativo			

## B: Sangre y órganos hematopoyéticos

La situación en España, a finales de diciembre de 2002, de las especialidades farmacéuticas genéricas elaboradas con los principios activos indicados para tratar enfermedades o dolencias relacionadas con la sangre u órganos hematopoyéticos es la siguiente:

<b>Principio activo</b>	<b>Autorización de la primera EFG</b>
Ácido acetil-salicílico	No existe EFG
Folinato cálcico	2001
Gemfibrozilo	1998
Lovastatina	2000
Simvastatina	2001
Ticlopidina	1999

## ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO

La Administración sanitaria española no ha autorizado, durante el período 2000-2002, ninguna especialidad farmacéutica genérica con Ácido acetil-salicílico como principio activo, sí ha denegado dos de los expedientes presentados.

### Ácido acetil-salicílico 500 mg comprimidos

ρ **Datos administrativos**

- La ficha técnica aportada por el laboratorio no se corresponde con la ficha técnica existente para las especialidades de este principio activo.

ρ **Bioequivalencia**

- El  $C_{max}$  está fuera de los límites aceptables.
- El laboratorio deberá presentar el estudio de disolución comparativo de la referencia extranjera frente al fármaco de referencia comercializado en España.

Dosis	500 mg comprimidos EFG
Expedientes denegados	2
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1

### Deficiencias en las partes del expediente

Dosis	500 mg comprimidos
Datos administrativos	Deficiente
Composición cuali- cuantitativa	
Proceso de fabricación	
Materiales de partida	
Producto final	
Estabilidad	
Bioequivalencia	Deficiente
Procedimiento administrativo	

**FOLINATO CÁLCICO**

Durante los años 2000-2002 la Agencia Española del Medicamento autorizó una especialidad genérica con este principio activo; no se presentaron otros expedientes.

<b>Dosis</b>	10 mg / ml solución inyectable
Expedientes autorizados	1
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1

**GEMFIBROZILO**

Durante los años 2000-2002 la Agencia Española del Medicamento ha autorizado dos especialidades genéricas conteniendo, como principio activo, Gemfibrozilo; éstas fueron las únicas presentadas.

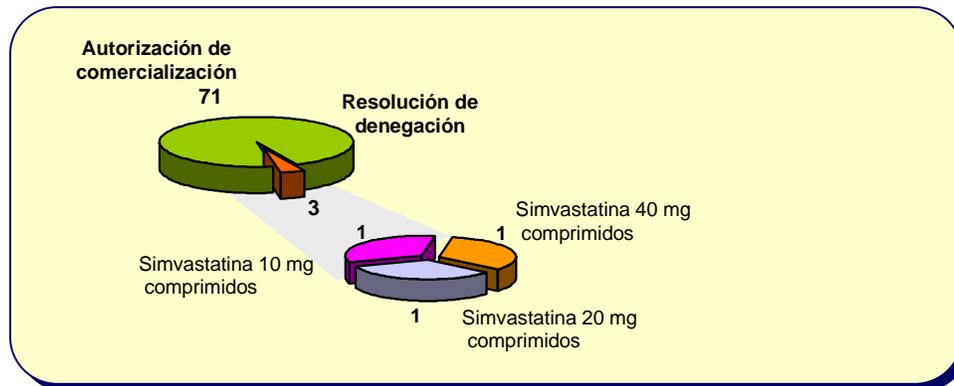
<b>Dosis</b>	<b>600 mg comprimidos</b>	<b>900 mg comprimidos</b>
Expedientes autorizados	2	2
Laboratorios implicados	2	2
Fabricante de materia prima	2	2
Fabricante de producto terminado	2	2
Desarrollos	2	2

**LOVASTATINA**

La Agencia Española del Medicamento autorizó, durante el período objeto de estudio (2000-2002), todos los expedientes de especialidades farmacéuticas genéricas en las que Lovastatina figuraba como principio activo; en total han sido cuarenta y tres las especialidades genéricas autorizadas.

<b>Dosis</b>	20 mg comprimidos	40 mg comprimidos
Expedientes autorizados	43	
Laboratorios implicados	19 (tres de ellos pertenecen al mismo grupo farmacéutico)	
Fabricante de materia prima	2	
Fabricante de producto terminado	6	
Desarrollos	6	

## SIMVASTATINA



Ante la Agencia Española del Medicamento se incoaron, en el período 2000-2002, setenta y cuatro expedientes de especialidades farmacéuticas genéricas en la que Simvastatina figuraba como principio activo; de ellos se autorizaron setenta y una especialidades, los otros tres expedientes fueron denegados.

### Simvastatina 10 mg - 20 mg – 40 mg comprimidos

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>9</sup>.

Dosis	10 mg comp.	20 mg comp.	40 mg comp.
Expedientes autorizados	24	24	23
Laboratorios implicados	23		
Fabricante de materia prima	5		
Fabricante de producto terminado	10		
Desarrollos	10		
Expedientes denegados	3		
Laboratorios implicados	1		
Fabricante de materia prima	1		

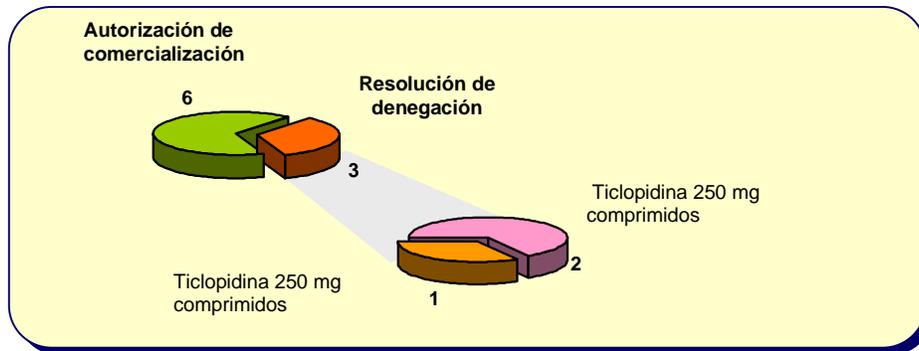
<sup>9</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1

### Deficiencias en partes del expediente

Dosis	10 mg comp.	20 mg comp.	40 mg comp.
Datos administrativos			
Composición cuali-cuantitativa			
Proceso de fabricación			
Materiales de partida			
Producto final			
Estabilidad			
Bioequivalencia			
Procedimiento administrativo	Deficiente	Deficiente	Deficiente

## TICLOPIDINA



De los nueve expedientes incoados ante la Agencia Española del Medicamento, durante el período 2000-2002, en los que figura como principio activo Ticlopidina, seis de ellos obtuvieron la autorización de comercialización y los otros tres han sido denegados. Las razones argüidas para su desestimación se mencionan en las líneas que siguen.

### Ticlopidina 250 mg comprimidos

- ρ **Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes**
  - No utilizan la terminología estándar de la Farmacopea Europea en la denominación.
  - Los datos del material de acondicionamiento no coinciden con lo solicitado.
  
- ρ **Proceso de fabricación**
  - No indican el tamaño de los lotes con los que validan el proceso de fabricación.
  
- ρ **Control de los materiales de partida**
  - La calidad de la materia prima a utilizar en la fabricación no está adecuadamente establecida, ni en cuanto a su procedencia ni en lo que concierne a la documentación presentada.
  - No indican el fabricante de la sustancia activa ni el fabricante del biolote.
  - No se incluye identificación (IR) para el polietileno.
  
- ρ **Pruebas de control del producto final**
  - No incluyen, a la liberación del producto, la especificación para los productos de degradación.
  - No indican el método utilizado para la determinación de la dureza.

- No remiten certificados de lotes de reciente fabricación correctamente identificados.
  - No se presenta la validación del método analítico.
- ρ **Pruebas de estabilidad**
- No se presentan estudios en condiciones intermedias (30°C/60%HR)
  - Para poder avalar el plazo de validez solicitado deberían haber presentado resultados actualizados de los lotes sometidos a estudio.
- ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**
- El laboratorio deberá aportar diversa documentación para aceptar la bioequivalencia.

<b>Dosis</b>	<b>250 mg comprimidos</b>
Expedientes autorizados	6
Laboratorios implicados	6
Fabricante de materia prima	4
Fabricante de producto terminado	6
Desarrollos	6
Expedientes denegados	3
Laboratorios implicados	3 (dos de ellos pertenecen al mismo grupo farmacéutico)
Fabricante de materia prima	2
Fabricante de producto terminado	2
Desarrollos	2

**Deficiencias en partes del expediente**

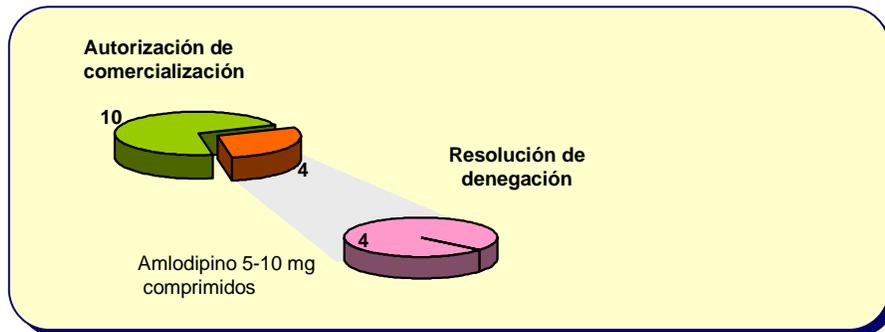
<b>Dosis</b>	250 mg comprimidos
Datos administrativos	
Composición cuali-cuantitativos	Deficiente
Proceso de fabricación	Deficiente
Materiales de partida	Deficiente
Producto final	Deficiente
Estabilidad	Deficiente
Bioequivalencia	Deficiente
Procedimiento administrativo	

## C: Aparato cardiovascular

La situación en España, a finales de diciembre de 2002, de las especialidades farmacéuticas genéricas elaboradas con los principios activos adecuados para tratar enfermedades o dolencias relacionadas con el aparato cardiovascular es la siguiente:

<b>Principio activo</b>	<b>Autorización de la primera EFG</b>
Amlodipino	2002
Atenolol	1997
Bisoprolol	2000
Captopril	1997
Captopril / hidroclorotiazida	1999
Diltiazem	1999
Dobutamina	1999
Doxazosina	1999
Enalapril	1999
Enalapril + Hidroclorotiazida	2001
Espironolactona	2001
Furosemida	1998
Indapamida	1998
Lisinopril	2000
Mononitrato de isosorbida	2000
Nifedipino	1997
Nimodipino	1999
Nitrendipino	No existe EFG
Trimetazidina	2001
Pentoxifilina	2000

## AMLODIPINO



La Agencia Española del Medicamento ha incoado, durante el período 2000-2002, un total de catorce expedientes de especialidades farmacéuticas genéricas en los que Amlodipino figura como principio activo; de ellos, diez obtuvieron la autorización de comercialización y los cuatro fueron denegados, las razones argüidas para su desestimación fueron las siguientes:

### Amlodipino 5 mg - 10 mg comprimidos

- p **Control de los materiales de partida**
- Existen impurezas declaradas en el expediente que no están incluidas en la declaración de transparencia de la monografía de la Farmacopea Europea, por lo que la especificación propuesta debería haber sido reducida a  $\leq 0,1\%$  (umbral de cualificación).
  - No presentan certificados de análisis del agua purificada.
  - El fabricante del principio activo no fija especificación para un disolvente de clase 1<sup>10</sup> ni demuestra su ausencia, siendo éste un contaminante habitual de un disolvente utilizado en el proceso de fabricación.
  - No se presenta la declaración de ausencia de disolventes clases 1 y 2 en los materiales de partida ni se establecen especificaciones.
  - No se detallan los puntos críticos del proceso.

<sup>10</sup> Requisito exigido por CPMP/QWP/283/95. *Note for Guidance On Impurities: Residual Solvents (ICH Topic Q 3 C)*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1995 [adoptada en 1997].

- No se presenta descripción de los métodos de control utilizados para evaluar la calidad de los productos intermedios ni se incluyen especificaciones para impurezas.
- No se describen los métodos de control utilizados para controlar los disolventes recuperados.
- Los límites establecidos para disolventes residuales no están avalados por los resultados presentados en análisis de lotes.
- No se incluye una impureza del material de partida como impureza potencial.
- En controles de rutina no se incluyen ensayos adicionales para las impurezas inorgánicas declaradas.

ρ **Pruebas de control del producto final**

- La especificación propuesta para el ensayo de disolución no está en consonancia con los resultados obtenidos en el ensayo de disolución *in vitro* realizado en el estudio de bioequivalencia.
- En la validación del método por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) para la cuantificación de las sustancias relacionadas se define como límite de cuantificación para la impureza 1 el 1% y para las impurezas 2 y 3 el 0,5%. Por lo tanto, no se demuestra que el método sea adecuado para la cuantificación de las mismas a las especificaciones propuestas.

ρ **Pruebas de estabilidad**

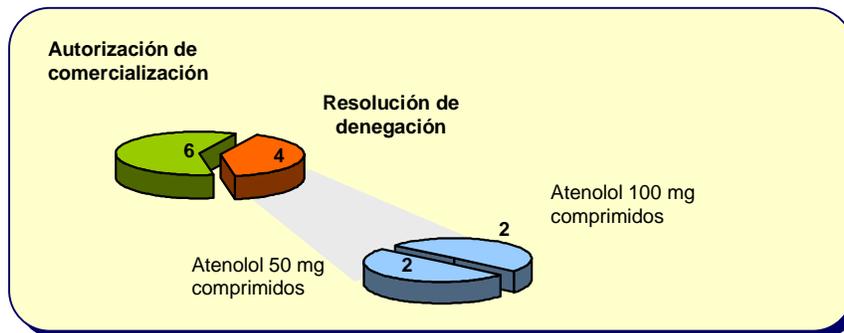
- Estabilidad del principio activo
- El periodo de re-control solicitado no se considera avalado por lo que, en tanto no se disponga de resultados que lo soporten, la sustancia activa deberá ser controlada inmediatamente antes de su utilización en la fabricación del producto terminado.
- Una impureza desconocida, "producto de degradación", que alcanza valores por encima del 1,5% no está ni identificada ni cualificada toxicológicamente.
- No demuestra que las impurezas individuales estén cualificadas toxicológicamente.

<b>Dosis</b>	5 mg comprimidos	10 mg comprimidos
Expedientes autorizados	5	5
Laboratorios implicados	5	
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	1	
Desarrollos	1	
Expedientes denegados	2	2
Laboratorios implicados	1	
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	1	
Desarrollos	1	

#### Deficiencias en partes del expediente

<b>Dosis</b>	5 mg comprimidos	10 mg comprimidos
Datos administrativos		
Composición cuali-cuantitativa		
Proceso de fabricación		
Materiales de partida	Deficiente	Deficiente
Producto final	Deficiente	Deficiente
Estabilidad	Deficiente	Deficiente
Bioequivalencia		
Procedimiento administrativo		

## ATENOLOL



Ante la Agencia Española del Medicamento se han incoado un total de diez expedientes de autorización para comercializar especialidades farmacéuticas genéricas en las que Atenolol figura como principio activo; de ellos seis obtuvieron la autorización de comercialización y los cuatro restantes fueron denegados; las razones argüidas se sintetizan en las líneas que siguen.

### Atenolol 50 mg comprimidos / 100 mg comprimidos

- p **Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes**
  - No presentan los perfiles de disolución comparativos entre la especialidad de referencia empleada en el estudio de bioequivalencia y la referencia comercializada en España<sup>11</sup>.
  
- p **Control de los materiales de partida**
  - No presentan copia actualizada del certificado de conformidad de la Farmacopea Europea (CEP), ni certificados de análisis posteriores a la última actualización.
  
- p **Pruebas de estabilidad**
  - No presentan estudios de estabilidad en el material de acondicionamiento solicitado.
  
- p **Biodisponibilidad / bioequivalencia**
  - Los resultados presentados de los estudios comparativos de disolución, realizados entre el producto de referencia y la especialidad objeto de registro, no cumplen con los requisitos marcados por la guía europea<sup>12</sup>.

<sup>11</sup> Requisito exigido por CPMP/EWP/QWP/1401/98. *Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1998.

<b>Dosis</b>	50 mg comprimidos	100 mg comprimidos
Expedientes autorizados	3	3
Laboratorios implicados	3	
Fabricante de materia prima	2	
Fabricante de producto terminado	3	
Desarrollos	2	
Expedientes denegados	2	2
Laboratorios implicados	1	1
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	1	
Desarrollos	1	

### Deficiencias en partes del expediente

<b>Dosis</b>	50 mg comprimidos	100 mg comprimidos
Datos administrativos		
Composición cuali-cuantitativa	Deficiente	Deficiente
Proceso de fabricación		
Materiales de partida	Deficiente	Deficiente
Producto final		
Estabilidad	Deficiente	Deficiente
Bioequivalencia	Deficiente	Deficiente
Procedimiento administrativo		

<sup>12</sup> Requisito exigido por CPMP/EWP/QWP/1401/98. *Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1998.

## BEZAFIBRATO

Ante la Agencia Española del Medicamento se ha incoado, durante el período 2000-2002, un único expediente de comercialización correspondiente a una especialidad farmacéutica genérica en la que Bezafibrato fuera principio activo; la Agencia estimó denegarlo, la razón argüida se explicita en las líneas que siguen

ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

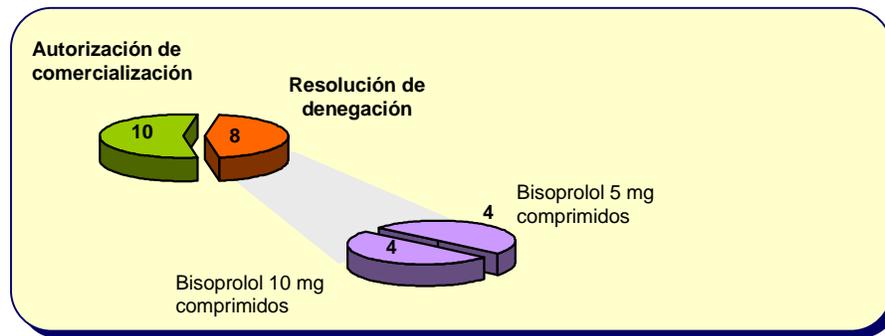
- Las diferencias en  $C_{max}$  no permiten concluir que las formulaciones sean bioequivalentes.
- Los perfiles de disolución entre los dos fármacos de referencia son diferentes. El fármaco utilizado en el estudio de bioequivalencia se encuentra dentro de las especificaciones marcadas por el laboratorio, mientras que el fármaco de referencia español está fuera de las mismas.
- Es necesario que el estudio de bioequivalencia se realizara frente al fármaco de referencia español.

<b>Dosis</b>	400 mg comprimidos
Expedientes denegados	1
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1

### Deficiencias en partes del expediente

<b>Dosis</b>	400 mg comprimidos
Datos administrativos	
Composición cuali-cuantitativa	
Proceso de fabricación	
Materiales de partida	
Producto final	
Estabilidad	
Bioequivalencia	Deficiente
Procedimiento administrativo	

## BISOPROLOL



Durante el período 2000-2002 se incoaron, ante la Agencia Española del Medicamento, dieciocho expedientes de autorización de comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas en las que Bisoprolol figura como principio activo; de ellos, diez obtuvieron la autorización de comercialización y los otros ocho fueron denegados, las causas argüidas fueron las siguientes:

### Bisoprolol 5 mg comprimidos/10 mg comprimidos

- p **Composición cuali y cuantitativa de los componentes**
  - No disponen de resultados de lotes de tamaño industrial con la composición solicitada.
  - Los lotes industriales fabricados por el fabricante presentan una composición y un tamaño distinto a lo indicado en la documentación del expediente.
- p **Pruebas de estabilidad**
  - Las condiciones de almacenamiento no están justificadas.
  - No justifican la ausencia de relación de balance de masa entre el contenido de Bisoprolol y los productos de degradación en ambas dosis.

Dosis	10 mg comprimidos	5 mg comprimidos
Expedientes autorizados	5	5
Laboratorios implicados	5	
Fabricante de materia prima	2	
Fabricante de producto terminado	18	
Desarrollos	5	
Expedientes denegados	8	

Laboratorios implicados	4
Fabricante de materia prima	3 (todos pertenecientes al mismo grupo)
Fabricante de producto terminado	3 (pertenecientes a dos grupos de laboratorios)
Desarrollos	2

### Deficiencias en partes del expediente

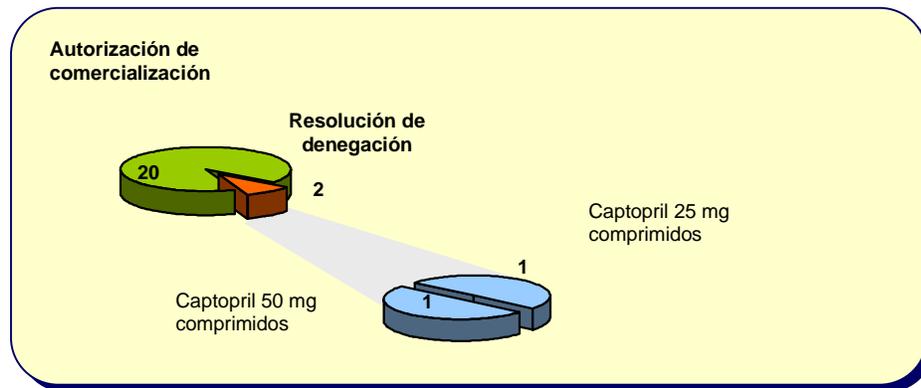
Dosis	10 mg comprimidos	5 mg comprimidos
Datos administrativos		
Composición cuali-cuantitativa	Deficiente	Deficiente
Proceso de fabricación		
Materiales de partida		
Producto final		
Estabilidad	Deficiente	Deficiente
Bioequivalencia		
Procedimiento administrativo		

**CAPTOPRIL-HIDROCLOROTIAZIDA**

La Agencia Española del Medicamento valoró positivamente los seis expedientes de autorización para comercializar otras tantas especialidades farmacéuticas genéricas en las que Captopril-hidroclorotiazida figuraba como principio activo.

<b>Dosis</b>	50/25 mg comprimidos
Expedientes autorizados	6
Laboratorios implicados	5
Fabricante de materia prima	2
Fabricante de producto terminado	5
Desarrollos	5

## CAPTOPRIL



Durante el período 2000-2002 se han incoado un total de veintidós expedientes en los que Captopril figuraba como principio activo de otras tantas especialidades farmacéuticas genéricas; de ellos, veinte obtuvieron la autorización de comercialización y los dos restantes fueron denegados; sus razones se explicitan así:

### Captopril 25 mg comprimidos / 50 mg comprimidos

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>13</sup>.

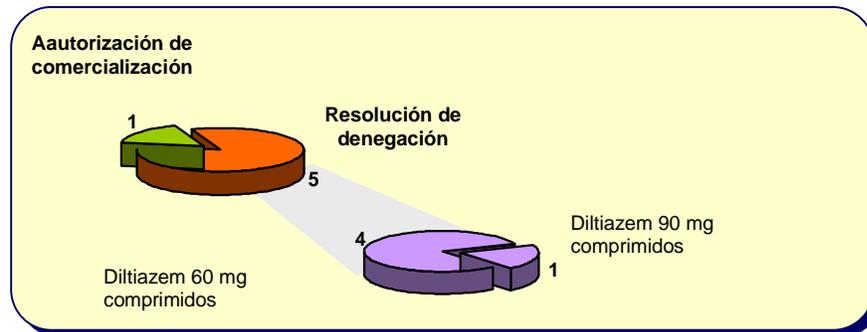
Dosis	25 mg comprimidos	50 mg comprimidos
Expedientes autorizados	10	10
Laboratorios implicados	9	
Fabricante de materia prima	4	
Fabricante de producto terminado	7	
Desarrollos	9	
Expedientes denegados	1	1
Laboratorios implicados	1	
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	1	
Desarrollos	1	

<sup>13</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

**Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	<b>25 mg comprimidos</b>	<b>50 mg comprimidos</b>
Datos administrativos		
Composición cuali-cuantitativos		
Proceso de fabricación		
Materiales de partida		
Producto final		
Estabilidad		
Bioequivalencia		
Procedimiento administrativo	Deficiente	Deficiente

## DILTIAZEM



Ante la Agencia Española del Medicamento se incoaron, durante el período 2000-2002, seis expedientes en los que se solicitaba permiso para comercializar otras tantas especialidades farmacéuticas genéricas en las que Diltiazem figuraba como principio activo; de ellos uno obtuvo la autorización solicitada, los otros cinco fueron denegados, las causas esgrimidas se sintetizan en las siguientes líneas:

### Diltiazem 60 mg comprimidos de liberación prolongada

ρ **Control de los materiales de partida**

- El DMF presentado está incompleto.
- El límite para impurezas totales es superior al establecido en la Farmacopea Europea.
- El apartado correspondiente a disolventes residuales no puede ser evaluado al carecer de información suficiente sobre fabricación.
- No se indica tamaño de los lotes.
- El límite superior de la especificación para contenido en principio activo (110%) es inaceptable.

ρ **Pruebas de control del producto final**

- No se incluye especificación para sustancias relacionadas con la liberación.

ρ **Pruebas de estabilidad**

- Los estudios de estabilidad no están realizados en condiciones adecuadas.

p **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

- Se debe demostrar la similitud de excipientes y perfil de disolución entre la referencia empleada y la referencia española<sup>14</sup>.
- El informe de experto no es adecuado.
- No se puede conceder las siglas EFG a las especialidades de Diltiazem de liberación prolongada porque en el mercado español hay varias especialidades que se pueden considerar de referencia al haber sido autorizadas mediante un expediente completo y que no pueden considerarse intercambiables entre sí. En caso de autorizarse una especialidad genérica sería intercambiable con la especialidad de referencia ensayada en los estudios de bioequivalencia (dosis única, múltiple e interacción con alimentos) pero no se habría demostrado la intercambiabilidad con las demás.
- Es necesario realizar estudios de dosis única e interacción con alimentos por tratarse de formas de liberación modificada.

p **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>15</sup>.

**Diltiazem 90 mg comprimidos de liberación prolongada**

p **Control de los materiales de partida**

- El DMF presentado está incompleto.
- El límite para impurezas totales es superior al establecido en la Farmacopea Europea.
- El apartado correspondiente a disolventes residuales no puede ser evaluado al carecer de información suficiente sobre el proceso de fabricación.
- No se indica tamaño de uno de los lotes cuyos certificados analíticos se incluyen en el expediente de registro.
- El límite superior de la especificación para contenido en principio activo (110%) es inaceptable.

---

<sup>14</sup> Requisito exigido por CPMP/EWP/QWP/1401/98. *Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1998.

<sup>15</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

ρ **Pruebas de control del producto final**

- No se incluye especificación para sustancias relacionadas con la liberación.

ρ **Pruebas de estabilidad**

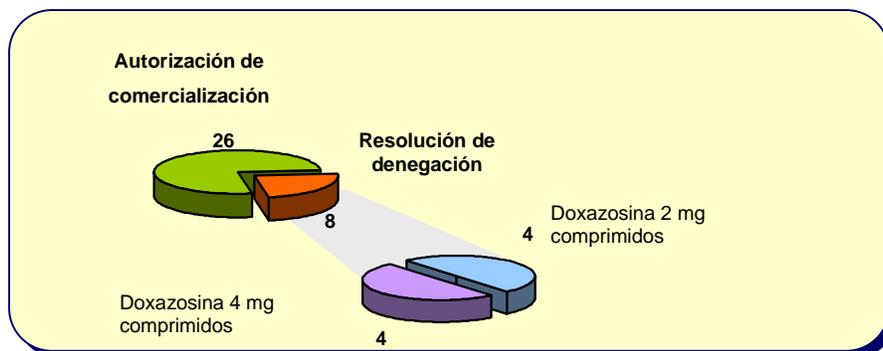
- Los estudios de estabilidad no están realizados en condiciones adecuadas.

<b>Dosis</b>	60 mg comprimidos	90 mg comprimidos
Expedientes autorizados	1	-
Laboratorios implicados	1	
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	1	
Desarrollos	1	
Expedientes denegados	4	1
Laboratorios implicados		3
Fabricante de materia prima		3
Fabricante de producto terminado		3
Desarrollos		4

**Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	60 mg comprimidos	90 mg comprimidos
Datos administrativos		
Composición cuali-cuantitativa		
Proceso de fabricación		
Materiales de partida	Deficiente	Deficiente
Producto final	Deficiente	Deficiente
Estabilidad	Deficiente	Deficiente
Bioequivalencia	Deficiente	
Procedimiento administrativo	Deficiente	

## DOXAZOSINA



Ante la Agencia Española del Medicamento se han incoado, durante el período 2000-2002, un total de treinta y cuatro expedientes donde se solicitaba autorización para comercializar, como especialidad farmacéutica genérica, otros tantos productos en los que Doxazosina figura como principio activo; veintiséis de ellos obtuvieron la autorización solicitada, los otros ocho fueron denegados. Las razones argüidas en la resolución de desestimación fueron las siguientes:

### Doxazosina 2 mg - 4 mg comprimidos

ρ **Control de los materiales de partida**

- El DMF presentado está incompleto.
- Indicarán en qué etapas del proceso de síntesis se utilizan ciertos disolventes, que posteriormente se controlan en ensayos de rutina.
- Justificarán la elección de la forma de la sustancia activa utilizada, que difiere de la del fármaco de referencia.
- Reducirán las especificaciones de las impurezas a  $\leq 0,1\%$  (umbral de cualificación).
- Demostrarán ausencia, utilizando un método validado, o establecerán especificación para el disolvente clase 2 utilizado en el proceso y no incluido en especificaciones, y para el disolvente clase 1 que es una impureza potencial del mismo.
- Presentarán resultados de lotes de reciente fabricación.
- Deberán presentar certificados de ausencia de riesgo de TSE<sup>16</sup> para los excipientes lactosa y estearato de magnesio.

<sup>16</sup> Requisito exigido por la *Note for Guidance EMEA/410/01. Note for Guidance on Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and*

- Los estudios de estabilidad presentados no justifican el límite establecido para una impureza.
- No demuestran ausencia de los disolventes clase 2, utilizados en el proceso de fabricación de los materiales de partida, no controlados en el producto final.
- No incluyen como impurezas potenciales aquellas originadas en el proceso de fabricación, como consecuencia de la presencia de impurezas en los materiales de partida.

ρ **Pruebas de estabilidad**

- Deberán enviar resultados de los estudios de estabilidad ya que los resultados presentados, en cuanto a la valoración del principio activo, están fuera de especificaciones.
- Presentarán información bibliográfica o estudios experimentales sobre degradación de la sustancia activa en estado sólido.
- El plazo de validez solicitado no está avalado por los resultados presentados.
- Eliminarán la condición de almacenamiento establecida, ya que no está justificada por los estudios presentados.

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>17</sup>.

ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

- No es aceptable el estudio de bioequivalencia realizado con la dosificación de 1 mg; para las dosificaciones de 2 mg y 4 mg que se solicitan.

<b>Dosis</b>	<b>2 mg comprimidos</b>	<b>4 mg comprimidos</b>
Expedientes autorizados	13	13
Laboratorios implicados	13	
Fabricante de materia prima	4	
Fabricante de producto terminado	10	
Desarrollos	7	
Expedientes denegados	4	4

---

*veterinary Medicinal Products*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2001.

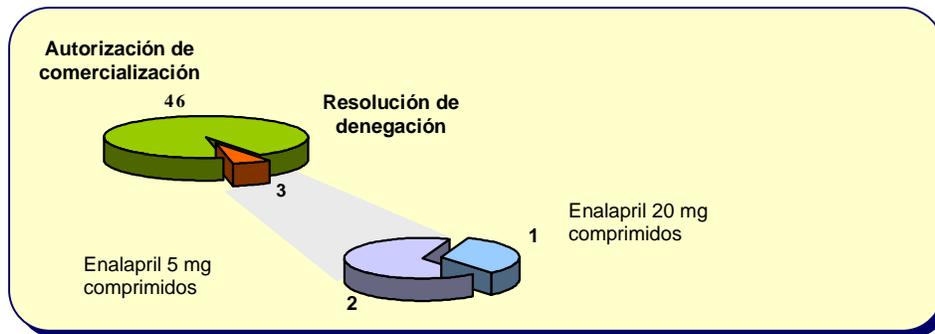
<sup>17</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

Laboratorios implicados	4
Fabricante de materia prima	2
Fabricante de producto terminado	3
Desarrollos	3

### Deficiencias en partes del expediente

Dosis	2 mg comprimidos	4 mg comprimidos
Datos administrativos		
Composición cuali-cuantitativa		
Proceso de fabricación		
Materiales de partida	Deficiente	
Producto final		
Estabilidad	Deficiente	
Bioequivalencia	Deficiente	
Procedimiento administrativo	Deficiente	

## ENALAPRIL



Durante el período 2000-2002 se han incoado, ante la Agencia Española del Medicamento, cuarenta y nueve expedientes de autorización de especialidades genéricas con Enalapril como principio activo; de ellos cuarenta y seis obtuvieron la autorización de comercialización y los otros tres fueron denegados.

### Enalapril 5 mg - 20 mg comprimidos

Ⓟ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>18</sup>.

Dosis	20 mg comprimidos	5 mg comprimidos
Expedientes autorizados	23	23
Laboratorios implicados	25	
Fabricante de materia prima	6	
Fabricante de producto terminado	13	
Desarrollos	15	
Expedientes denegados	2	1
Laboratorios implicados	2	1

<sup>18</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

Fabricante de materia prima	2
Fabricante de producto terminado	2
Desarrollos	2

### Deficiencias en partes del expediente

<b>Dosis</b>	20 mg comprimidos	5 mg comprimidos
Datos administrativos		
Composición cuali- cuantitativa		
Proceso de fabricación		
Materiales de partida		
Producto final		
Estabilidad		
Bioequivalencia		
Procedimiento administrativo	Deficiente	

**ENALAPRIL-HIDROCLOROTIAZIDA**

Durante el período 2000-2002 la Agencia Española del Medicamento ha autorizado seis especialidades farmacéuticas genéricas en las que Enalapril-hidroclorotiazida figura como principio activo; éstos fueron todos los expedientes presentados para comercializar EFG con este principio activo.

<b>Dosis</b>	20 / 12.5 mg comprimidos
Expedientes autorizados	6
Laboratorios implicados	4
Fabricante de materia prima	2
Fabricante de producto terminado	3
Desarrollos	3

**ESPIRONOLACTONA**

Durante los años 2000-2002 la Agencia Española del Medicamento autorizó diez especialidades genéricas en las que figura como principio activo Espironolactona; éstos fueron todos los expedientes de autorización de EFG para este principio activo.

<b>Dosis</b>	25 mg comprimidos	100 mg comprimidos
Expedientes autorizados	5	5
Laboratorios implicados	5 (dos de ellos pertenecen al mismo grupo farmacéutico)	
Fabricante de materia prima	2	
Fabricante de producto terminado	2	
Desarrollos	2	

## FUROSEMIDA



Ante la Agencia Española del Medicamento se incoaron, durante los años 2000-2002, seis expedientes solicitando la comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas con Furosemida como principio activo; de ellos cuatro obtuvieron la autorización de comercialización y otros dos expedientes fueron denegados. Los motivos argüidos para denegar estas solicitudes fueron los siguientes:

### Furosemida 40 mg comprimidos

- p **Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes**
  - No se indica la procedencia de la sustancia activa utilizada en la fabricación del biolote.
- p **Descripción del método de fabricación**
  - Los lotes presentados no incluyen información sobre tamaño, lugar de fabricación y origen de la sustancia activa (se declaran dos fuentes de suministro alternativas).
- p **Pruebas de control del material de partida**
  - El DMF presentado por el fabricante declarado es incompleto.
  - El proceso de fabricación de los fabricantes no es el mismo, no pudiéndose comparar los disolventes utilizados en ambos procesos ya que no se dispone de información relativa al proceso de fabricación utilizado por uno de los fabricantes.
  - No se presentan certificados analíticos de los excipientes que avalen la calidad propuesta.
- p **Pruebas de control del producto final**
  - La especificación establecida en el ensayo de disolución no está justificada.

- No se presenta validación del método utilizado para determinar contenido de Furosemida.
- El tamaño de los lotes no está definido.

ρ **Pruebas de estabilidad**

- El plazo de validez propuesto no está avalado por los resultados del estudio de estabilidad, ya que la composición de los lotes utilizados en el citado estudio difiere de la que se pretende registrar.
- No se presentan resultados a humedad relativa controlada, ni en condiciones aceleradas.

ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

- El laboratorio deberá presentar el estudio de disolución comparativo de la referencia extranjera frente al fármaco de referencia comercializado en España.
- Se deberá proporcionar el contenido de los lotes del *test* y la referencia utilizados en el estudio de bioequivalencia.
- No se aportan resultados del ensayo de disolución del biolote, ni del fármaco de referencia.

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>19</sup>.

Dosis	40 mg comp.	20 mg sol. inyectable	250 solución
Expedientes autorizados	2	1	1
Laboratorios implicados	1	1	
Fabricante de materia prima	2		
Fabricante de producto terminado	2		
Desarrollos	2		
Expedientes denegados	2		
Laboratorios implicados	2		
Fabricante de materia prima	1		
Fabricante de producto terminado	2		
Desarrollos	2		

<sup>19</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

**Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	40 mg comprimidos
Datos administrativos	Deficiente
Composición cuali-cuantitativa	Deficiente
Proceso de fabricación	Deficiente
Materiales de partida	Deficiente
Producto final	Deficiente
Estabilidad	Deficiente
Bioequivalencia	Deficiente
Procedimiento administrativo	Deficiente

## INDAPAMIDA



Durante el período 2000-2002 se presentaron, ante la Agencia Española del Medicamento, cinco expedientes solicitando la comercialización de otras tantas especialidades farmacéuticas en las que Indapamida figura como principio activo; de éstos, uno obtuvo la autorización solicitada, los otros cuatro expedientes fueron denegados; los motivos argüidos se señalan en las líneas que siguen:

### Indapamida 2.5 mg comprimidos

ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

- Las diferencias en  $C_{max}$  se consideran excesivas para poder considerar el producto intercambiable con el innovador<sup>20</sup>.
- La especialidad empleada en el estudio de bioequivalencia no se considera aceptable.
- No ha presentado el estudio de disolución comparativo.

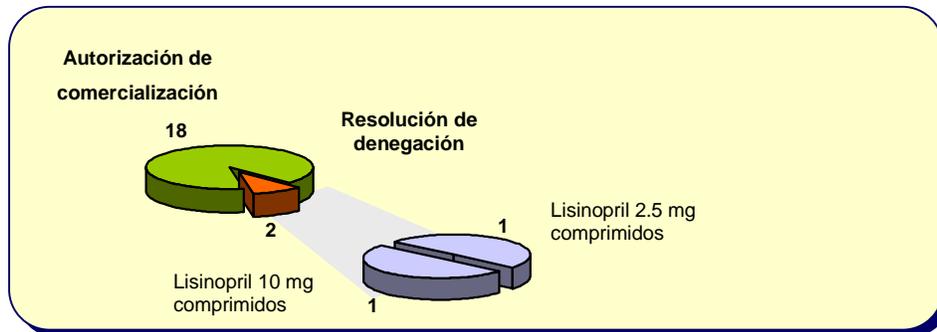
<sup>20</sup> Requisito exigido por CPMP/EWP/QWP/1401/98. *Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1998.

<b>Dosis</b>	2.5 mg comprimidos
Expedientes autorizados	1
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1
Expedientes denegados	4
Laboratorios implicados	4
Fabricante de materia prima	3
Fabricante de producto terminado	3
Desarrollos	3

#### Deficiencias en partes del expediente

<b>Dosis</b>	2.5 mg comprimidos
Datos administrativos	
Composición cuali-cuantitativos	
Proceso de fabricación	
Materiales de partida	
Producto final	
Estabilidad	
Bioequivalencia	Deficiente
Procedimiento administrativo	

## LISINOPRIL



Durante el período 2000-2002 se incoaron, ante la Agencia Española del Medicamento, veinte expedientes correspondientes a solicitudes de comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas con Lisinopril como principio activo; de éstos, dieciocho obtuvo la autorización de comercialización y a dos les fue denegada bajo los siguientes argumentos:

### Lisinopril 2,5 mg - 10 mg comprimidos

ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

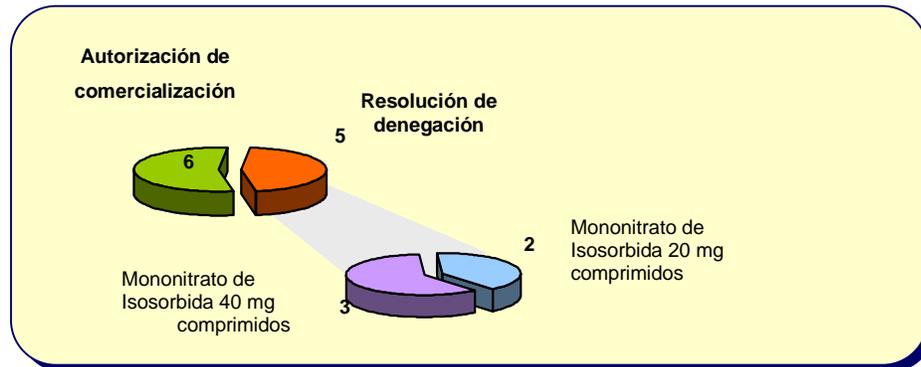
- No puede considerarse especialidad farmacéutica genérica (EFG) porque el fármaco de referencia no tiene comercializadas en España estas dosis.

<b>Dosis</b>	5 mg comprimidos	20 mg comprimidos
Expedientes autorizados	9	9
Laboratorios implicados	9	
Fabricante de materia prima	2	
Fabricante de producto terminado	4	
Desarrollos	4	
<b>Dosis</b>	2.5 mg comprimidos	10 mg comprimidos
Expedientes denegados	1	1
Laboratorios implicados	1	
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	1	
Desarrollos	1	

**Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	2.5 mg comprimidos	10 mg comprimidos
Datos administrativos		
Composición cuali-cuantitativa		
Proceso de fabricación		
Materiales de partida		
Producto final		
Estabilidad		
Bioequivalencia	Deficiente	
Procedimiento administrativo		

## MONONITRATO DE ISOSORBIDA



Durante el período objeto de este estudio (2000-2002) se presentaron, ante la Agencia Española del Medicamento, once expedientes solicitando autorización para comercializar especialidades farmacéuticas genéricas con principio activo Mononitrato de Isosorbida; seis de ellos obtuvieron la autorización de comercialización y otros cinco fueron denegados bajo las causas que siguen.

### Mononitrato de Isosorbida 20 mg – 40 mg comprimidos

ρ **Control de los materiales de partida (principio activo)**

- En la hoja de especificaciones del solicitante no se establece límite para Isosorbida, mientras que en la del fabricante se fija para la misma una especificación de  $\leq 0,2\%$ .
- El límite establecido para disolventes residuales no se encuentra avalado por la información del fabricante.

ρ **Pruebas de estabilidad**

- No se presentan resultados de estabilidad de lotes de producto terminado fabricados por el fabricante propuesto.

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>21</sup>.

<sup>21</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

p **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

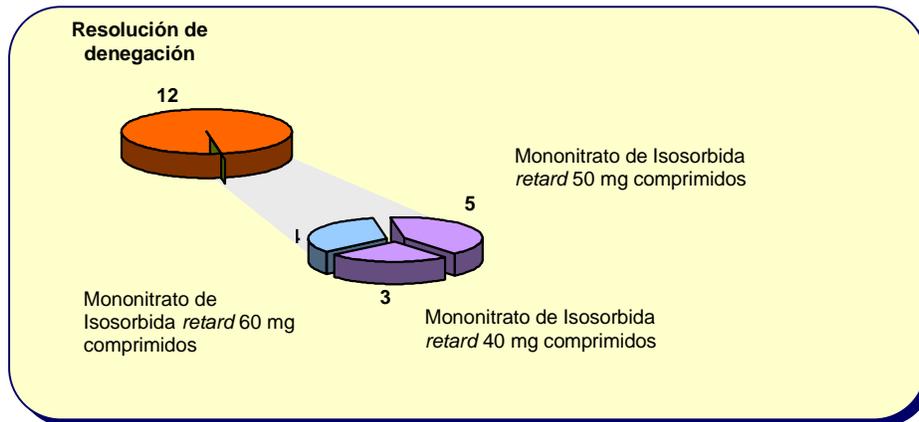
- El ensayo de bioequivalencia se realiza con un producto de referencia que no se comercializa en España y cuya compañía farmacéutica no tiene relación con el innovador nacional.
- El fármaco utilizado en el estudio de bioequivalencia es fabricado por una entidad que no se corresponde con el fabricante declarado en la solicitud.

<b>Dosis</b>	20 mg comprimidos	40 mg comprimidos
Expedientes autorizados	3	3
Laboratorios implicados	3	
Fabricante de materia prima	3	
Fabricante de producto terminado	3	
Desarrollos	3	
Expedientes denegados	2	3
Laboratorios implicados	3	
Fabricante de materia prima	2	
Fabricante de producto terminado	3	
Desarrollos	3	

**Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	20 mg comprimidos	40 mg comprimidos
Datos administrativos		
Composición cuali-cuantitativa		
Proceso de fabricación		
Materiales de partida	Deficiente	
Producto final		
Estabilidad	Deficiente	
Bioequivalencia	Deficiente	
Procedimiento administrativo	Deficiente	

## MONONITRATO DE ISOSORBIDA RETARD



Durante el período 2000-2002 se incoaron, ante la Agencia Española del Medicamento, doce expedientes en los que se solicitaba la comercialización de otras tantas especialidades genéricas en las que constó como principio activo Mononitrato de Isosorbida *retard*, ninguno obtuvo la autorización de comercialización; las razones argüidas por la Administración fueron las siguientes:

### Mononitrato de Isosorbida *retard* 40 mg – 50 mg – 60 mg *retard* comprimidos

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>22</sup>.

ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

- Deberían presentar estudio a dosis única, a dosis múltiple y de interacción con alimentos para poder concluir bioequivalencia entre dos formas de liberación modificada.
- El informe del experto clínico declara que la fabricación tendrá lugar en una entidad, el estudio de bioequivalencia se ha realizado con una formulación fabricada por una entidad distinta.
- La especialidad empleada en el estudio de bioequivalencia no se comercializa en España.

<sup>22</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

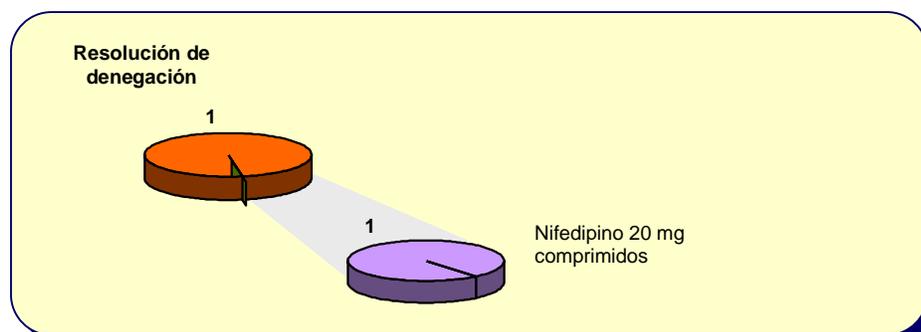
- El estudio de interacción con alimentos no es válido porque la referencia empleada no se comercializa en España.

<b>Dosis</b>	40 mg comprimidos	50 mg comprimidos	60 mg comprimidos
Expedientes denegados	3	5	4
Laboratorios implicados	3	4	4
Fabricante de materia prima	1		
Fabricante de producto terminado	2		
Desarrollos	2		

### Deficiencias en partes del expediente

<b>Dosis</b>	40 mg comprimidos	50 mg comprimidos	60 mg comprimidos
Datos administrativos			
Composición cuali-cuantitativos			
Proceso de fabricación			
Materiales de partida			
Producto final			
Estabilidad			
Bioequivalencia	Deficiente		
Procedimiento administrativo	Deficiente		

## NIFEDIPINO



Durante el periodo analizado por este estudio (2000-2002) se presentó un solo expediente solicitando permiso para comercializar una especialidad genérica cuyo principio activo era Nifedipino; éste fue denegado en base a los siguientes argumentos:

### Nifedipino 20 mg comprimidos

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>23</sup>.

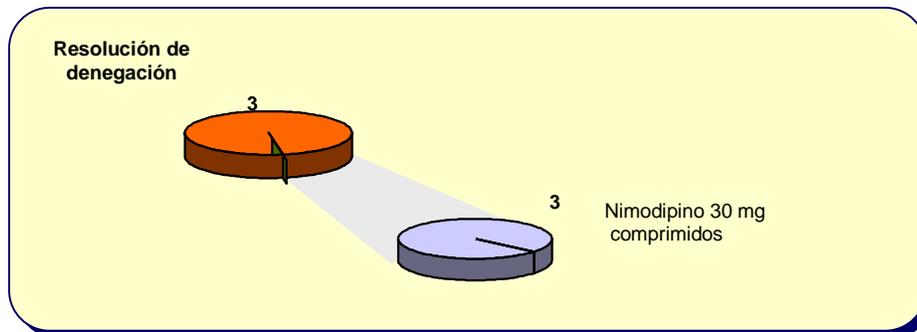
Dosis	20 mg comprimidos
Expedientes denegados	1
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1

<sup>23</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

**Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	20 mg comprimidos
Datos administrativos	
Composición cuali-cuantitativos	
Proceso de fabricación	
Materiales de partida	
Producto final	
Estabilidad	
Bioequivalencia	
Procedimiento administrativo	Deficiente

## NIMODIPINO



Ante la Agencia Española del Medicamento se presentaron, durante el período 2000-2002, tres expedientes solicitando la comercialización de otras tantas especialidades genéricas con Nimodipino como principio activo; los tres fueron denegados aduciendo las causas que señalamos a continuación.

### Nimodipino 30 mg comprimidos

ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

- Las diferencias observadas en  $C_{max}$  no permiten afirmar que la nueva formulación sea equivalente a la del innovador.
- No se ha demostrado que la solicitud cumpla con los requisitos de bioequivalencia media exigibles actualmente y no ha justificado la validez del método estadístico empleado en comparación con los otros métodos descritos en la bibliografía.

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>24</sup>.

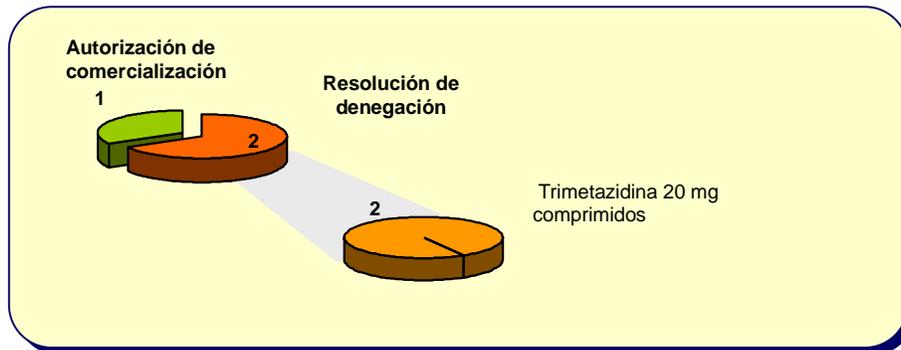
Dosis	30 mg comprimidos
Expedientes denegados	3
Laboratorios implicados	3
Fabricante de materia prima	3
Fabricante de producto terminado	3
Desarrollo	3

<sup>24</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

**Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	30 mg comprimidos
Datos administrativos	
Composición cuali-cuantitativa	
Proceso de fabricación	
Materiales de partida	
Producto final	
Estabilidad	
Bioequivalencia	Deficiente
Procedimiento administrativo	Deficiente

## TRIMETAZIDINA



Figurando como principio activo Trimetazidina se presentaron, ante la Agencia Española del Medicamento, durante el período 2000-2002, tres expedientes en los que se solicitaba la comercialización de otras tantas especialidades genéricas; uno de ellos obtuvo la autorización de comercialización y los dos fueron denegados aludiendo a las siguientes causas:

### Trimetazidina 20 mg comprimidos

- p **Control de los materiales de partida**
  - El laboratorio fabricante del principio activo no ha presentado el DMF y carta de acceso para el laboratorio solicitante a la Agencia, ni tampoco se ha remitido información sobre el proceso de fabricación.
  
- p **Pruebas de control del producto final**
  - No han incluido el estudio de velocidad de disolución en el momento de la liberación del producto y en su plazo de validez.
  - El laboratorio liberador declarado no ha remitido certificados analíticos de tres lotes industriales de reciente fabricación.
  
- p **Pruebas de estabilidad**
  - No han realizado estudios de estabilidad de lotes industriales del producto terminado relativos a la estabilidad para principios activos conocidos y sus formas farmacéuticas<sup>25</sup>.

<sup>25</sup> Requisito exigido por CPMP/QWP/159/96. *Note for Guidance on Stability Testing of New Active Substances and Medicinal Products: Maximum shelf-life for sterile products after*

<b>Dosis</b>	20 mg comprimidos
Expedientes autorizados	1
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1
Expedientes denegados	2
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1

#### Deficiencias en partes del expediente

<b>Dosis</b>	20 mg comprimidos
Datos administrativos	
Composición cuali-cuantitativa	
Proceso de fabricación	
Materiales de partida	Deficiente
Producto final	Deficiente
Estabilidad	Deficiente
Bioequivalencia	
Procedimiento administrativo	

---

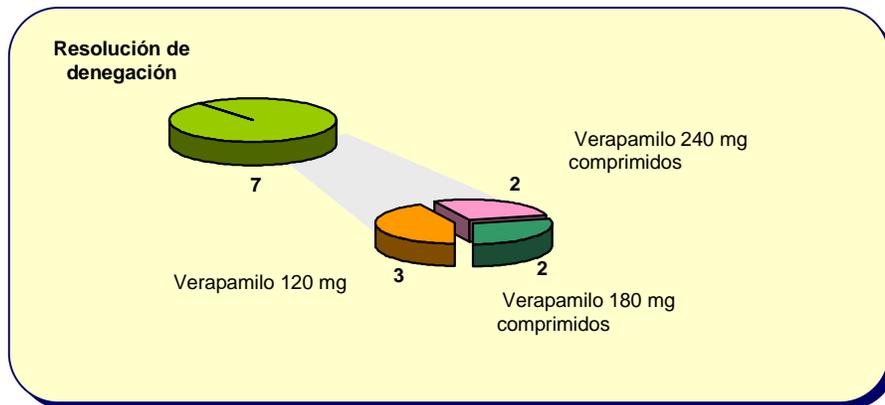
*first opening or following reconstitution.* The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1996 [adoptada en 1998].

**PENTOXIFILINA**

Durante el período 2000-2002 la Agencia Española del Medicamento ha autorizado la comercialización de cinco especialidades genéricas en las que figura como principio activo Pentoxifilina, lo cual supone la totalidad de los expedientes incoados ante la Administración con este principio activo.

<b>Dosis</b>	400 mg comprimidos
Expedientes autorizados	5
Laboratorios implicados	5 (pertenecen a dos grupos de laboratorios)
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	2
Desarrollos	2

## VERAPAMILO



Los siete expedientes presentados ante la Agencia Española del Medicamento, durante el periodo 2000-2002, en los que se solicitaba permiso para comercializar especialidades genéricas con Verapamilo como principio activo, fueron denegados; los motivos argüidos por la Administración sanitaria han sido los que siguen:

### Verapamilo 120 mg - 180 mg - 240 mg comprimidos

- ρ **Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes**

  - El cambio de formulación del producto de referencia que se solicita no ha sido aceptado.
  
- ρ **Proceso de fabricación**

  - El proceso de fabricación no está suficientemente descrito, ni definidos los parámetros críticos de validación para una especialidad de liberación modificada.
  - No se envían certificados analíticos de lotes de tamaño como mínimo 1/10 del industrial.
  
- ρ **Pruebas de control del producto final**

  - No se incluye el ensayo de identificación del colorante.
  - Ciertos lotes no están debidamente identificados (tamaño, fecha y lugar de fabricación).

ρ **Pruebas de estabilidad**

- No se han enviado resultados actualizados del estudio de estabilidad.
- No envían estudios en condiciones aceleradas.

ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

- No se demuestra la equivalencia *in vitro* entre el fármaco de referencia y el mismo comercializado en España.
- No ha sido aceptado el cambio de formulación del producto de referencia, por lo que la especialidad no puede considerarse genérico.

<b>Dosis</b>	120 mg comp.	180 mg comp.	240 mg comp.
Expedientes denegados	3	2	2
Laboratorios implicados	4		
Fabricante de materia prima	1		
Fabricante de producto terminado	2		
Desarrollos	2		

**Deficiencias en partes del expediente**

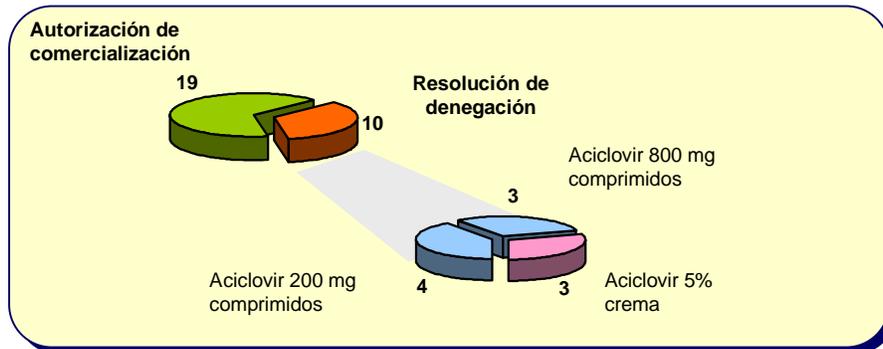
<b>Dosis</b>	120 mg comp.	180 mg comp.	240 mg comp.
Datos administrativos			
Composición cuali-cuantitativos	Deficiente		
Proceso de fabricación	Deficiente		
Materiales de partida			
Producto final	Deficiente		
Estabilidad			
Bioequivalencia	Deficiente		

## D: Dermatológicos

La situación en España, a finales de diciembre de 2002, de las especialidades farmacéuticas genéricas elaboradas con los principios activos indicados para tratar enfermedades o dolencias de carácter dermatológico es la siguiente:

<b>Principio activo</b>	<b>Autorización de la primera EFG</b>
Aciclovir	1998
Ketoconazol	2001

## ACICLOVIR



Un total de veintinueve han sido los expedientes valorados por la Agencia Española del Medicamento, durante el período 2000-2002, en los que se solicitaba permiso para comercializar especialidades genéricas con Aciclovir como principio activo; de ellos diecinueve obtuvieron la autorización solicitada y los diez restantes fueron denegados bajo las causas comentadas a continuación.

### Aciclovir 200 mg comprimidos / 800 mg comprimidos

ρ **Datos administrativos**

- El laboratorio no aporta el contrato de fabricación entre el titular de la especialidad y el fabricante declarado.

ρ **Control de los materiales de partida**

- La documentación que aporta el laboratorio relativa a la materia prima no se corresponde con la que figura en el DMF del fabricante.
- No dispone de la parte cerrada del DMF del fabricante.

ρ **Pruebas de control del producto final**

- Los boletines de análisis remitidos por el laboratorio pertenecen (según indica el propio laboratorio) a lotes fabricados con la materia prima del fabricante declarado, pero la documentación relativa a compuestos relacionados no se corresponde a la que se declaran en el DMF del fabricante de referencia.
- En los certificados analíticos de algunos lotes debe indicarse el fabricante del producto terminado y el lugar de fabricación. Asimismo, deberá informarse del fabricante de la materia prima y el número de lote utilizado en su fabricación.

ρ **Pruebas de estabilidad**

- No se indica la procedencia de los lotes analizados en el estudio de estabilidad.
- No aportan estudios de estabilidad en condiciones adecuadas para establecer el periodo de validez<sup>26</sup>.

ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

- La formulación de 400 mg empleada en el estudio de bioequivalencia no es proporcional a la formulación de 200 mg que pretenden comercializar.
- La formulación de 400 mg empleada como referencia en el estudio de bioequivalencia debería presentar el mismo perfil de disolución y ser de la misma compañía farmacéutica que la formulación de 400 mg de referencia en España; pero, como esta formulación no se comercializa en España, no es posible demostrar este hecho y, por tanto, el estudio de bioequivalencia con la formulación de 400 mg no se puede considerar adecuado para demostrar la bioequivalencia de la formulación de 200 mg.

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>27</sup>.

**Aciclovir 5 % crema**

ρ **Datos administrativos**

- No se adjunta el certificado de cumplimiento de normas de correcta fabricación del laboratorio responsable de la especialidad terminada<sup>28</sup>.
- El laboratorio fabricante de producto terminado ya no fabrica la especialidad, por lo que actualmente la especialidad sería fabricada por otro laboratorio. Sin embargo no se admiten variaciones durante el proceso de

---

<sup>26</sup> Requisito exigido por CPMP/QWP/556/96. *Note for Guidance on Stability Testing of existing Actives Substances and Related finished Products*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1996.

<sup>27</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

<sup>28</sup> Requisito exigido en "The rules governing medicinal products in the European Union" *Good Manufacturing Practices- Medicinal Products in the European Union*. vol 4. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1988.

autorización de comercialización<sup>29</sup>, por lo que no se puede conceder el permiso solicitado.

ρ **Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes**

- No se ha realizado el ensayo de “Eficacia de la conservación antimicrobiana” recogido en la Farmacopea Europea<sup>30</sup>. Dicho ensayo deberá remitirse como parte del desarrollo farmacéutico de la especialidad<sup>31</sup>. Por otra parte, sería recomendable que el laboratorio realizase dicho ensayo durante el periodo de validez de la especialidad, con el fin de demostrar que la actividad antimicrobiana no resulta afectada por las condiciones de conservación.
- No se adjunta declaración en la que se manifieste tener, en cantidad suficiente, muestras de las materias primas, producto final y muestras de impurezas y material de envasado primario, para la realización de un control completo y para la validación de los métodos propuestos.

ρ **Proceso de fabricación**

- No se ha adjuntado el diagrama de flujo de la fabricación traducido al español.
- El laboratorio no ha indicado si el tamaño de los lotes de producto terminado corresponde al tamaño de lote de producción industrial.
- No se ha remitido una descripción detallada del proceso de fabricación de la especialidad en la nueva ubicación.
- El laboratorio deberá enviar el compromiso de realizar la validación del proceso para los tres primeros lotes consecutivos de producción industrial, así como remitir el protocolo de validación de dichos lotes<sup>32</sup>.

ρ **Control de los materiales de partida**

- No se ha aportado una tabla de especificaciones de la materia prima.
- Es necesario aportar, tanto para el método de determinación de disolventes residuales<sup>33</sup> como para el de sustancias relacionadas, los parámetros mínimos de validación requeridos.

---

<sup>29</sup> Cf. el art. 41 del R.D. 767/1993 de 21-V, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 2-VII-1993), con las modificaciones introducidas por R.D. 2000/199, de 7 de diciembre (BOE 2-I-1996).

<sup>30</sup> Cf. [www.pheur.org](http://www.pheur.org). [página oficial de la Farmacopea Europea]

<sup>31</sup> Requisito exigido por CPMP/CVMP/QWP/115/95. *Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1995.

<sup>32</sup> Requisito exigido por CPMP/QWP/848/96 *Note for Guidance on Process Validation*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1996.

- En los certificados analíticos de los excipientes, emitidos por el fabricante de producto terminado, no se han indicado los fabricantes de los mismos.
- El laboratorio no ha aportado declaración del fabricante del Propilenglicol en la que se indique si para su obtención se utilizó algún material de origen rumiante.
- En relación con un excipiente, se declaran dos fabricantes alternativos cuando únicamente se ha remitido un certificado analítico para dicho excipiente.
- No se ha aportado la declaración de cada uno de los fabricantes de los excipientes empleados en la elaboración de la especialidad terminada, concerniente a la presencia o no de disolventes residuales en los mismos.
- No se ha indicado si los métodos de control que ha empleado el laboratorio fabricante para la materia prima se corresponden con los de la Farmacopea Europea. Deberá indicarse si dichos métodos son los recogidos en la monografía de la Farmacopea para el Aciclovir, o en el certificado de conformidad de Farmacopea en el caso del ensayo de disolventes residuales.
- En caso de que el método empleado para sustancias relacionadas sea el de Farmacopea Europea, deberán aportarse los parámetros mínimos de validación requeridos al estudio de la idoneidad del sistema, a su especificidad y al límite de detección.
- El laboratorio deberá aportar certificados analíticos de los patrones de referencia empleados en los ensayos de la materia prima para la determinación de sustancias relacionadas y disolventes residuales.
- En los certificados analíticos de los excipientes no se ha indicado el fabricante correspondiente.
- El certificado analítico para el alcohol cetílico remitido por el fabricante es ilegible.
- En relación con la parafina líquida utilizada, el certificado analítico aportado no se corresponde con el fabricante y proveedor que figuran en la tabla remitida.
- En relación con la vaselina blanca empleada, el certificado analítico aportado no se corresponde con el fabricante y proveedor que figuran en la tabla remitida.
- En el certificado analítico del fabricante, el límite para el ensayo de residuo de ignición no se corresponde con el que figura en la monografía de la USP para dicho excipiente.

---

<sup>33</sup> Requisito exigido por CPMP/QWP/283/95. *Note for Guidance On Impurities: Residual Solvents (ICH Topic Q 3 C)*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1995 [adoptada en 1997]. En ella se fijan límites para el contenido de disolventes que puedan permanecer en sustancias activas, excipientes y productos farmacéuticos después de su procesado; de acuerdo con dicha directriz, todas las sustancias y productos deben ensayarse para determinar el contenido de los disolventes que tengan mayor probabilidad de estar presentes en la sustancia o producto.

- El agua purificada deberá cumplir todos los requerimientos de la monografía descrita en la Farmacopea Europea.
- La documentación aportada con respecto al material de acondicionamiento primario se considera insuficiente. Asimismo, deberá indicarse claramente el nombre y dirección del fabricante de los tubos y tapones.
- El laboratorio deberá aportar declaración de cada fabricante en relación con el contenido en disolventes residuales de cada uno de los excipientes empleados en la fabricación de la especialidad.
- Con el fin de verificar el cumplimiento de la directriz relativa a la transmisión de la encefalopatía espongiforme<sup>34</sup>, deberá aportarse declaración de cada uno de los fabricantes indicando si los excipientes empleados en la fabricación de la especialidad son de origen rumiante o si, para su obtención, se utilizó algún material de origen rumiante.

p **Pruebas de control del producto final**

- En el ensayo de calidad microbiológica en los lotes de producto terminado el laboratorio no considera necesario realizar el ensayo de calidad microbiológica de forma rutinaria en todos los lotes de crema envasada. La calidad microbiológica debe ser garantizada en los lotes de crema después del envasado (producto terminado) y no en los lotes de crema a granel. El laboratorio no ha remitido una descripción detallada de dicho ensayo.
- No se ha aportado validación de los métodos de producto terminado de “Valoración cuantitativa” y “Sustancias relacionadas”. Ambos métodos deberán ser debidamente validados ya que no se ajustan a lo especificado en la USP.
- No se han aportado los cálculos que permitieron hallar los límites de detección y de cuantificación aportados para el ensayo de sustancias relacionadas en producto terminado. Por otra parte, dichos límites deberán ser comprobados experimentalmente, debiéndose aportar cromatogramas y datos que los avalen<sup>35</sup>.

p **Pruebas de estabilidad**

- El laboratorio no ha aportado los resultados del ensayo de calidad microbiológica a los 12 ó 18 meses que permitan aprobar el periodo de validez propuesto. Sin la aportación de este dato no se considera posible la extrapolación del periodo de validez a partir del estudio de estabilidad realizado (18 meses). De hecho, dicho ensayo tampoco ha sido realizado al

---

<sup>34</sup> Requisito exigido por EMEA/410/01. *Note for Guidance on Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary Medicinal Products*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2001.

<sup>35</sup> Requisito exigido por CPMP/ICH/281/95. *Note for Guidance on Validation of Analytical Procedure Methodology*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1995 [adoptada en 1996].

final del estudio de estabilidad de seis meses en condiciones aceleradas ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$  y  $75 \pm 5\%$  HR)<sup>36</sup>.

- Deberán aportarse datos de, al menos, seis meses del estudio de estabilidad en condiciones aceleradas y en condiciones a largo plazo.
- El laboratorio deberá aportar el compromiso de someter los tres primeros lotes de producción a escala industrial de la especialidad a un estudio de estabilidad en las condiciones de conservación propuestas, cuyo protocolo deberá ser remitido a la Agencia Española del Medicamento.

p **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado.

Dosis	200 compr.	800 compr	5 % crema	inyectable
Expedientes autorizados	4	6	6	3
Laboratorios implicados	10			
Fabricante de materia prima	4			
Fabricante de producto terminado	6			
Desarrollos	8			
Expedientes denegados	4	3	3	--
Laboratorios implicados	7			
Fabricante de materia prima	7			
Fabricante de producto terminado	6			
Desarrollos	7			

<sup>36</sup> Requisito exigido por CPMP/QWP/556/96. *Note for Guidance on Stability Testing of existing Active Substances and Related finished Products*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1996.

**Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	200 compr.	800 compr.	5% crema
Datos administrativos	Deficiente		Deficiente
Composición cuali-cuantitativa			Deficiente
Proceso de fabricación			Deficiente
Materiales de partida	Deficiente		Deficiente
Producto final	Deficiente		Deficiente
Estabilidad	Deficiente		Deficiente
Bioequivalencia	Deficiente		

## KETOCONAZOL



Ante la Agencia Española del Medicamento se incoaron, durante el período 2000-2002, tres expedientes con solicitudes de autorización para comercializar especialidades genéricas con Ketoconazol como principio activo; uno de ellos obtuvo la autorización solicitada, los otros dos fueron denegados alegando los siguientes motivos:

### Ketoconazol 2% crema

ρ **Biodisponibilidad / bioequivalencia**

- No es posible eximir de la demostración de equivalencia terapéutica porque las diferencias cuantitativas en algunos excipientes superan el 30% e, incluso, llegan a ser del 80%.
- Los métodos de liberación *in vitro* no son indicativos de las diferencias que pueden existir *in vivo*, por tanto, se deberá realizar un ensayo clínico de equivalencia terapéutica, hasta que se haya validado la dermofarmacocinética.

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>37</sup>.

<sup>37</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

<b>Dosis</b>	2% crema
Expedientes autorizados	1
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1
Expedientes denegados	2
Laboratorios implicados	2
Fabricante de materia prima	2
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	2

#### Deficiencias en partes del expediente

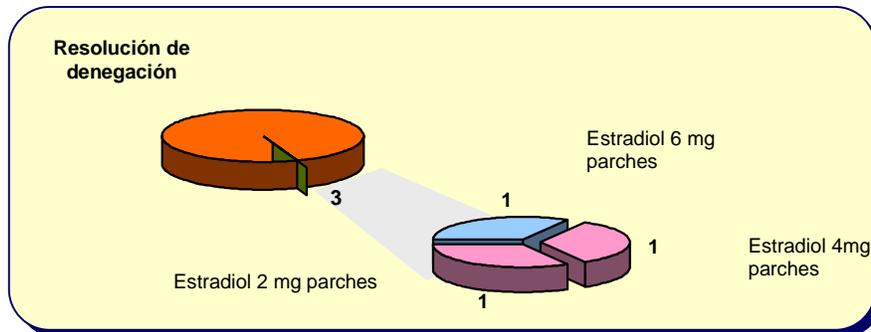
<b>Dosis</b>	2% crema
Datos administrativos	
Composición cuali-cuantitativa	
Proceso de fabricación	
Materiales de partida	
Producto final	
Estabilidad	
Bioequivalencia	Deficiente
Procedimiento administrativo	Deficiente

## G: Preparados genitourinarios y hormonas sexuales

La situación en España, a finales de diciembre de 2002, de las especialidades farmacéuticas genéricas elaboradas con los principios activos indicados para incorporarse a preparados genitourinarios y hormonas sexuales, es la siguiente:

<b>Principio activo</b>	<b>Autorización de la primera EFG</b>
Estradiol	No existe EFG
Norfloxacino	1998
Terazosina	2001

## ESTRADIOL



Durante el período 2000-2002, la Agencia Española del Medicamento evaluó tres expedientes en los que se solicitaba permiso para comercializar otras tantas especialidades genéricas con Estradiol como principio activo; ninguno fue autorizado, las causas motivadoras de estas denegaciones fueron las siguientes:

### Estradiol 2 mg - 4 mg parches transdérmicos

ρ **Control de los materiales de partida**

- La parte abierta del DMF no está actualizada, ya que la copia incluida en el expediente no se corresponde con la última versión remitida por el fabricante.
- Deberán aportar certificados de análisis de diversos excipientes, emitidos por sus proveedores.

ρ **Pruebas de estabilidad**

- Carencia de resultados actualizados de los estudios de estabilidad, a tiempo real y en condiciones aceleradas, sobre determinados lotes y en caso de no ser industriales, el compromiso expreso de realizar dicho estudio de estabilidad en los tres primeros lotes industriales.

### Estradiol 6 mg parches transdérmicos

ρ **Procedimiento administrativo**

- El laboratorio no ha presentado alegaciones en el plazo otorgado<sup>38</sup>.

<sup>38</sup> Cf. los requisitos legales exigidos por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común (BOE 27-XI-1992).

<b>Dosis</b>	2 mg parches	4 mg parches	6 mg parches
Expedientes denegados	1	1	1
Laboratorios implicados	1		
Fabricante de materia prima	1		
Fabricante de producto terminado	1		
Desarrollos	1		

### Deficiencias en partes del expediente

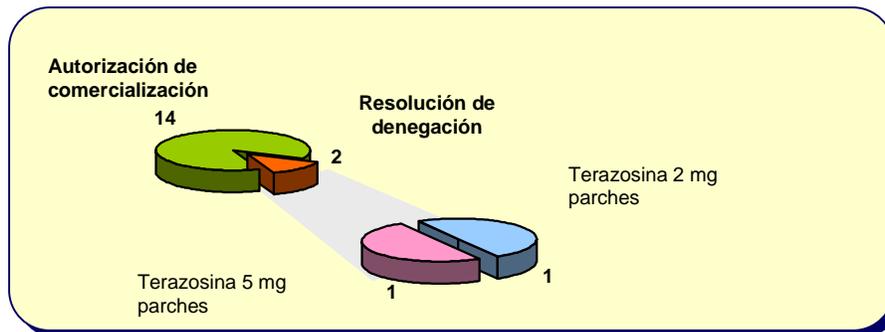
<b>Dosis</b>	2 mg parches	4 mg parches	6 mg parches
Datos administrativos			
Composición cuali-cuantitativos			
Proceso de fabricación			
Materiales de partida	Deficiente		
Producto final			
Estabilidad	Deficiente		
Bioequivalencia			
Procedimiento administrativo			Deficiente

**NORFLOXACINO**

La Agencia Española del Medicamento autorizó, durante los años 2000-2002, la comercialización de tres especialidades genéricas conteniendo como principio activo Norfloxacinó, ninguno de los expedientes de comercialización presentados fue denegado.

<b>Dosis</b>	400 mg comprimidos
Expedientes autorizados	3
Laboratorios implicados	3
Fabricante de materia prima	3
Fabricante de producto terminado	3
Desarrollos	3

## TERAZOSINA



Del los dieciséis expedientes incoados por la Agencia Española del Medicamento, durante el período 2000-2002, correspondientes a especialidades genéricas con Terazosina como principio activo, catorce obtuvieron la autorización solicitada y los dos expedientes restantes fueron denegados basándose en las razones que a continuación se exponen:

### Terazosina 2 mg-6 mg parches

ρ **Composición cuali-cuantitativa**

- El lote de 2 mg no está identificado en cuanto a su tamaño y fabricante del principio activo.
- El tamaño del biolote utilizado en el estudio de bioequivalencia es de 1.800 comprimidos, muy inferior al 10% del tamaño de lote industrial propuesto (100.000 comprimidos). Por lo tanto, no puede ser aceptado como biolote del estudio de bioequivalencia<sup>39</sup>.

ρ **Proceso de fabricación**

- El tamaño del lote industrial no es el adecuado para la fabricación, ya que no abastecería el mercado.

<sup>39</sup> Requisito exigido por CPMP/EWP/QWP/1401/98. *Comitte for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. 1998.

ρ **Material de partida**

- Los datos de validación en el proceso de fabricación no son suficientes.
- No incluyen especificaciones ni método de control para el tamaño de partícula.
- No existen datos sobre el perfil de impurezas de lotes de producción, ni datos brutos de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).
- No especificación de color de la disolución acorde a la Farmacopea Europea.
- No aporta lotes de reciente fabricación.
- No remite certificado de ausencia de riesgo de infecciones por encefalopatía espongiforme (BSE) para la lactosa.

ρ **Control de producto terminado**

- Las especificaciones para el ensayo de disolución, tanto a periodo de validez como de liberación de lote, no están justificados.
- En los certificados analíticos de los lotes de producto terminado no está identificado quién es el fabricante del principio activo.

ρ **Estabilidad**

- El período de validez solicitado no está avalado por los resultados presentados.
- Los lotes no son representativos de la fabricación.

<b>Dosis</b>	<b>2 mg comprimidos</b>	<b>5 mg comprimidos</b>
Expedientes autorizados	7	7
Laboratorios implicados	7	
Fabricante de materia prima	4	
Fabricante de producto terminado	3	
Desarrollos	3	
Expedientes denegados	1	1
Laboratorios implicados	1	
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	1	
Desarrollos	1	

**Deficiencias en partes del expediente**

<b>Dosis</b>	2 mg comprimidos	5 mg comprimidos
Datos administrativos		
Composición cuali-cuantitativa	Deficiente	
Proceso de fabricación	Deficiente	
Materiales de partida	Deficiente	
Producto final	Deficiente	
Estabilidad	Deficiente	
Bioequivalencia		
Procedimiento administrativo		

## H: Preparados hormonales sistémicos, excluidas hormonas sexuales

La situación en España, a finales de diciembre de 2002, de las especialidades farmacéuticas genéricas elaboradas con los principios activos indicados como preparados hormonales sistémicos, excluidas las hormonas sexuales, es la siguiente:

<b>Principio activo</b>	<b>Autorización de la primera EFG</b>
Deflazacort	2002
Desmopresina	2001
Somatostatina	1999

**DEFLAZACORT**

La Agencia Española del Medicamento aprobó, durante el período 2000-2002, la comercialización de todas las especialidades genéricas conteniendo Deflazacort que le fueron presentadas a examen.

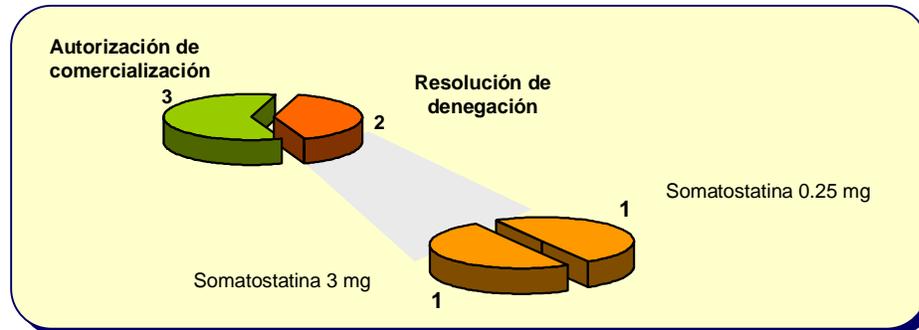
<b>Dosis</b>	6 mg comprimidos	30 mg comprimidos
Expedientes autorizados	3	3
Laboratorios implicados	3 (todos pertenecen al mismo grupo)	
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	1	
Desarrollos	1	

**DESMOPRESINA**

La Agencia Española del Medicamento sólo valoró, durante el período 2000-2002, un expediente –el único presentado- en el que se solicitaba la comercialización de una especialidad genérica conteniendo como principio activo Desmopresina; el expediente se resolvió de manera favorable para el laboratorio que lo presentó.

<b>Dosis</b>	0,1 mg/ml solución para aerosol nasal
Expedientes autorizados	1
Laboratorios implicados	1
Fabricante de materia prima	1
Fabricante de producto terminado	1
Desarrollos	1

## SOMATOSTATINA



En la Agencia Española del Medicamento se incoaron, durante el período 2000-2002, cinco expedientes en los que se solicitaba permiso para comercializar especialidades genéricas con Somatostatina como principio activo; tres de ellos obtuvieron la autorización solicitada, los otros dos fueron denegados a tenor de las siguientes apreciaciones:

### Somatostatina 0.25 mg - 3 mg

ρ **Proceso de fabricación**

- Falta una descripción detallada de las etapas de fabricación que se llevan a cabo en cada uno de los laboratorios implicados y la responsabilidad de cada uno de ellos en el control del producto.
- No se especifica el tamaño del lote comercial típico y la fórmula de fabricación del mismo, tanto para el principio activo como para el disolvente.
- Carece de descripción detallada del método de fabricación donde se incluyan datos reales de fabricación del lote comercial típico. Debe justificarse la dosificación durante el proceso de llenado.
- Ausencia de datos de validación del llenado aséptico y de la uniformidad del volumen de llenado de lotes a escala comercial, tanto del principio activo como del disolvente.
- Carece de una descripción detallada de los métodos de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) actualmente utilizados para el control rutinario del principio activo.
- Falta de información sobre el material o materiales de referencia en uso: descripción de su preparación, tamaño del lote, caracterización y análisis realizados, condiciones de almacenamiento y estabilidad, etc.. No se presenta una descripción de las pautas o procedimientos para sus sustitución.

- Carece de validación de métodos de determinación de impurezas.
- Deben especificarse los proveedores de los disolventes, reactivos y aminoácidos utilizados en la fabricación, así como los del material de acondicionamiento (viales, tapones, ampollas).
- Falta confirmar que las especificaciones de liberación de los viales de Somatostatina como producto terminado son las que se mantendrán durante el periodo de validez. Deben incluirse los parámetros de "humedad" y "pH del producto reconstituido" como especificaciones del producto terminado y habrán de establecerse límites para ambos.
- Carece de justificación del cambio en la especificación de pH durante el periodo de validez de las ampollas de disolvente.
- Han de presentarse cromatogramas de ensayos de identificación y pureza de los lotes de principio activo incluidos en el expediente de registro así como del *standard* de referencia empleado como comparación. Han de presentarse las cromatografías en capa fina (o copias de las mismas) realizadas sobre los mismos lotes, incluyendo también el *standard* de referencia.

p **Control de los materiales de partida**

- Se desconoce el tamaño del lote comercial típico de principio activo, por tanto, se desconoce la representabilidad de los lotes presentados en el expediente.
- Algunas especificaciones no son consistentes en las tablas presentadas en distintas partes del expediente.
- Los lotes de producto terminado presentados como apoyo a la solicitud de comercialización no se consideran representativos del tamaño del lote comercial propuesto.
- Existen numerosas inconsistencias a lo largo del expediente en cuanto a los laboratorios externos implicados en el control de calidad de la especialidad y en cuanto a los resultados brutos de algunos de los análisis presentados.
- Se desconoce el material de referencia empleado.
- No existe trazabilidad entre los lotes de principio activo y los lotes de producto terminado presentados.
- Las condiciones de almacenamiento de la especialidad no se definen de forma consistente en diferentes partes del expediente.
- No se han presentado los datos de validación de los ensayos de control requeridos.

p **Pruebas de estabilidad**

- Serían necesarios estudios de estabilidad adicionales realizados sobre lotes comerciales (mínimo dos) del principio activo, que incluyan, al menos, solubilidad, aspecto de la solución, absorbancia, humedad, rotación óptica, pureza (incluyendo determinación de impurezas peptídicas), valoración por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) y esterilidad.

- Serían necesarios estudios de estabilidad adicionales realizados sobre lotes comerciales (mínimo dos) del producto terminado, que incluyan, al menos, solubilidad, aspecto de la solución, humedad, pureza y determinación de impurezas peptídicas, valoración por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) y pH producto reconstituido. El estudio de estabilidad de la solución reconstituida debe incluir parámetros relevantes adicionales (ej. pH, impurezas peptídicas, aspecto de la solución, etc.). Se presentarán resultados adicionales que avalen el periodo de validez propuesto para el disolvente.

<b>Dosis</b>	0.25 mg polvo y disolvente	3 mg polvo y disolvente
Expedientes autorizados	1	2
Laboratorios implicados	2	
Fabricante de materia prima	1	
Fabricante de producto terminado	2	
Desarrollos	2	
Expedientes denegados	1	1
Laboratorios implicados	2	
Fabricante de materia prima	2	
Fabricante de producto terminado	2	
Desarrollos	2	

#### Deficiencias en partes del expediente

<b>Dosis</b>	0.25 mg polvo y disolvente	3 mg polvo y disolvente
Datos administrativos		
Composición cuali-cuantitativa		
Proceso de fabricación	Deficiente	
Materiales de partida	Deficiente	
Producto final		
Estabilidad	Deficiente	
Bioequivalencia		
Procedimiento administrativo		

## J: Antiinfecciosos vía general

La situación en España, a finales de diciembre de 2002, de las especialidades farmacéuticas genéricas elaboradas con los principios activos indicados para incorporarse a preparados antiinfecciosos por vía general, es la siguiente:

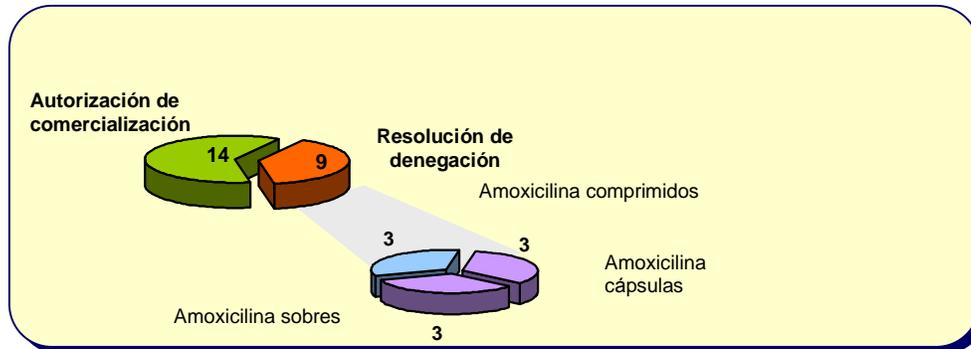
<b>Principio activo</b>	<b>Autorización de la primera EFG</b>
Amikacina	1999
Amoxicilina	1997
Amoxicilina / ácido clavulánico	1999
Anfotericina	2001
Cefaclor	1998
Cefazolina	2001
Cefonicida	1999
Cefotaxima	1999
Ceftazidima	No existe EFG
Cefoxitina	2001
Ceftriaxona	1999
Cefuroxima	1999
Cetirizina	2001
Ciprofloxacino	1998
Claritromicina	2002
Clindamicina	2000
Cloxacilina	2000
Fluconazol	2001
Minociclina	No existe EFG
Ofloxacino	2002
Roxitromicina	2001
Tobramicina	1999
Vancomicina	1998
Zidovudina	1999

**AMIKACINA**

La Agencia Española del Medicamento aprobó la comercialización, durante el período 2000-2002, de tres especialidades farmacéuticas genéricas en las que figuraba Amikacina como principio activo, lo que supone la totalidad de los expedientes valorados para este principio activo.

<b>Dosis</b>	62.5 mg/ml solución	125 mg/ml solución	250 mg/ml solución
Expedientes autorizados	3		
Laboratorios implicados	1		
Fabricante de materia prima	1		
Fabricante de producto terminado	1		
Desarrollos	1		

## AMOXICILINA



Durante el período 2000-2002 se valoraron, por la Agencia Española del Medicamento, veintitrés expedientes en los que se solicitaba permiso para comercializar otras tantas especialidades genéricas en las que figura Amoxicilina como principio activo; catorce de ellos obtuvieron la autorización solicitada, los otros nueve expedientes fueron denegados aludiendo las causas que se reseñan:

### Amoxicilina 500 mg - 750 mg – 1000 mg comprimidos

ρ **Control de los materiales de partida**

- Las materias primas empleadas en la fabricación de los lotes de la especialidad no cumplen el ensayo de aspecto de la disolución. Deberán justificar el resultado conforme de este ensayo que figura en los boletines de análisis remitidos para las materias primas.

### Amoxicilina 250 mg – 500 mg cápsulas / 250 mg – 500 mg sobres / 1000 mg sobres

ρ **Procedimiento administrativo**

- Al laboratorio solicitante se le realizó una Inspección farmacéutica para comprobar la veracidad de algunos aspectos del expediente, de la inspección realizada se concluyó que la documentación recibida no era cierta y, por tanto, la solicitud debe ser rechazada. Independientemente pudieron adoptarse medidas sancionadoras. Tras la inspección, el laboratorio cerró sus instalaciones.

<b>Dosis</b>	<b>Cápsulas</b>	<b>Comprimidos</b>	<b>Sobres</b>	<b>Suspensión</b>
Expedientes autorizados	3	7	3	1
Laboratorios implicados	6			
Fabricante de materia prima	2 (pertenecientes a un mismo grupo de laboratorios)			
Fabricante de producto terminado	3			
Desarrollos	3			
Expedientes denegados	3	3	3	
Laboratorios implicados	3			
Fabricante de materia prima	2 (pertenecientes a un mismo grupo de laboratorios)			
Fabricante de producto terminado	2			
Desarrollos	2			

#### Deficiencias en partes del expediente

<b>Dosis</b>	<b>Capsulas</b>	<b>Comprimidos</b>	<b>Sobres</b>
Datos administrativos	Deficiente	Deficiente	Deficiente
Composición cuali-cuantitativos			
Proceso de fabricación			
Materiales de partida		Deficiente	
Producto final			
Estabilidad			
Bioequivalencia			
Procedimiento administrativo	Deficiente		Deficiente

## 5. ORIGEN DEL FABRICANTE EN LOS EXPEDIENTES DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS INCOADOS ANTE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO [2000-2002]

La investigación de nuevos medicamentos tiene un riesgo muy elevado desde el punto de vista empresarial y, por ello, es necesario que exista la debida protección a la innovación. Con carácter general, esta protección se obtiene a través de la patente. La patente de producto tiene una duración de veinte años, los primeros de los cuales (entre ocho y diez años) se suelen consumir en el proceso de investigación y registro. Por ello, el periodo efectivo de protección de la patente, si lo contamos desde la comercialización real del medicamento, siempre es menor a los veinte años teóricos. Los titulares de la patente de producto pueden, no obstante, solicitar un certificado complementario de protección que alarga hasta cinco años la protección de la patente, siempre que no se rebasen quince años desde la fecha de inicial de comercialización<sup>1</sup>.

Dado que todos los medicamentos, en el momento de su investigación y registro, no gozaban necesariamente de la protección de una patente, la normativa comunitaria instauró otro tipo de protección frente a los medicamentos genéricos, la denominada protección de datos. La protección de datos actualmente no es homogénea ni respecto a los procedimientos ni respecto a los Estados miembros<sup>2</sup>.

Dos ejemplos gráficos permiten entender, con mayor facilidad, la situación legal del registro de Especialidades Farmacéuticas Genéricas:

- En el primer caso (gráfico 1), en el año diez se concede la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica innovadora, y por lo tanto tiene otros diez años de exclusividad de mercado, puesto que la patente permite un derecho de exclusividad sobre el producto de veinte años. Desde el momento en que cesa el

---

<sup>1</sup> Esteve, E. *La Primera Reforma del Milenio en la Normativa Farmacéutica Europea*. [Discurso de ingreso, como académico correspondiente, en la Real Academia de Farmacia de Cataluña]. Cataluña: Real Academia de Farmacia, 2004.

<sup>2</sup> Los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado, conforme al Reglamento (CEE) 2309/93, tienen una protección de datos frente a los genéricos de diez años, mientras que en los autorizados por el procedimiento de reconocimiento mutuo su protección varía desde los diez años, en Alemania, Bélgica, Francia, Holanda, Italia, Luxemburgo, Reino Unido y Suecia, a los seis años en los siete Estados miembros restantes pertenecientes a la UE antes de la ampliación de mayo de 2004.

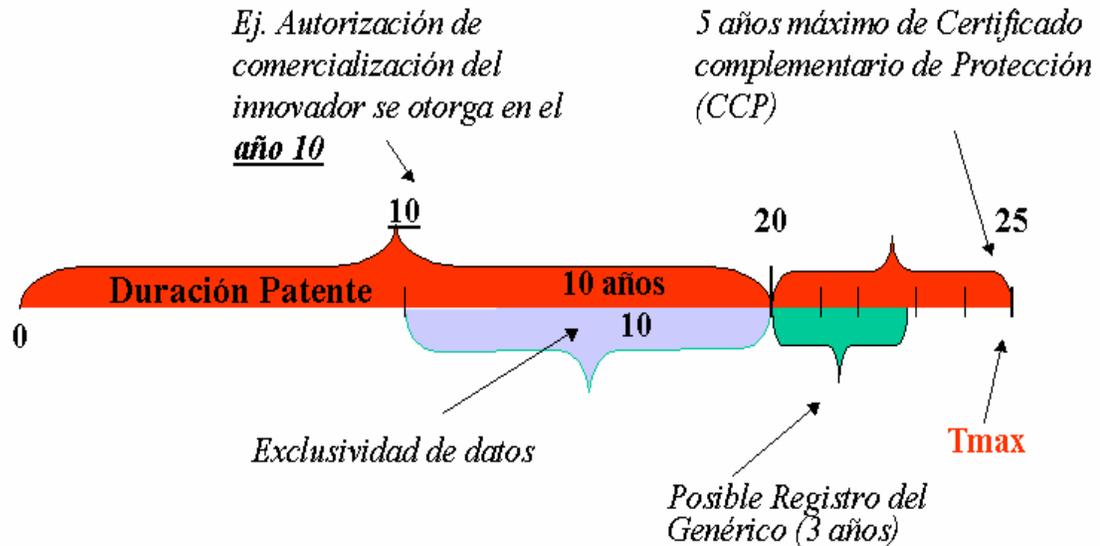
derecho de protección de la patente, se inician los cinco años máximos de protección que concede el certificado de protección complementario.

El genérico es solicitado en el año diez desde que el medicamento innovador es autorizado y, supongamos, que tarda tres años hasta que se le otorga la autorización de comercialización. Contando que al innovador le queda aún uno o dos años de protección por el certificado complementario, el laboratorio titular de la patente denunciará al laboratorio del medicamento genérico argumentando que ha infringido la patente, independientemente de que posteriormente el laboratorio del medicamento genérico o el fabricante demuestren lo contrario. El objetivo de la empresa propietaria del medicamento innovador será siempre intentar retrasar el tiempo de la puesta en el mercado del medicamento genérico, puesto que mientras el genérico no salga al mercado, el laboratorio innovador seguirá disfrutando de la exclusividad.

La inversión de la carga de prueba<sup>3</sup> permite que fácilmente se imponga al laboratorio del medicamento genérico medidas cautelares desde el momento de la demanda hasta la sentencia definitiva, lo que puede suponer más de un año de pleitos.

---

<sup>3</sup> Ley 11/1986 de 20-III, de Patentes (BOE 26-III-1986), modificada por Ley 66/1997 de 30-XII (BOE 31-XII-1997), R.D.- Ley 8/1998 de 31-VII (BOE 14-VIII-1998), Ley 50/1998 de 30-XII (BOE 31-XII-1998) y Ley 10/2002 de 29-IV (BOE 30-IV-2002).

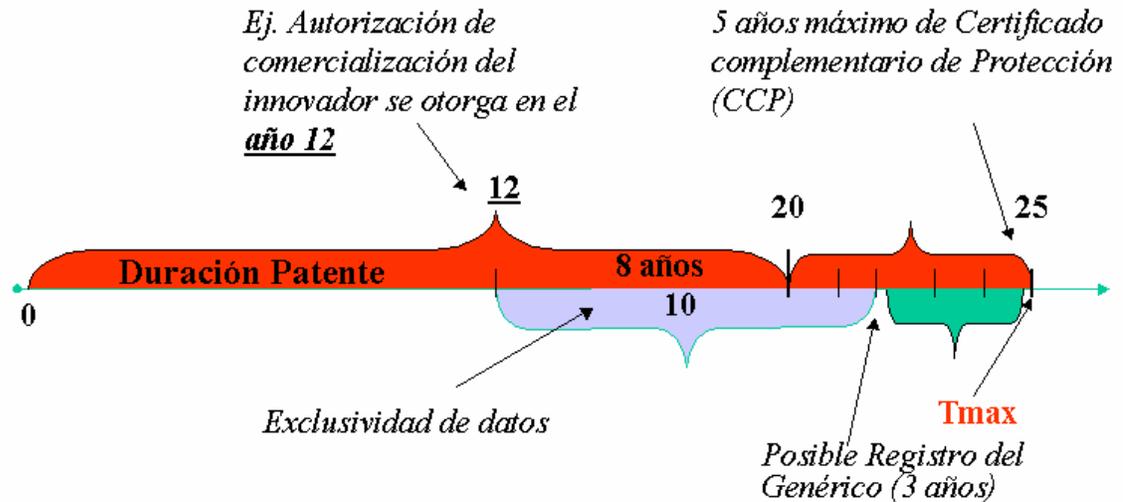


### Caso 1. EFG autorizada antes de que expire la patente del innovador

- En el segundo caso, se concede la autorización de comercialización del medicamento innovador en el año doce y, por lo tanto, mantiene aún ocho años de exclusividad de mercado.

Como en el caso anterior, imaginemos que el genérico es solicitado en el año diez desde que el medicamento innovador es autorizado y, supongamos, que tarda tres años hasta que se le otorga la autorización de comercialización. Cuando se autorice el genérico, al medicamento innovador se le ha acabado el periodo de protección de la patente y en estos casos el genérico se podrá comercializar en el mercado.

Pero aquí no acaban los problemas para los genéricos, ya que puede darse el caso de que la compañía innovadora cree un sistema de patentes "en cascada": primero la patente de producto, después varias de procedimientos, después de polimorfos, después galénicas y después de uso. Cada una de ellas es solicitada con posterioridad a la anterior, de tal manera que dificultan gravemente la salida del genérico al mercado y obligan a que ésta venga precedida de uno o varios pleitos sobre alguna de las patentes que están en vigor.



### Caso 2. EFG autorizada después de que expire la patente del innovador

La ausencia de responsabilidad del periodo de patente por parte de las autoridades sanitarias permite obtener medicamentos genéricos en el mercado cuando el periodo de exclusividad de datos ha terminado, pero no el periodo de la patente, y de ahí que, como hemos comentado anteriormente, surjan los problemas para las compañías de genéricos, que será denunciada por la compañía titular del medicamento de referencia, aunque la compañía de genéricos no incumpla patente.

### 5.1 Origen del fabricante en los expedientes de registro de medicamentos genéricos denegados por la Agencia Española del Medicamento [2000-2002]

De los doscientos setenta y tres expedientes de especialidades farmacéuticas genéricas denegados por la Agencia Española del Medicamento durante el periodo 2000-2002, sobre los que ha versado el análisis de las causas de denegación realizado en el capítulo anterior, hemos anotado en éste la procedencia de la materia prima y la del fabricante del producto terminado. Intentamos con ello conocer si la fabricación de los medicamentos genéricos denegados durante ese período es puramente nacional o proviene del extranjero.

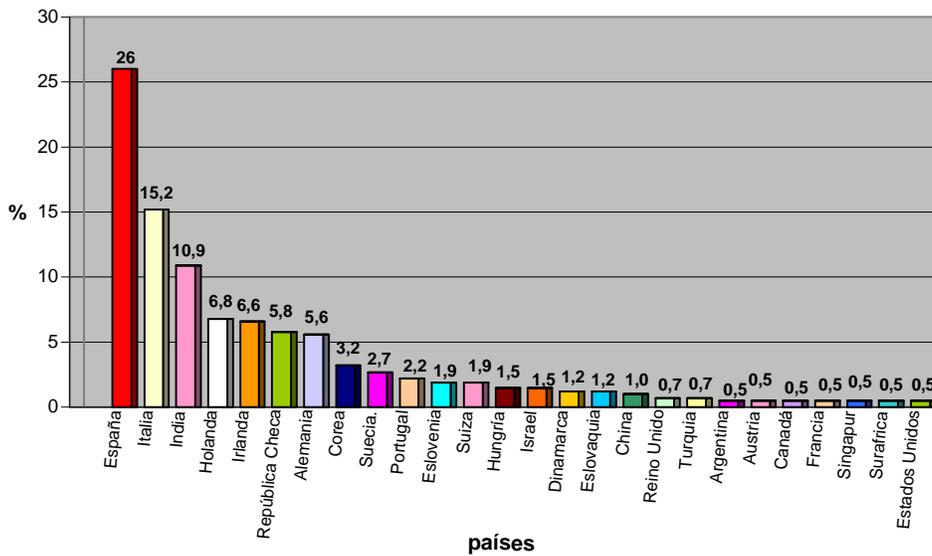
En la tabla 1 se relacionan los países de origen de los fabricantes de materia prima; como se puede apreciar, es España, con un 26%, el país de origen mayoritario; le siguen Italia (15.2%) e India (10.9%); ya con un menor volumen figuran Holanda, Irlanda, República Checa y Alemania, con porcentajes comprendidos entre un 7% y un 5.5%. El gráfico 1 refleja estos datos en un diagrama de barras.

Tabla 1. País de origen de la sustancia activa en los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas genéricas denegados por la Agencia Española del Medicamento en el período 200-2002.

País de origen	Expedientes	Porcentaje de participación
España	71	26,0 %
Italia	41	15,2 %
India	30	10,9 %
Holanda	19	6,8 %
Irlanda	18	6,6 %
República Checa	16	5,8 %
Alemania	15	5,6 %
Corea	9	3,2 %
Suecia.	7	2,7 %
Portugal	6	2,2 %
Eslovenia	5	1,9 %
Suiza	5	1,9 %
Hungría	4	1,5 %
Israel	4	1,5 %
Dinamarca	3	1,2 %
Eslovaquia	3	1,2 %
China	3	1,0 %

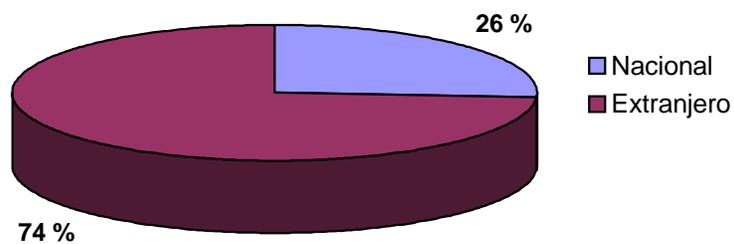
Reino Unido	2	0,7 %
Turquia	2	0,7%%
Argentina	1	0,5 %
Austria	1	0,5 %
Canadá	1	0,5 %
Francia	1	0,5 %
Singapur	1	0,5 %
Surafrica	1	0,5 %
Estados Unidos	1	0,5 %
Total	273	100

Gráfico 1. Origen de la materia prima en los expedientes de comercialización de EFG denegados por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)



El gráfico 2 muestra la clara prioridad de la materia prima de fabricación de origen extranjero (74 %) frente a la de origen nacional (26 %).

Gráfico 2. Relación entre la materia prima de origen nacional y la de procedencia extranjera en los expediente de registro de EFG denegados por la Agencia Española del Medicmaento durante el período 2000-2002

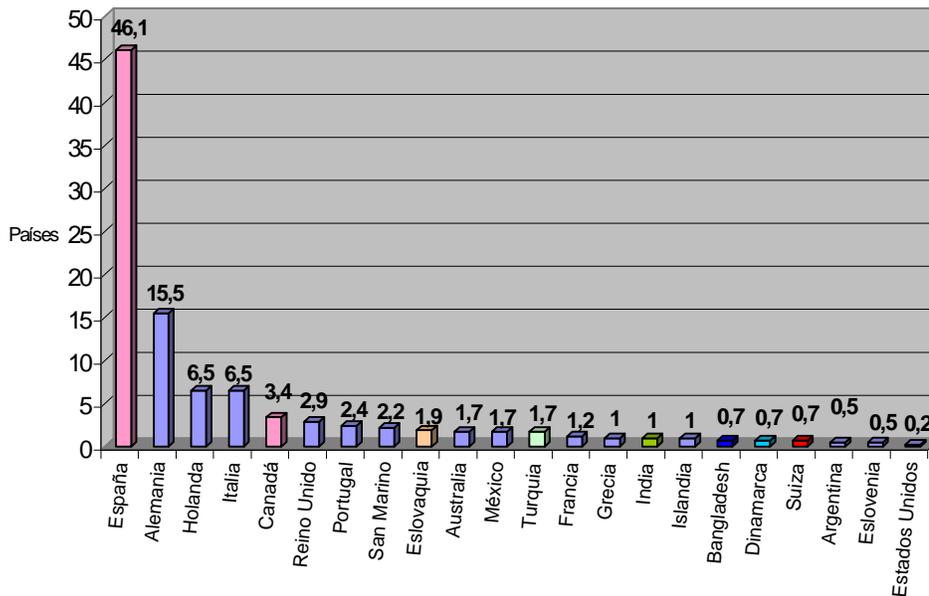


La tabla 2 presenta los países donde se fabrica el producto terminado. España, con un 46.1%, es el país mayoritario, seguido de Alemania (15.5%) y, a mayor distancia, de Italia (6.5%) y Holanda (6.5%). El gráfico 2 muestra un diagrama construido con estos mismos datos.

Tabla 2. País de origen del producto terminados en los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas genéricas denegados por la Agencia Española del Medicamento en el periodo 2000-2002.

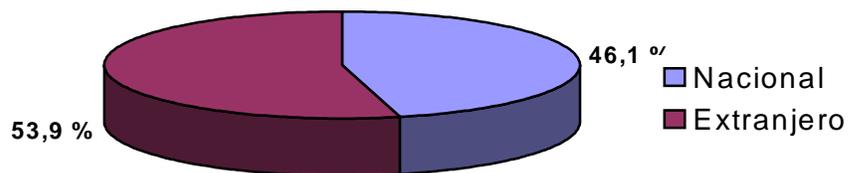
País de origen	Expedientes	Porcentaje de participación
España	126	46,1 %
Alemania	42	15,5 %
Holanda	18	6,5 %
Italia	18	6,5 %
Canadá	9	3,4 %
Reino Unido	8	2,9 %
Portugal	7	2,4 %
San Marino	6	2,2 %
Eslovaquia	5	1,9 %
Australia	5	1,7 %
México	5	1,7 %
Turquia	5	1,7 %
Francia	3	1,2 %
Grecia	3	1,0 %
India	3	1,0 %
Islandia	3	1,0 %
Bangladesh	2	0,7 %
Dinamarca	2	0,7 %
Suiza	2	0,7 %
Argentina	1	0,5 %
Eslovenia	1	0,5 %
Estados Unidos	1	0,2 %
Total	273	100

Gráfico 3. Origen del producto terminado en los expedientes de comercialización de EFG denegados por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)



El gráfico 4 pone de manifiesto un cierto equilibrio en el origen de la producción del producto terminado, que vence a favor de la fabricación extranjera (53,9%), en los expedientes de registro de especialidades genéricas denegados por la Agencia Española del Medicamento durante el período objeto de estudio.

Gráfico 4. Relación entre el producto terminado de origen nacional y el de procedencia extranjera en los expedientes de registro de EFG denegados por Agencia Española del Medicamento (2000-2002)

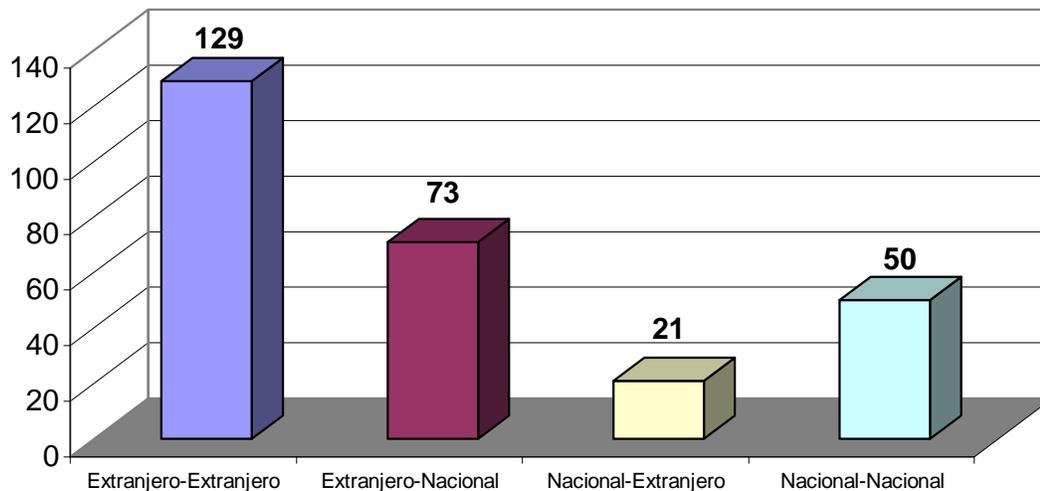


La tabla 3 presenta una ordenación de estos doscientos setenta y tres expedientes de especialidades genéricas, denegados por la Agencia Española del Medicamentos durante el período 2000-2002, en función conjunta del origen tanto de la materia prima como de producto terminado. En la tabla se observa que en la mayoría de las denegaciones tanto el origen de la materia prima como el producto terminado es de origen extranjero. El gráfico 5 muestra estos datos en un diagrama de barras.

Tabla 3. Origen de la materia prima y del producto terminado en los expedientes de registro de EFG denegados por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)

<b>Materia prima / Producto terminado</b>	<b>Expedientes</b>
Extranjero / Extranjero	129
Extranjero / Nacional	73
Nacional / Extranjero <sup>4</sup>	21
Nacional / Nacional	50

Gráfico 5 . Origen conjunto de la sustancia activa y producto terminado en los expedientes de EFG denegados por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)



<sup>4</sup> En estos casos, en los que se exporta la materia prima y el producto final se elabora en un país extranjero, el laboratorio titular del expediente está ubicado fuera de España.

Los datos analizados corresponden a expedientes de especialidades genéricas denegadas por la Agencia Española del Medicamento durante los años 2000-2002, por lo tanto no se pueden extrapolar al total de las especialidades genéricas y no se puede concluir que sean éstos los países a los que la industria farmacéutica española contrate la fabricación de sus materias primas.

En el siguiente capítulo analizamos los datos disponibles sobre el país de origen de la materia prima y el producto acabado en los expedientes de las especialidades genéricas que han obtenido la autorización de comercialización, por parte de la Agencia Española del Medicamento, durante los tres años objeto de estudio (2000-2002).

## 5.2 Origen del fabricante en los expedientes de registro de medicamentos genéricos autorizados por la Agencia Española del Medicamento [2000-2002]

El número de especialidades farmacéuticas genéricas autorizadas, por la Agencia Española del Medicamento, durante los años analizados en este estudio (2000-2002), ha sido de mil diez; disponemos información de novecientos noventa y siete de estos expedientes, sobre ellos hemos realizado el análisis que exponemos en las líneas que siguen.

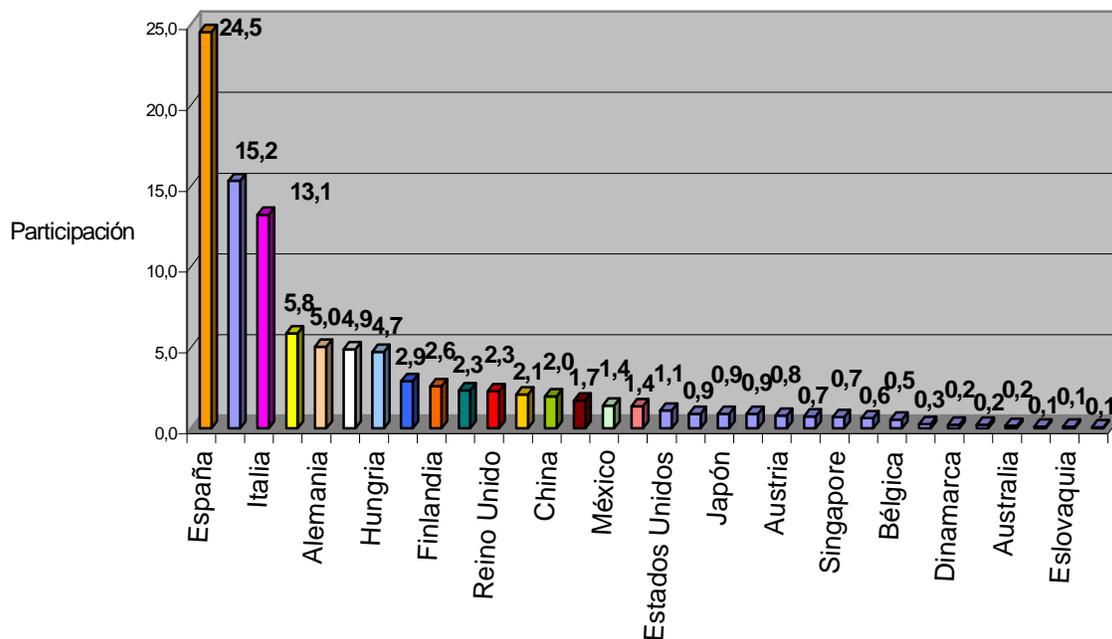
En la tabla 4 -gráfico 6- se relacionan los países de origen de los fabricantes de materia prima; como se puede apreciar, es España, con un 24.5%, el país de origen mayoritario; le siguen India (15.2%), Italia (13.1%) y Holanda (5.8%); ya con un menor volumen figuran Alemania, Israel, Hungría, Corea, Finlandia, Irlanda, Reino Unido, Suiza, China y Francia, con porcentajes que oscilan entre el 5% y el 1.7%. El gráfico 6 refleja estos datos en un diagrama de barras.

Tabla 4. País de origen de la materia prima en los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas genéricas autorizadas por la Agencia Española del Medicamento en el período 2000-2002.

País de origen	Expedientes	Porcentaje de participación
España	243	24,5 %
India	152	15,2 %
Italia	131	13,1 %
Holanda	58	5,8 %
Alemania	50	5,0 %
Israel	49	4,9 %
Hungría	47	4,7 %
Corea	29	2,9 %
Finlandia	26	2,6 %
Irlanda	23	2,3 %
Reino Unido	23	2,3 %
Suiza	21	2,1 %
China	20	2,0 %
Francia	17	1,7 %
México	14	1,4 %
Eslovenia	13	1,4 %
Estados Unidos	11	1,1 %
Argentina	9	0,9 %

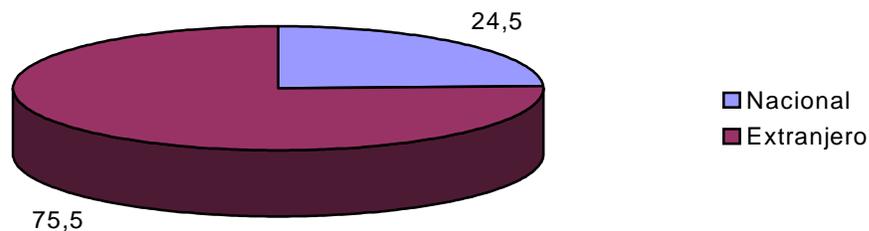
Japón	9	0,9 %
Holanda	9	0,9 %
Austria	8	0,8 %
Suecia	7	0,7 %
Singapore	7	0,7 %
Republica Checa	6	0,6 %
Bélgica	5	0,5 %
Croacia	3	0,3 %
Dinamarca	2	0,2 %
Noruega	2	0,2 %
Australia	2	0,2 %
Canadá	1	0,1 %
Eslovaquia	1	0,1 %
Turquía	1	0,1 %
Total	997	100

Gráfico 6 . Origen de la materia prima en los expedientes de EFG autorizados por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)



El gráfico 7 muestra la clara preponderancia de los fabricantes de materia prima de origen extranjero (75,5%) frente a los de origen nacional (24,5%).

Gráfico 7. Relación entre la materia prima de origen nacional y la de origen extranjero en los expedientes de EFG autorizados por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)

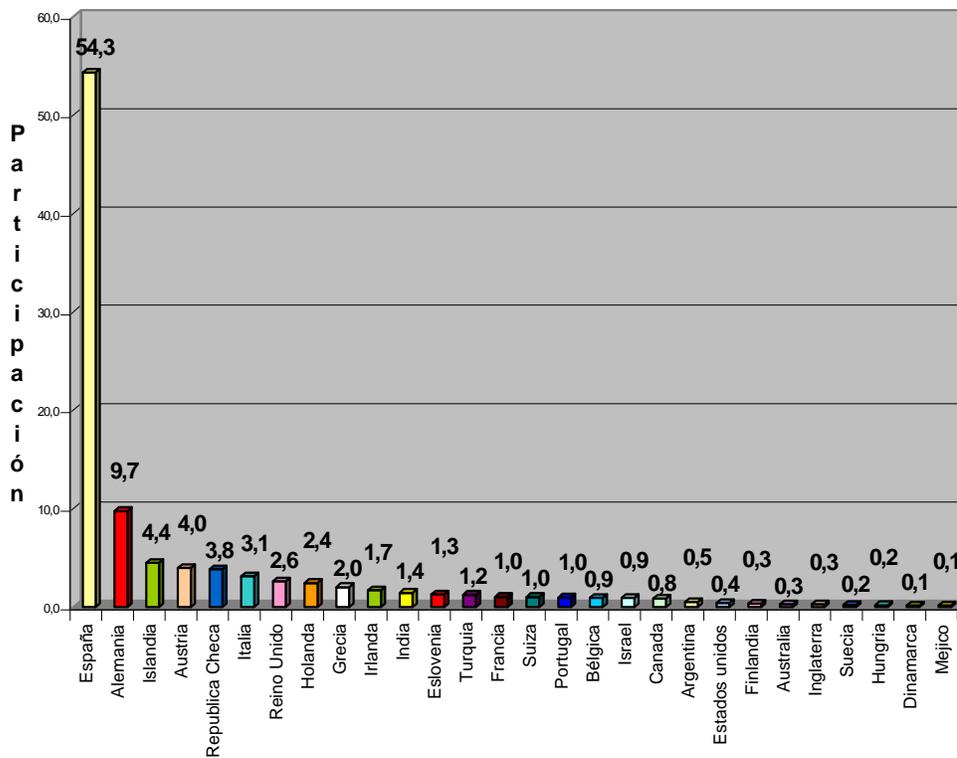


La tabla 5 - gráfico 8- presentan los países donde se fabrica el producto terminado. España, con un 54.3%, es el país mayoritario, seguido de Alemania (9.7%) y, a mayor distancia, de Islandia, Austria, República Checa, Italia, Reino Unido y Holanda. El gráfico 8 muestra un diagrama construido con estos mismos datos.

Tabla 5. País de origen del producto terminado en los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas genéricas autorizadas por la Agencia Española del Medicamento en el periodo 2000-2002.

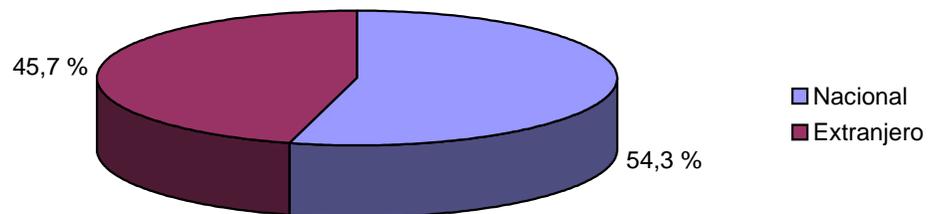
País de origen	Expedientes	Porcentaje de participación
España	542	54,3 %
Alemania	97	9,7 %
Islandia	44	4,4 %
Austria	40	4,0 %
Republica Checa	38	3,8 %
Italia	31	3,1 %
Reino Unido	26	2,6 %
Holanda	24	2,4 %
Grecia	20	2,0 %
Irlanda	17	1,7 %
India	14	1,4 %
Eslovenia	13	1,3 %
Turquía	12	1,2 %
Francia	10	1,0 %
Suiza	10	1,0 %
Portugal	10	1,0 %
Bélgica	9	0,9 %
Israel	9	0,9 %
Canadá	8	0,8 %
Argentina	5	0,5 %
Estados unidos	4	0,4 %
Finlandia	3	0,3 %
Australia	3	0,3 %
Inglaterra	3	0,3 %
Suecia	2	0,2 %
Hungría	2	0,2 %
Dinamarca	1	0,1 %
Méjico	1	0,1 %
Total	997	100

Gráfico 8. Origen del producto terminado en los expedientes de registro de EFG autorizados por la Agencia Española de Medicamentos (2000-2002)



El gráfico 9 muestra un cierto equilibrio en el origen de la producción del producto terminado, favorable a la industria nacional (54.3%) frente a la de fabricación extranjera (45.7%), en los expedientes de registro de especialidades genéricas autorizadas por la Agencia Española del Medicamento durante los años 2000-2002.

Gráfico 9. Relación entre la fabricación de producto terminado de origen nacional y la de origen extranjero en los expedientes de EFG autorizados por la Agencia Española del Medicamento (2000-2002)



### **5.3. Algunas consideraciones generales sobre el origen del fabricante en los expedientes de registro de especialidades genéricas incoados ante la Agencia Española de Medicamentos (2000-2002)**

El análisis efectuado, tanto sobre los expedientes de registro de EFG denegados como los autorizados, pone de manifiesto que si bien la materia prima procede mayoritariamente del extranjero (74% en los denegados, 75.5% en los autorizados), la etapa de fabricación del producto terminado suele realizarse en territorio nacional (53.9% en los denegados, 54.3% en los autorizados).

Las razones por las que industria farmacéutica española de genéricos contrata la fabricación de la materia prima en el extranjero son, sin duda, muy variadas, y dependen de las características propias de la gestión de cada empresa; pero hay factores que conviene señalar, en particular cuando la fabricación se realiza en los denominados “países emergentes” como India, Corea, República Checa, etc.; son entre otros:

- Mano de obra barata pero cualificada: la mayoría de los jefes de equipo y sus técnicos se han formado en los Estados Unidos de América, en no pocos casos mediante estancias post-doctorales.
- Existencia de leyes medioambientales muy “laxas”. Hay que tener en cuenta que la industria químico-farmacéutica produce una gran cantidad de residuos tóxicos. En el “primer mundo” los costes de destrucción de estos residuos repercuten sobre el precio del principio activo; en estos “países emergentes” tal destrucción no está sujeta a gastos.
- Legislación de patentes poco efectiva: en Buena parte de los “países emergentes” no se persigue la infracción de patentes, por lo que los productos se lanzan al mercado casi a la par que el original. Mientras que en el primer mundo no es posible iniciar el desarrollo del proceso de síntesis, en estos países ya no sólo se ha realizado sino que se están amortizando los costes de desarrollo con la venta del producto en un mercado interno. Cuando la patente del producto caduca, el proceso de fabricación ya se ha amortizado y pueden competir con ventaja frente a los países occidentales.

Hay que tener en cuenta que los aspectos que más repercuten en el precio del principio activo son la seguridad e higiene, el coste de destrucción de residuos y la amortización del desarrollo. Los costes operativos tiene cada vez menos importancia.

Anotar, por último, que los estudios clínicos -y los correspondientes ensayos de bioequivalencia-, que podrían llevarse a cabo en hospitales y clínicas nacionales por parte de laboratorios españoles, suelen realizarse fuera de nuestras fronteras, en países como Canadá o Israel, donde está en vigencia la disposición *Bolar*, que permite agilizar los trámites previos al registro de la especialidad genérica.

## 6. UNA REFLEXIÓN FINAL

La sostenibilidad del gasto en medicamentos, en la medida en que es financiado de forma pública, es una de las preocupaciones de la mayoría de los países occidentales.

La causa del progresivo aumento en el consumo de medicamentos hay que buscarla en una serie de nuevas circunstancias que han ido apareciendo y tomando forma durante los últimos años; entre ellas se deben destacar las siguientes: el incremento de población de edad avanzada, que es el grupo con mayor necesidad de medicamentos; el aumento de la capacidad de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tratadas recientemente (enfermedad de Alzheimer, por ejemplo); la aparición de nuevos y mejores fármacos para tratamiento de enfermedades ya conocidas y tratadas (por ejemplo, la terapia antihipertensiva); el desplazamiento de los costes generales hospitalarios hacia el gasto en medicamentos y, en fin, el alto consumismo de la sociedad que genera más demanda de fármacos.

Una modificación introducida, en diciembre de 1996, en la Ley del Medicamento, permitió incluir una definición legal del concepto de especialidad farmacéutica genérica, el modo en que habría de reconocerse y el sistema de dispensación. La reforma permitía al Gobierno optar por una limitación de la financiación pública de los medicamentos mediante la publicación de precios de referencia. Esta modificación legislativa suponía una apuesta por los genéricos.

Para favorecer el uso de los medicamentos genéricos, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo) publicó, a comienzos de febrero de 1997, una circular donde facilitaba a la industria farmacéutica el procedimiento de tramitación de solicitudes de especialidades farmacéuticas genéricas; en ella se establecían unas condiciones completamente nuevas para autorizar una nueva categoría de medicamentos, bajo las siglas EFG (Especialidad Farmacéutica Genérica).

Durante el año 1997 la prensa española se hace especial eco de los debates políticos en torno a las medidas destinadas a solventar los problemas de la financiación pública de la sanidad, sobre todo en lo relativo al gasto en medicamentos. El medicamento genérico se erige como una de las soluciones a este problema.

En noviembre de 1998, el Ministerio de Sanidad y Consumo formulaba sus primeras conclusiones sobre el mercado de genéricos, al que declaraba en rápido avance, máxime si se tenía en cuenta que hacía tan sólo un año que se había iniciado en España la política de genéricos. Y así fue, de autorizarse sólo 43 especialidades genéricas en 1997, se pasaron a disponer en el mercado 166 de estas especialidades a finales de 1998.

Posteriormente, mediante el R.D. 1035/1999 de 18-VI, se reguló el sistema de precios de referencia por el que se rige la financiación con cargo a fondos de la Seguridad Social, o a fondos estatales afectos a la sanidad, de las presentaciones de especialidades farmacéuticas incluidas en los conjuntos homogéneos determinados por el Ministro de Sanidad y Consumo, y que se prescriben y dispensan a través de receta médica oficial. Esta misma norma regula las sustituciones a que vendrá obligado el farmacéutico: establece que cuando el precio de la presentación de la especialidad farmacéutica bioequivalente prescrita supere la cuantía establecida como precio de referencia, y el beneficiario no opte por abonar la diferencia entre el precio de la especialidad farmacéutica prescrita y el de referencia fijado, el farmacéutico deberá sustituirla por una especialidad farmacéutica genérica del mismo conjunto homogéneo cuyo precio no supere el de referencia. Los precios de referencia son una herramienta para potenciar el consumo de genéricos

El 14 de junio de 2000, la Ministra de Sanidad y Consumo, Celia Villalobos Talero, en comparecencia ante el Senado, afirmaba que, en el periodo de un año, el transcurrido entre junio de 1999 y junio de 2000, se había triplicado el consumo de envases de medicamentos genéricos.

Un par de meses después, en agosto del 2000, el Ministerio de Sanidad y Consumo, previo acuerdo de la Comisión delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, aprueba, mediante Orden Ministerial, un primer listado de conjuntos homogéneos y sus correspondientes precios de referencia, que habrían de entrar en vigor en el comienzo de diciembre de ese mismo año.

Los precios de referencia constituyen una medida orientada a racionalizar el gasto público farmacéutico y su implantación, según Sanidad, representa un ahorro para los usuarios.

Desde sus inicios, el fomento del mercado de genéricos fue una medida apoyada por todos los grupos políticos del marco parlamentario, en una apuesta clara por reducir, sensiblemente, la gruesa factura en medicamentos de la sanidad pública. El impulso al mercado de los medicamentos genéricos suponía para el Gobierno un túnel de salida a la inercia marcada por el continuo aumento de este gasto sanitario.

Dependiendo de la extensión del mercado sobre el que se apliquen, y siguiendo unos criterios de equivalencia u otros, los precios de referencia sí son efectivos para contener el gasto a corto plazo, aunque se ha constatado que, a medio plazo, éste recupera su nivel, ya sea porque la prescripción se desplaza a nuevos principios activos más caros, o porque aumenta el consumo de los productos que bajan de precio.

La introducción en España del sistema de precios de referencia ha comportado una modificación importante de los precios, un desplazamiento de la prescripción, mayor o menor según las autonomías, cierto desabastecimiento

en el periodo de transición y una mayor complejidad en la gestión de las oficinas de farmacia.

La aplicación de este método como única medida de control del gasto farmacéutico no es suficiente, y por ello hay que insistir en la necesidad de aplicar medidas integrales que tengan en cuenta tanto al paciente como al prescriptor y al distribuidor, destacando la conveniencia de ahondar en la colaboración entre médicos y farmacéuticos. Las medidas para optimizar este nuevo instrumento de gestión implican, entre otras, la incentivación de la prescripción de genéricos -por su importancia en la reducción de precios-, la prescripción por principio activo y pactar unas condiciones de dispensación de acuerdo con estas prescripciones por DCI.

Los medicamentos requieren una autorización para ser comercializados. La finalidad de la autorización es evitar el uso no controlado de estos productos, que pueden ser nocivos y suponer un riesgo para la salud pública.

Para obtener la autorización de comercialización de un medicamento por parte de la Agencia Española del Medicamento, deben seguirse determinados procedimientos de registro que garantizan la concesión de las autorizaciones tras el cumplimiento de estrictos criterios de calidad, seguridad, eficacia e información.

Entre las obligaciones de la Agencia Española del Medicamento se incluye el informar a los usuarios en general, y a grupos interesados en particular, de las nuevas especialidades farmacéuticas autorizadas; en éstos informes las especialidades se clasifican en dos grandes grupos: especialidades éticas (entre las que se encuentran las especialidades farmacéuticas genéricas y las especialidades con nombre de fantasía) y las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP).

En función de la anterior clasificación, la industria farmacéutica ha presentado, durante el periodo comprendido entre enero 2000 y diciembre 2002, ante el registro de la Agencia Española del Medicamento, 2913 solicitudes de autorización de comercialización.

En el caso de las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP), el número de solicitudes presentadas se ha mantenido prácticamente constante en esos tres años. Lo mismo se puede decir de las especialidades con nombre de fantasía: en el año 2000 se solicitaron 370 autorizaciones, aumentando en el año 2001 a 426 expedientes, para sufrir un descenso en el 2002, donde sólo se presentaron 360 solicitudes de autorización de comercialización. En el caso de los EFG se observa un aumento gradual del año 2000 al año 2001, aumentando la cifra de 405 a 542 solicitudes, para -en el año 2002- pasar a 628 solicitudes, lo que se traduce en un aumento de más de un 50% en dos años. Por lo que se puede concluir que las EFG son las especialidades que más solicita registrar la industria farmacéutica ante la Agencia Española del

Medicamento, ya que representa aproximadamente el 54% del total de especialidades presentadas entre los años 2000-2002.

El Real Decreto 767/1993 consagra, en sus artículos 7 y 11, dos tipos de solicitudes de registro: solicitudes completas y solicitudes abreviadas. Bajo solicitudes abreviadas se encuadran las especialidades farmacéuticas denominadas esencialmente similares, dentro de las cuales se encuentran las genéricas.

De entre los expedientes de especialidades esencialmente similares presentadas a registro ante la Agencia Española del Medicamento, durante el periodo 2000-2002, las EFG suponen un mayoría, con un 80% en el año 2000 y 2001, incrementándose hasta un 92.7% en el año 2002.

Si analizamos el tipo de expediente presentado ante la Agencia Española del Medicamento durante el periodo 2000-2002, podemos concluir está basado en un expediente abreviado en un 66.5% de los casos frente a un 33.5 % de expedientes completos.

El expediente de solicitud de comercialización de las especialidades farmacéuticas, una vez presentado a registro, pasa por varias etapas; sobre él pueden tomarse distintas decisiones: la Agencia Española del Medicamento otorga resolución de denegación, el laboratorio desiste de continuar la tramitación del expediente o la especialidad queda autorizada para su comercialización.

Si tenemos en cuenta únicamente las autorizaciones de comercialización concedidas por la Agencia Española del Medicamento, podremos concluir que, cada año, la industria presenta más expedientes que autorizaciones de comercialización que los que se otorgan; por lo tanto, en la Agencia Española del Medicamento se asiste a un progresivo cúmulo de expedientes pendientes. A fecha de 31 de diciembre de 2002, aún quedaban por resolver 41 expedientes de total de 405 que se solicitaron en el 2000, 195 de las que se presentaron en el 2001 y 537 expedientes de los solicitados en el 2002.

Desde su inicio, la Agencia Española del Medicamento ha otorgado absoluta prioridad a las especialidades farmacéuticas genéricas, impulsando una serie de medidas para favorecer su registro y cumplir con los objetivos de la política farmacéutica del Gobierno de incrementar la presencia en el mercado de estos medicamentos. El punto de partida, sin embargo, consiste en garantizar estrictamente el cumplimiento de todos los requisitos de calidad, seguridad y eficacia que tienen que exigirse a todos los medicamentos aprobados en el momento actual.

Las cautelas y salvaguardas en la garantía de calidad de estos medicamentos son fundamentales para asegurar la confianza de los profesionales sanitarios y de los pacientes. Hay que señalar que la Agencia Española del Medicamento interviene en la evaluación de medicamentos

genéricos a demanda de la industria farmacéutica, que decide su interés por comercializar estos productos, condicionada por la vigencia de las patentes así como por su estrategia de negocio.

Durante el periodo 2000-2002, la Agencia Española del Medicamento ha concedido la autorización de comercialización a 2353 especialidades farmacéuticas.

El mayor número de especialidades farmacéuticas autorizadas por la Agencia Española del Medicamento durante el periodo comprendido entre los años 2000-2002 son las especialidades farmacéuticas no publicitarias con nombre de fantasía, que equivalen al 48% de las especialidades totales autorizadas, seguidas de las especialidades farmacéuticas genéricas, que representan un 43% y, por último, las especialidades publicitarias, que suponen un 9% del total.

Si comparamos las especialidades farmacéuticas no publicitarias con nombre de fantasía registradas durante este trienio con las EFG, observaremos que, en el año 2000, las especialidades de marca superan en un 38% al número de EFG autorizadas en ese mismo año, para prácticamente igualarse en los años siguientes: 435 especialidades con nombre de fantasía autorizadas frente a 428 EFG en el año 2001; y 316 especialidades con nombre de fantasía autorizadas frente a 309 EFG autorizadas, en el año 2002.

Si expresamos el número de especialidades autorizadas en porcentajes, observamos que, en el año 2000, las especialidades con nombre de fantasía fueron, sin lugar a dudas, las que obtuvieron mayor autorizaciones de comercialización, con un 52%, seguida de las EFG con, aproximadamente, un 38% y, por último, las EFP, que apenas representan un 10% del total. En el año 2001 la situación cambio de manera considerable, prácticamente se igualaron los porcentajes de las autorizaciones concedidas a las especialidades éticas con nombre de fantasía y a las especialidades genéricas: 44.5% éticas frente a 45.3% de EFG. Y lo mismo sucedería en el año 2002, frente a un 46.3% de especialidades éticas autorizadas con nombre de fantasía, se autorizaron un 47.4% de especialidades genéricas.

A pesar de que el mayor número de especialidades autorizadas por la Agencia Española del Medicamento durante los años 2000-2002 fueron las especialidades con nombre de fantasía (48%), seguidas de las EFG (43%), el mayor crecimiento desde el año 2000, ha sido experimentado por las EFG.

En el año 1997 (en el cual se empezaron a autorizar las primeras EFG), únicamente se autorizaron 41, para pasar a 113 y 190 en los años sucesivos; en el año 2000 se produce un gran salto, pasando de autorizarse 190 en 1999 a 273 en el siguiente año, para duplicarse, hasta alcanzar las 428, en el año 2001.

Durante el período 2000-2002 se autorizaron 1010 expedientes de EFG, frente a los 276 expedientes denegados; la proporción de especialidades genéricas denegadas, frente a las autorizadas, es de un 27%. No obstante esta conclusión está sesgada, ya que los expedientes, más bien los desarrollos, se venden a otros laboratorios que lo solicitan a continuación de autorizarse, mientras que los desarrollos denegados no se venden una vez que se conoce la resolución de denegación.

Para obtener conclusiones reales hay que tener en cuenta los desarrollos farmacéuticos (tanto de las especialidades autorizadas como de las denegadas), entendiéndose éstos como la manera que tiene un laboratorio de establecer que la forma farmacéutica, composición, proceso de fabricación, el envase y sistema de cierre, la calidad microbiológica y las instrucciones de uso sean apropiadas para la utilización específica en el expediente de solicitud de autorización de comercialización de una especialidad.

Consideraremos que dos especialidades tienen el mismo desarrollo farmacéutico cuando tengan el mismo fabricante de materia prima y producto terminado, en el momento de la solicitud.

De los expedientes correspondientes a las 276 EFG denegadas, se ha podido disponer de información de todos los desarrollos farmacéuticos; sin embargo, analizando las causas de denegación, no se ha encontrado información suficiente para valorar tres especialidades correspondientes a dos principios activos (Nitrendipino y Ketoprofeno), lo que hace una muestra total de 273 expedientes analizados.

Lo mismo sucede con los expedientes de las especialidades genéricas autorizadas, de éstas disponemos información para un total de 997 expedientes –frente a los 1010 autorizados durante el período de nuestro estudio- y son éstos los que hemos utilizado para analizar la situación.

En total hemos analizado 1270 expedientes correspondientes a 104 principios activos.

Realizando la proporción entre los desarrollos farmacéuticos autorizados y los denegados resulta ser del 73 % para los desarrollos autorizados, frente a un 27% de desarrollos denegados. Si no hubiéramos tenido en cuenta los desarrollos farmacéuticos los datos estarían sesgados y por lo tanto se concluiría que se autorizan el 78.5 % de especialidades y no el 73% y se deniega el 21.5% cuando lo real es un 27.5 %.

El estudio que se ha desarrollado en esta memoria ha tenido la intención de determinar cuáles son las razones más frecuentes por las cuales los expedientes de especialidades farmacéuticas genéricas incoados ante la Agencia Española del Medicamento, durante los años 2000 al 2002, han sido denegados.

Se ha pretendido, con ello, servir de referencia futura a la industria farmacéutica, con ánimo de evitar los errores y omisiones más frecuentes en este tipo de registros.

Se ha analizado el contenido de todas las resoluciones de denegación otorgadas a los expedientes de registro de especialidades genéricas durante el periodo 2000-2002; los principales obstáculos detectados para no autorizar la comercialización de medicamentos genéricos son los siguientes:

- En las solicitudes, defectos en la calidad de las materias primas (principios activos y excipientes) o en los requisitos exigibles en su fabricación, que no satisfacen las garantías necesarias para su autorización.
- Presentación de expedientes que no se ajustan a los requerimientos normativos actuales o a las exigencias técnico- científicas.
- En la evaluación, existen unos recursos limitados en la Agencia Española del Medicamento, en un área en la que es necesaria una formación específica.
- Demora por parte de algunas compañías farmacéuticas en proporcionar respuesta a las objeciones formuladas por los comités científicos de la Agencia Española del Medicamento y retrasos en la remisión de los textos finales de la ficha técnica y prospecto, que forman parte de la autorización de comercialización.

Las deficiencias más comunes por las que la Agencia Española del Medicamento deniega los expedientes de las especialidades farmacéuticas genéricas, expresadas en porcentaje, han sido las siguientes: 20% en materia prima, 16.9% en estabilidad y 16.9% en el estudio de bioequivalencia, 13.8% procedimiento administrativo, 12.4 % en producto terminado, 9.3% en la etapa de fabricación de la especialidad, 6.2% en composición y 4.4% en datos administrativos.

De los doscientos setenta y tres expedientes de especialidades farmacéuticas genéricas denegados por la Agencia Española del Medicamento, durante el periodo 2000-2002, sobre los que ha versado el análisis realizado, hemos anotado la procedencia de la materia prima y la del fabricante del producto terminado. Intentamos con ello conocer si la fabricación de los medicamentos genéricos denegados durante ese período es puramente nacional o proviene del extranjero. De dicho análisis se puede concluir lo siguiente:

- ρ La materia prima de los expedientes de especialidades genéricas denegados procede principalmente del extranjero: 74% frente a un 26% que procede de territorio puramente nacional. España, no obstante, con un 26%, es el país de origen mayoritario; le siguen Italia (15.2%) e India (10.9%); ya con un menor volumen figuran

Holanda, Irlanda, República Checa y Alemania, con porcentajes comprendidos entre un 7% y un 5.5%.

- ρ Los fabricantes de producto terminado, en los expedientes de las especialidades genéricas denegados, proceden del extranjero en un valor aproximado de un 53.9% frente al 46.1% que procede de territorio nacional.

España, con un 46.1%, es el país mayoritario, seguido de Alemania (15.5%) y, a mayor distancia, de Italia (6.5%) y Holanda (6.5%).

Hay que tener en cuenta que los datos analizados corresponden a expedientes de especialidades genéricas denegadas por la Agencia Española del Medicamento durante los años 2000-2002, por lo tanto no se pueden extrapolar al total de las especialidades genéricas. De ahí que también se hayan analizado los datos disponibles sobre el país de origen de la materia prima y el producto acabado en los expedientes de las especialidades genéricas que han obtenido la autorización de comercialización, por parte de la Agencia Española del Medicamento, durante los tres años objeto de estudio (2000-2002).

De las especialidades autorizadas disponemos información para un total de 997 expedientes –frente a los 1010 autorizados durante el período de nuestro estudio- y son éstos los que hemos utilizado para analizar la situación. De dicho análisis se puede concluir lo siguiente:

- ρ Los fabricantes de sustancia activa de las especialidades genéricas autorizadas proceden del extranjero en un 75.5% frente al 24.5 % que tiene origen en territorio nacional.

España, con un 24.5%, es el país de origen mayoritario; le siguen India (15.2%), Italia (13.1%) y Holanda (5.8%); ya con un menor volumen figuran Alemania, Israel, Hungría, Corea, Finlandia, Irlanda, Reino Unido, Suiza, China y Francia, con porcentajes que oscilan entre el 5% y el 1.7%.

- ρ Los fabricantes de producto terminado de las especialidades autorizadas proceden mayoritariamente de territorio nacional, con un valor de aproximadamente de un 54.3% frente al 45.7% que procede del extranjero.

Alemania (9.7%) y, en menor medida, Islandia, Austria, República Checa, Italia, Reino Unido y Holanda, son los principales exportadores.

Las razones por las que industria farmacéutica española de genéricos contrata la fabricación de la materia prima en el extranjero son, sin duda, muy variadas, y dependen de las características propias de la gestión de cada empresa; pero hay factores que conviene señalar, en particular cuando la fabricación se realiza en los denominados “países emergentes” como India, Corea, República Checa, etc; son entre otras:

- Mano de obra barata pero cualificada: la mayoría de los jefes de equipo y sus técnicos se han formado en los Estados Unidos de América, en no pocos casos mediante estancias post-doctorales.
- Existencia de leyes medioambientales muy “laxas”. Hay que tener en cuenta que la industria químico-farmacéutica produce una gran cantidad de residuos tóxicos. En el “primer mundo” los costes de destrucción de estos residuos repercuten sobre el precio del principio activo; en estos “países emergentes” tal destrucción no está sujeta a gastos.
- Legislación de patentes poco efectiva: en buena parte de los “países emergentes” no se persigue la infracción de patentes, por lo que los productos se lanzan al mercado casi a la par que el original. Mientras que en el primer mundo no es posible iniciar el desarrollo del proceso de síntesis, en estos países ya no sólo se ha realizado sino que se están amortizando los costes de desarrollo con la venta del producto en un mercado interno. Cuando la patente del producto caduca, el proceso de fabricación ya se ha amortizado y pueden competir con ventaja frente a los países occidentales.

Hay que tener en cuenta que los aspectos que más repercuten en el precio del principio activo son la seguridad e higiene, el coste de destrucción de residuos y la amortización del desarrollo. Los costes operativos tiene cada vez menos importancia.

Anotar, por último, que los estudios clínicos -y los correspondientes ensayos de bioequivalencia-, que podrían llevarse a cabo en hospitales y clínicas nacionales por parte de laboratorios españoles, suelen realizarse fuera de nuestras fronteras, en países como Canadá o Israel, donde está en vigencia la disposición *Bolar*, que permite agilizar los trámites previos al registro de la especialidad genérica.

## CONCLUSIONES

1. La industria farmacéutica ha presentado, durante el periodo comprendido entre enero 2000 a diciembre 2002, ante el registro de la Agencia Española del Medicamento, 2913 solicitudes de autorización de comercialización de especialidades farmacéuticas. En lo que respecta a las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP), el número de solicitudes presentadas se ha mantenido prácticamente constante en esos tres años. En el caso de los EFG se observa un aumento gradual del año 2000 al año 2001, incrementándose de 405 a 542 solicitudes, para -en el año 2002- pasar a 628 solicitudes. Las EFG son las especialidades que más solicita registrar la industria farmacéutica ante la Agencia Española del Medicamento, representan aproximadamente el 54% del total de expedientes presentados entre los años 2000-2002.

2. Los expedientes de registro presentados ante la Agencia Española del Medicamento, durante el periodo 2000-2002, están basado en un expediente abreviado en un 66.5% de los casos frente a un 33.5 % de expedientes completos. De entre los expedientes de abreviados presentados a registro durante este periodo, las EFG suponen una mayoría, con un 80% en el año 2000 y 2001, incrementándose hasta un 92.7% en el año 2002.

3. Durante el periodo 2000-2002, la Agencia Española del Medicamento ha concedido la autorización de comercialización a 2353 especialidades farmacéuticas. El mayor número de ellas corresponde a las especialidades farmacéuticas no publicitarias con nombre de fantasía, que equivalen al 48% de las especialidades totales autorizadas, seguidas de las especialidades farmacéuticas genéricas, que representan un 43% y, por último, las especialidades publicitarias, que suponen un 9% del total.

4. Frente a los 1010 expedientes de comercialización de EFG autorizados durante el período 2000-2002, se denegaron otros 276 expedientes; la proporción de expedientes de especialidades farmacéuticas genéricas denegados es, frente a los autorizados, de un 27%. No obstante esta conclusión está sesgada, ya que los expedientes, más bien los desarrollos, se venden a otros laboratorios que lo solicitan a continuación de autorizarse, mientras que los desarrollos denegados no se venden una vez que se conoce la resolución de denegación.

5. De los 1286 expediciones presentados ante la Agencia Española del Medicamento, en solicitud de registro de EFG, hemos podido analizar 1270 expedientes, correspondientes a 104 principios activos.

6. Las deficiencias más comunes por las que la Agencia Española del Medicamento deniega la comercialización de medicamentos genéricos son los siguientes:

- En las solicitudes, defectos en la calidad de las materias primas (principios activos y excipientes) o en los requisitos exigibles en su fabricación, que no satisfacen las garantías necesarias para su autorización.
- Presentación de expedientes que no se ajustan a los requerimientos normativos actuales o a las exigencias técnico- científicas.
- En la evaluación, existen unos recursos limitados en la Agencia Española del Medicamento, en un área en la que es necesaria una formación específica.
- Demora por parte de algunas compañías farmacéuticas en proporcionar respuesta a las objeciones formuladas por los comités científicos de la Agencia Española del Medicamento y retrasos en la remisión de los textos finales de la ficha técnica y prospecto, que forman parte de la autorización de comercialización.

Expresadas en porcentaje, estas causas suponen: 20% en materia prima, 16.9% en estabilidad y 16.9% en el estudio de bioequivalencia, 13.8% procedimiento administrativo, 12.4 % en producto terminado, 9.3% en la etapa de fabricación de la especialidad, 6.2% en composición y 4.4% en datos administrativos.

7. La materia prima de los expedientes de registro de EFG denegados procede, principalmente, del extranjero; ésta representa un 74% frente a un 26% que tiene origen en territorio nacional: Italia (15.2%) y la India (10.9%) son los principales exportadores, seguidos, ya con un menor volumen, de Holanda, Irlanda, República Checa y Alemania.

8. Los fabricantes de sustancia activa de las especialidades genéricas autorizadas proceden del extranjero en un 75.5% frente al 24.5% que es de origen nacional: India (15.2%), Italia (13.1%) y Holanda (5.8%) son los principales exportadores, seguidos, con un menor volumen, de Alemania, Israel, Hungría, Corea, Finlandia, Irlanda, Reino Unido, Suiza, China y Francia.

9. Los fabricantes de producto terminado de las EFG, en los expedientes denegados, proceden del extranjero; éstos representan, aproximadamente, un 53.9% frente al 46.1% que tienen su origen en territorio nacional: Alemania (15.5%) y, a mayor distancia, Italia (6.5%) y Holanda (6.5%) son los principales exportadores.

10. En el caso de los expedientes de EFG autorizados, los fabricantes de producto terminado proceden mayoritariamente de territorio nacional, en un valor de aproximadamente de un 54.3% frente al 45.7% que tiene origen

extranjero: Alemania (9.7%) y, a mayor distancia, Islandia, Austria, República Checa, Italia, Reino Unido y Holanda, son los principales exportadores.

## Bibliografía

### A. Normas legales y guías de actuación vigentes con anterioridad a diciembre de 2002

#### A.1. Comunidad Europea

- Tratado de 12 de junio de 1985 relativo a la adhesión del Reino de España y de la República Portuguesa a la Comunidad Económica Europea de la Energía Atómica. Instrumento de Ratificación de España de 20 de Septiembre de 1985 (BOE 1-1-1986).
- Reglamento (CEE) 1768/92 del Consejo, de 18 de junio de 1992, relativo a la creación de un certificado complementario de protección para los medicamentos (DOCE 2-VII-1992).
- Reglamento (CEE) 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993 por el que establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos. (DOCE 24-VIII-1993).
- Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DOCE 28-XI-2001).
- *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1991.
- *Guidelines on medicinal products for human use: efficacy*. [The rules governing medicinal products in the European Union Vol. 3C]. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1998.
- *Good manufacturing practices. Medicinal products in the European Union*. [The rules governing medicinal products in the European Union. Vol 4]. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1998.
- *Notice to applicant presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD)*. [The rules governing medicinal products in the European Union Vol. 2B]. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 2001.

- *Note for guidance on Inclusion of antioxidants and antimicrobial preservatives in medicinal products* [CPMP/CVMP/QWP/115/95]. Londres: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit, 1995.
- *Note for guidance on validation of analytical procedure methodology.* [CPMP/ICH/281/95]. Londres: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit, 1995 [adoptada en XII-1996].
- *Note for guidance on impurities: residual solvents (ICH Topic Q 3 C).* [CPMP/QWP/283/95]. Londres: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit, 1995 [adoptada en IX- 1997].
- *Note for guidance on stability testing of new actives substances and medicinal products: maximum shelf-life for sterile products after first opening or following reconstitution* [CPMP/QWP/159/96]. Londres: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit, 1996 [adoptada en I-1998].
- *Note for guidance on stability testing of existing actives substances and related finished products* [CPMP/QWP/556/96]. Londres: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit, 1996.
- *Note for guidance on process validation* [CPMP/QWP/848/96]. Londres: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit, 1996
- *Note for guidance on summary of requirements for active substances in part II of the expedient* [CPMP/QWP/297/97] Londres: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit, 1997 [adoptada I-1998].
- *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence.* [CPMP/EWP/QWP/1401/98]. Londres: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit, 1998 [adoptada XII-1998].
- *Note for guidance on stability testing of new drugs substances and products.* (Revision of CPMP/ICH/380/95) [CPMP/ICH/2736/99]. Londres: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit, 1999 [adoptada XI-2000].

- *Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products* [EMA/410/01] Londres: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit, 2001.

## **A.2. España**

- Ley 11/1986 de 20 de Marzo de 1986, por la que se aprueba la Ley de patentes de invención y modelos de utilidad (BOE 26-III-1986).
- Ley 25/1990 de 20-XII, del medicamento (BOE 22-XII-1990).
- Ley 21/1992 de 16-VII, de industria (BOE 16-VII-1992).
- Ley 30/1992 de 26-XI, de régimen jurídico de las administraciones públicas y del procedimiento administrativo común (BOE 27-XI-1992).
- Ley 13/1996 de 30-XII, de medidas administrativas, fiscales y del orden social (BOE 31-XII-1996).
- Ley 66/1997 de 30-XII, de medidas administrativas, fiscales y del orden social. (BOE 31-XII-1997).
- Ley 55/1999 de 29-XII, de medidas administrativas, fiscales y del orden social (BOE 31-XII-1999).
- Ley 24/2001 de 27-XII, de medidas fiscales, administrativas y del orden social. (BOE 31-XII-2001).
- RD-Ley de 26-VII-1929, sobre propiedad Industrial (Gaceta 11-VI-1929).
- R.D.-Ley 12/1999, de 31-VII, de medidas urgentes para la contención del gasto farmacéutico en el Sistema Nacional de Salud (BOE 16-VIII-1999).
- R.D.-Ley 5/2000, de 23-VI, de medidas urgentes de contención del gasto farmacéutico público y de racionalización del uso de los medicamentos (BOE 24-VI-2000).
- R.D. 271/1990 del 23-II, sobre la reorganización de la intervención de precios de especialidades farmacéuticas de uso humano (BOE 2-III-1990).
- R.D. 767/1993 de 21-V, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 2-VII-1993).
- R.D. 441/1994 de 11-III, por el que se aprueba el reglamento de adecuación a la Ley 39/1992 de 26-XI, de régimen jurídico de las administraciones públicas y del procedimiento administrativo común de los procedimientos relativos a la concesión, mantenimiento y modificación de la propiedad industrial (BOE 8-IV-1994)

- R.D. 2000/1995 de 7-XII, por el que se modifica el R.D. 767/1993 de 21-V, mediante el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 12-I-1996).
- R.D. 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento (BOE 31-III-1999).
- R.D.1035/1999 de 18-VI, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargos a fondos de la seguridad social o a fondos estatales afectos a la Sanidad (BOE 29-VI-1999).
- R.O. de 30-IV-1930, por la que se dispone la publicación del texto refundido y revisado sobre el Estatuto de la Propiedad Industrial de 1929 (Gaceta Oficial 7-V-1930).
- O.M. 28-V-1986, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la cual se determinan aquellos medicamentos prescritos que no pueden ser sustituidos en la dispensación (BOE 5-VI-1986).
- O.M. 17-XII-1990, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se establecen determinados parámetros para la aplicación del R.D. 271/1990 (BOE 18-XII-1990).
- O.M. 3-III-2000 por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, mediante el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 17-III-2000).
- O.M. 13-VII-2000, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan los conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los precios de referencia (BOE 25-VII-2000 - rect. BOE 8-VIII-2000).
- O.M. de 27-XII-2001, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban y revisan sus correspondientes precios de referencia (BOE 29-XII-2001).
- O.M./SCO/211/2002 de 24-I, por la que se modifican los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban y revisan sus correspondientes precios de referencia (BOE 7-II-2002).
- O.M./SCO/3215/2002 de 4-XII, por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia (BOE 18-XII-2002).

- Circular 3/1997 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se establece el procedimiento de tramitación de solicitudes de Especialidades Farmacéuticas Genéricas (BOE 6-II-1997).
- Circular 24/97 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se determina la inclusión de las siglas EFG y los requisitos exigidos para obtener la condición de Especialidad Farmacéutica Genérica (BOE 6-X-1997).

## B. Bibliografía secundaria

- Alba Romero, S., C. Comas-Mata Mira & T. Olay Lorenzo. 1997. *Conocimiento práctico del genérico (regulación, tecnología y calidad)*. Madrid: CEDEF [Centro de Estudios de Derecho Europeo Farmacéutico].
- ASEDE, Consulting de Derecho Sanitario. 2001. *La situación actual y futura de los genéricos en España y su impacto social, económico y sanitario*. Madrid: Fundación Pro-pacientes Cristina.
- Banahan, B.F. 1998. Generic substitution of NTI drugs: issues for formulary Committee consideration. *Formulary*, 33:1082-1096.
- Banahan B.F. & E.M. Kolassa. 1997. A physician survey on generic drugs and substitution of critical dose medications. *Archives of International Medicine* 157: 2080-2088.
- Bernard Krief Consultores. [Gabinete de Estudios Sociológicos]. 2001. *El papel del farmacéutico en la prescripción y dispensación de genéricos en España: Libro Blanco*. Madrid: Ratiopharm.
- Bower A.D. & G.L. Burkett. 1987. Family physicians and generic drugs: a study of recognition, information sources, prescribing attitudes, and practices. *Journal of Family Practice*, 24: 612-616.
- Calvo Alcántara, M.J. & A. Iñesta García. 1999. Impacto de una estrategia de intervención en la prescripción de genéricos en un área de atención primaria. *Atención Primaria*, 23: 419-424.
- Cantero Sánchez, J. 1998. Los derechos de propiedad industrial: su valor económico. *Revista del Instituto de Estudios Económicos*, (1997-1): 253-306.

- Carrasco Pradas, D.A. 1998. Reflexiones sobre la adecuación de la ley de patentes al nuevo marco jurídico constitucional. *Revista del Instituto de Estudios Económicos*, (1997-1): 123-141.
- Conde, I. 1985. *El medicamento genérico en el mundo occidental*. Barcelona: CEFI [Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación].
- Conde, M.D. 1998. La propiedad intelectual en la empresa. *Revista del Instituto de Estudios Económicos*, (1997-1): 1-9.
- Díez Rodrigálvez, M.V. [coord.] 1999. *Genéricos: claves para su conocimiento y comprensión*. Madrid: Edimsa.
- Díez Rodrigálvez, M.V. [coord.] 1999. *Medicamentos Genéricos*. Madrid: Editores Médicos.
- Evers, P. [J.L. Masanet, trad.]. 1997. *El mercado europeo de medicamentos genéricos*. Madrid: Recoletos.
- Fernández Oliver, C. 1998. Importancia tecnológica y empresarial de las patentes: requisitos y trámites esenciales para la patentabilidad de las invenciones. *Revista del Instituto de Estudios Económicos*, (1997-1): 143-166.
- Gancedo Nieto, T. 1998. La protección internacional de las invenciones: el Tratado PCT. *Revista del Instituto de Estudios Económicos*, (1997-1): 233-252.
- González-Bueno Catalán de Ocón, C. 1998. El papel de las patentes en la economía española actual. *Revista del Instituto de Estudios Económicos*, (1997-1): 10-26.
- Huarte Larrañaga, J. 2000. La autorización de comercialización de medicamentos genéricos y la excepción de uso experimental: análisis de derecho comparado y de la resolución de la OMC de 17 de mayo de 2000. *Gaceta Jurídica de la Unión Europea y de la Competencia*, 208: 63-75.
- IFPMA [International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association]. 1997. *The role of generics issues handbook*. Ginebra: IFPMA.
- Iñesta García, A. 2000. Genéricos y precios de referencia, rango de precios y fuentes de información. *Ars Farmacéutica* 41(4): 365-378.
- Jackson, A.J. [ed.]. 1994. *Generics and bioequivalence*. Boca Raton: CRC Press.

- James, B.G. 1981. *The market of generic drugs: a guide to counter strategies for the technology intensive pharmaceutical companies*. Londres: Associated Business Pres.
- Lobo, F. 1996. *La creación de un mercado de medicamentos genéricos en España*. Madrid: FEDEA [Fundación de Estudios de Economía Aplicada].
- Martínez González, A. 1998. I+D y patentes: su importancia en un mercado globalizado. *Revista del Instituto de Estudios Económicos*, (1997-1): 27-66.
- Marzo, C-1999. Medicamentos Genéricos: Regulación de las EFG. En *Medicamentos Genéricos*:15-18. Ribens Editorial 1999. Barcelona.
- Mehl B. & J. Santell. 2001. Projecting future drug expenditures 2001. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 58:125-133.
- Moreno González, A. et als. 2000. *Genéricos: 100 preguntas más frecuentes*. Madrid: Edimsa.
- Morrel, J. 1995. Productos genéricos farmacéuticos y productos repetitivos: presente y futuro. *Estudios CEFI* (1995): 7-11.
- Morton, F.S. 1997. *Entry decision in the generic pharmaceutical industry*. Cambridge (MA): National Bureau of Economic Research.
- Murphy, J.E. 1999. Generic substitution and optimal patient care. *Archives of International Medicine*, 159: 429-433.
- Oquiñena Marco, L. 1996. *Medicamentos genéricos y oficina de farmacia*. Barcelona: Acofarma.
- Penny, J.M. & R. Young. 1996. Are generic defence strategies worth the effort? *Scrip Magazine*, 47: 28-32.
- Ragett, T. 1994. *Generic pharmaceuticals: implications for the global pharmaceutical industry*. Londres: Financial Times Business Information.
- Reol Tejada, J.M. 1997. El modelo de prescripción/dispensación, afectado por los genéricos. *Indufarma* (1997): 26-27.
- Reol Tejada, J.M. [ed.]. 1997. *Los medicamentos genéricos: aspectos sanitarios, técnicos, legales y económicos*. Madrid: Fundación Casares Gil.
- Rodríguez Tapia, J.M. & I.A. Pérez Macías. 1999. Aspectos jurídicos-privados sobre la fabricación y comercialización de medicamentos genéricos. En: *Derecho de la sanidad y los medicamentos, seis estudios*: 65-113. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo

- Rodríguez M. & J.P. Bigorra – 1999. *Medicamentos Genéricos: productos genéricos en España*. En: A.Salgado.Medicamentos Genéricos: 53-56. Ribens Editorial 1999. Barcelona.
- Salgado, A. [ed.]. 1999. *Medicamentos genéricos: realidad y sospecha*. Barcelona: Ribens.
- Segura, P. 1996. Patentes y Medicamentos Genéricos en España. *Comunicaciones IDEI [Instituto de Derecho y Ética Industrial]*, 76: 10-20.
- Segura P. 1997. The peculiar patent and generic situation in Spain. *Scrip Magazine*, 58:23-28.
- Senn, S. 1998. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. *The Lancet*, 352 (9122): 85-86.
- Suñé i Negre, J.M. 2000. *El medicament generic o la importància de la tecnologia farmacèutica* [Discurso de ingreso]. Barcelona: Reial Acadèmicade Farmacia de Catalunya.
- Tabache, M.H. & M.M. Kochen. 1996. What happens to long-term medication when general practice patients are referred to hospital? *European Journal of Clinical Pharmacology*, 50:253-255.
- Vallès I Callol, J.A. 1999. Induced prescription in Barcelona's Primary Health Care Study Group. Induced prescription in primary healthcare. *European Journal of General Practice*, 5: 49-53.
- Vázquez Candame, R. & A. González Romero. 1998. El nuevo modelo de crecimiento y sus implicaciones en la política industrial. *Revista del Instituto de Estudios Económicos*, (1997-1): 67-114.
- Velasco Nieto, C.E. 1998. Sector químico-farmacéutico y la innovación. *Revista del Instituto de Estudios Económicos*, (1997-1): 219-232.
- Vernengo, M.1993. *Elementos técnicos de una política de medicamentos genéricos: programa de medicamentos esenciales y tecnológicos para la atención de la salud, división de sistemas y servicios de salud*. Organización Panamericana de la Salud.

### C. Páginas www

- [www.egagenerics.com](http://www.egagenerics.com)

- [www.msc/agemed.es](http://www.msc/agemed.es)
- [www.pheur.org](http://www.pheur.org).
- <http://pharmacos.eudra.org>