

A. Argumosa Gutiérrez¹
J. L. Herranz Fernández²

Normativa sobre fármacos genéricos en Europa y en Estados Unidos

¹ Atención Primaria
Cantabria
² Servicio de Neuropediatría
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Universidad de Cantabria
Santander (Cantabria)

INTRODUCCIÓN

Una de las prioridades de la política sanitaria es la moderación del gasto farmacéutico, ya que se considera que su reducción permitiría dedicar mayores recursos a otras prioridades asistenciales y de prevención. En este sentido, la actual Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Ley 29/2006, de 26 de julio)¹ tiene entre sus objetivos garantizar la sostenibilidad financiera del Sistema Nacional de Salud (SNS). Para ello incorpora las siguientes medidas: fomento de los medicamentos genéricos, nuevo sistema de precios de referencia, evaluación de las tecnologías sanitarias, financiación selectiva de medicamentos y productos sanitarios, potenciación de la prescripción por principio activo y de la formación de los profesionales sanitarios en el uso racional del medicamento.

La prescripción de medicamentos genéricos, además de contribuir a la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario, mantiene aquellos principios activos que han demostrado su eficacia y seguridad durante un largo período de tiempo. Por este motivo, la Ley 29/2006 prevé potenciar el uso de estos medicamentos para que adquieran un peso relevante en el SNS.

Los países pertenecientes a la Unión Europea (UE) han desarrollado, a través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), una homogeneización en materia de autorización de medicamentos y exclusividad de los datos, ordenado en la Directiva 2004/27 y el Reglamento 726/2004, normativas que

recoge la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios y el Real Decreto 1345/2007.

LEGISLACIÓN EUROPEA EN MATERIA DE GENÉRICOS

En la UE el registro de medicamentos de uso humano se rige por la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, «que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano»², y por el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 «por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea del Medicamento»³.

Esta nueva legislación, publicada el 30 de abril de 2004 en el Diario Oficial de la UE, introduce nuevos aspectos en la normativa del registro de medicamentos genéricos.

Se desarrolla por primera vez en la legislación comunitaria la definición de medicamento genérico, que es asumida literalmente por la legislación sanitaria española. También define por primera vez el medicamento de referencia: «todo medicamento autorizado con arreglo al artículo 6, de conformidad con el artículo 8», es decir, un medicamento autorizado por la autoridad competente de un estado miembro o de acuerdo a lo dispuesto en el Reglamento 726/2004, previa presentación de una solicitud. Además, la directiva adopta toda una serie de disposiciones para el medicamento de referencia que mejoran sustancialmente las posibilidades de llegada al mercado de los medicamentos genéricos: se abandona la obligación de que el medicamento de referencia deba estar comercializado en el estado miembro en el

Correspondencia:
José Luis Herranz
Servicio de Neuropediatría
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Av. Valdecilla, s/n
39008 Santander (Cantabria)
Correo electrónico: pedhfj@humv.es

que se pretende comercializar el medicamento genérico y se fija un único período de protección administrativa de los datos relativos al medicamento de referencia de 8 años (aunque los medicamentos genéricos autorizados no podrán comercializarse hasta transcurridos los 10 años desde la fecha de autorización inicial del medicamento de referencia). Por el contrario, para favorecer la búsqueda de nuevas indicaciones terapéuticas que presenten un beneficio clínico importante y supongan una mejora del bienestar y la calidad de vida del paciente, la nueva normativa ofrece a la compañía farmacéutica del medicamento innovador un beneficio de hasta un máximo de 1 año suplementario a los 10 años de protección de datos (es decir, en total 11 años de protección) en el caso de las nuevas indicaciones autorizadas durante los primeros 8 años desde la fecha de autorización inicial.

La denominada «disposición Bolar» introduce la posibilidad de que una compañía farmacéutica realice el desarrollo, las pruebas y la experimentación necesarios para conseguir el registro de un medicamento genérico antes de que finalice el período de protección de la patente del medicamento innovador, sin violar por ello la reglamentación relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial. Esta disposición, que no estaba contemplada en la anterior redacción de la Directiva 2001/83/CE, permite que los medicamentos genéricos puedan estar a disposición de los pacientes inmediatamente después del vencimiento de la patente y del período de protección de datos del medicamento innovador, además de evitar que una gran parte de las pruebas requeridas se efectúen en terceros países en lugar de en la UE.

La Directiva 2004/27/CE crea un procedimiento legal para la armonización de fichas técnicas de los medicamentos autorizados desde hace más de 10 años y establece que para autorizaciones conforme al artículo 10 no es necesario que se incluyan las partes de la ficha técnica del medicamento de referencia que se refieren a indicaciones o formas de dosificación que estuvieran todavía cubiertas por el derecho sobre patentes en el momento en que el medicamento genérico vaya a ser comercializado.

NORMATIVA ESPAÑOLA RELACIONADA CON LOS GENÉRICOS

El concepto de genérico se introdujo por primera vez legalmente en España mediante la modificación de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, por la Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social⁴.

El 7 de noviembre de 2007 se publicó el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente⁵. Este Real Decreto funde en un único texto toda la legislación sobre autorización de medicamentos de fabricación industrial, hasta ahora dispersa en una decena de normas. Al mismo tiempo desarrolla la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios y traspone las nuevas directivas comunitarias en todo lo que se refiere a autorización de medicamentos, armonizándose el concepto de genérico en toda la UE.

En el artículo 7 del Real Decreto 1345/2007 se determinan los requisitos específicos de la autorización de medicamentos genéricos:

«Respecto a los medicamentos genéricos definidos en el artículo 2.35, las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia, en cuyo caso el solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar la seguridad y/o eficacia de la diversidad de sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.»

La mayor modificación que introduce en relación a la anterior normativa es que las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo. Por otro lado desaparece el concepto de especialidad farmacéutica y por tanto el de especialidad farmacéutica genérica, que pasa a ser medicamento genérico, no así el uso de las siglas EFG, aunque ahora se corresponden con equivalente farmacéutico genérico.

También se incorporan los criterios europeos de exclusividad de datos definidos en la cláusula Bolar, modificándose la Ley de Patentes:

«Sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos si puede demostrar que el medicamento es ge-

nérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo a la presente disposición desde hace 8 años como mínimo por un estado miembro o en la UE por procedimiento centralizado. A estos efectos se entiende por medicamento de referencia aquel autorizado en base a un expediente completo.»

«Los medicamentos genéricos de un medicamento de referencia, autorizado con arreglo a la presente disposición, no se comercializarán hasta transcurridos 10 años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia.»

«Este período de 10 años se ampliará hasta un máximo de 11 años si durante los primeros 8 años del período de 10 años el titular de la autorización de comercialización del medicamento de referencia obtiene una autorización para una o varias indicaciones terapéuticas nuevas y durante la evaluación científica previa a su autorización, se establece que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes.»

La denominación de los genéricos continúa igual: «Los medicamentos genéricos deberán designarse con la denominación oficial española del principio activo y, en su defecto, con la denominación común usual o científica de dicha sustancia, acompañada, en su caso, del nombre o marca del titular o fabricante; asimismo, podrán denominarse con una marca siempre que no pueda confundirse con una denominación oficial española o una denominación común internacional ni inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento. Los medicamentos genéricos se identificarán por llevar a continuación de su nombre las siglas EFG.»

Con la nueva normativa el medicamento de investigación original que sirve de referencia para el genérico no necesariamente tiene que estar autorizado en España: «Cuando el medicamento de referencia no esté autorizado en España el solicitante deberá indicar en la solicitud el nombre del Estado miembro en que esté o haya sido autorizado y la fecha de autorización. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios solicitará a la autoridad competente del otro estado miembro una confirmación, en el plazo de un mes, de que el medicamento de referencia está o ha sido autorizado, junto con la composición completa del medicamento de referencia y, en caso necesario, cualquier otra documentación que considere pertinente.»

El perfil de eficacia y seguridad tiene que estar bien establecido y acreditado por su continuado uso clínico. En general esta condición se entenderá hasta haber transcu-

rrido 10 años desde que fuera autorizado en algún país de la UE.

La seguridad y eficacia de los genéricos se demostrará mediante ensayos de bioequivalencia que deben seguir la normativa europea⁶ y la legislación vigente en España sobre ensayos clínicos⁷.

Para la realización de un ensayo de bioequivalencia en España se deberá contar con la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y del informe previo favorable del correspondiente comité ético acreditado.

Los estudios de bioequivalencia son estudios de biodisponibilidad comparativos de dos formulaciones farmacéuticas, generalmente con diseño cruzado, doble ciego y aleatorizado, en los que se suelen medir los siguientes parámetros: concentración máxima que alcanza el principio activo en el lugar de acción ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo en que se alcanza la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática en el tiempo, que cuantifica la cantidad total de principio activo absorbido.

Se consideran bioequivalentes por la directriz europea aquellos medicamentos en los que, con un intervalo de confianza del 90%, la razón entre las medias de los parámetros investigados esté dentro de un límite de $\pm 20\%$ para el parámetro principal AUC y para la $C_{m\acute{a}x}$.

Por último, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos adscrita a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo establece el precio industrial máximo para las especialidades farmacéuticas financiadas y dispensadas en España⁸. Las instituciones europeas no tienen competencias para determinar un único precio para los medicamentos; los gobiernos nacionales mantienen su potestad de hacerlo.

Capacidad de sustitución por parte del farmacéutico

La Ley del Medicamento 29/2006, de 26 de julio, prevé la posible sustitución por parte del farmacéutico de una prescripción realizada por el médico cuando así lo imponga determinada normativa legal, como el Real Decreto de Precios de Referencia 1338/2006⁹ o por causa legítima cuando en la oficina de farmacia no se disponga de la especialidad farmacéutica.

En relación con el primer motivo de sustitución, el artículo 93 de la Ley 96/2006 dice:

«Cuando se prescriba un medicamento que forme parte de un conjunto y que tenga un precio superior al de referencia el farmacéutico deberá sustituirlo por el de menor precio e idéntica composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, forma farmacéutica, vía de administración, dosificación y presentación que el medicamento prescrito, y en caso de igualdad de precio, por el medicamento genérico.»

«Cuando la prescripción se efectúe por principio activo sometido a precio de referencia, el farmacéutico dispensará el medicamento de menor precio, y en caso de igualdad de precio, un genérico.»

Artículo 86 de la Ley 96/2006:

«Sustitución por el farmacéutico. Con carácter excepcional, cuando por causa de desabastecimiento no se disponga en la oficina de farmacia del medicamento prescrito o concurren razones de urgente necesidad en su dispensación, el farmacéutico podrá sustituirlo por el de menor precio. En todo caso deberá tener igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación. El farmacéutico informará en todo caso al paciente sobre la sustitución y se asegurará de que conozca el tratamiento prescrito por el médico. En estos casos el farmacéutico anotará en el lugar correspondiente de la receta el medicamento de la misma composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación que dispense, la fecha, su firma y su rúbrica.»

«Quedarán exceptuados de esta posibilidad de sustitución aquellos medicamentos que por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico determine el Ministerio de Sanidad y Consumo.»

En relación con este último punto, la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre¹⁰, establece qué medicamentos quedan excluidos de la posible sustitución por parte del farmacéutico:

«... No podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos:

- Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas y medicamentos biotecnológicos).
- Los medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico incluidos en el anexo I (acenocumarol, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, metildigoxina, fenitoína, litio, teofilina, warfarina y levotiroxina), excepto cuando se administren por vía intravenosa.

- Los medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad y que se relacionan en el anexo II (derivados de vitamina A [isotretinoína, acitretina] de administración sistémica, ácido acetohidroámico, talidomida, clozapina, pergolida, cabergolina, vigabatrina y sertindol).
- Los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria.»

NORMATIVA AMERICANA

Antes de que se aprobase la ley Hatch-Waxman en 1984, los productores de genéricos tenían que repetir las pruebas de seguridad y eficacia que había hecho la compañía innovadora. La ley permitió que los productores de genéricos utilizaran e hicieran referencia a la investigación existente cuando presentaran una solicitud a la Food and Drug Administration (FDA) para producir un genérico y obligaba a la compañía innovadora a compartir la información sobre las investigaciones que se habían hecho con los productores de genéricos antes de que expirase la patente para que la compañía de genéricos pudiera probar su propia producción.

En Estados Unidos la Oficina de Fármacos Genéricos del CDER (*Office of Generic Drugs*, OGD) perteneciente al Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER por sus siglas en inglés) es el organismo encargado de garantizar que los medicamentos genéricos sean seguros, eficaces y bioequivalentes con el producto de referencia.

La FDA asume la equivalencia terapéutica cuando dos preparados son equivalentes farmacéuticos, tienen el mismo efecto terapéutico, son bioequivalentes y han sido fabricados cumpliendo sus normas vigentes de buena práctica de fabricación.

Los estudios de bioequivalencia realizados para la aprobación de las copias genéricas son similares a los requeridos en Europa y se basan en los mismos parámetros farmacocinéticos: $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ y AUC¹¹. Asimismo se consideran bioequivalentes aquellos medicamentos en los que con un intervalo de confianza del 90% la razón entre las medias de los parámetros investigados está dentro del límite 80-125% para el parámetro principal AUC y para la $C_{m\acute{a}x}$.

En 1980 se inició la publicación periódica del catálogo informativo *Approved Drug Products with Therapeutic*

Equivalence Evaluations, también conocido como Orange Book¹². En este documento anual que se actualiza mensualmente se enumeran los medicamentos que con un mismo principio activo están registrados por diferentes laboratorios y se los clasifica en dos grandes categorías de equivalencia terapéutica (A y B) y en subdivisiones temáticas que se detallan a continuación.

Categoría A

No se conocen o sospechan problemas de equivalencia y, por tanto, también se pueden considerar equivalentes desde el punto de vista terapéutico, pudiendo ser intercambiados en prescripciones que así lo permitan. Se agrupan en:

- AA. Comprimidos, cápsulas y líquidos orales; formas convencionales.
- AN. Sólidos y polvos para aerosoles.
- AO. Soluciones inyectables oleosas.
- AP. Soluciones inyectables acuosas.
- AT. Productos tópicos.
- AB. Medicamentos con problemas inherentes documentados, históricos, actuales o sospechados, de bioequivalencia que se ha demostrado que han sido resueltos adecuadamente mediante pruebas *in vitro* o *in vivo*.

Categoría B

Con evidencia insuficiente de bioequivalencia (generalmente debida a las formas de dosificación más que al principio activo). Aunque la FDA aprueba estas presentaciones «B», el farmacéutico no debe sustituir el producto de marca por su genérico correspondiente sin la autorización del médico. En esta categoría se agrupan:

- BC. Comprimidos, cápsulas o inyectables de liberación controlada.
- BE. Formas con recubrimiento.
- BN. Aerosoles de dosis definida.
- BT. Productos tópicos con objeciones propias a su bioequivalencia.
- BX. Datos insuficientes: productos asumidos como no equivalentes hasta disponer de información adecuada.
- BD. Ingredientes activos con problemas documentados de bioequivalencia.

- BP. Productos con problemas potenciales de bioequivalencia.
- BR. Supositorios y enemas de uso sistémico.
- BS. Productos con deficiencias intrínsecas.

Esta publicación americana sólo tiene valor orientativo para el mercado español. Las formulaciones aludidas no son las mismas que las registradas aquí, y en el caso de que lo fuesen también habría que estudiar la bioequivalencia entre ellas por el hecho de estar fabricadas en diferentes lugares. Además, la clasificación de un medicamento en una categoría u otra suele venir determinada por la forma farmacéutica o por el principio activo, pero también puede derivar de la situación legal particular de este preparado en Estados Unidos, por ejemplo, la vía de registro utilizada, la antigüedad de la documentación, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE 178, 27/07/2006).
2. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 (DOUE del 30 de abril), que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano.
3. Reglamento (CE) núm. 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 (DOUE del 30 de abril), por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea del Medicamento.
4. Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social. Modificación de la Ley 25/1990 de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE 315, 31/12/1996).
5. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE núm. 267, de 7 de noviembre [RCL 2007, 2011]).
6. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note For Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Efficacy Working Party, EMEA, 1998.
7. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (BOE 33, 7/2/2004).
8. Real Decreto 271/1990, de 23 de febrero, de reorganización de la intervención de los precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano. (BOE 53, 02/03/1990).
9. Real Decreto 1338/2006, de 21 de noviembre, por el que se desarrollan determinados aspectos del artículo 93 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medi-

camentos y productos sanitarios en el marco del sistema de precios de referencia. (BOE núm. 279, de 22 de noviembre [RCL 2006, 2092]).

10. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
11. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations. March 2003. Disponible en: www.fda.gov/cder/guidance/index.htm.
12. The US Food and Drug Administration web site. Electronic Orange Book. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>.