



Registro de medicamentos genéricos de uso humano:

Estudio jurídico comparado entre Europa y Estados Unidos

Elisabet Montpart Costa

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



FACULTAT DE FARMÀCIA
Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica

TESI DOCTORAL

**REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS
DE USO HUMANO:**

**ESTUDIO JURÍDICO COMPARADO
ENTRE EUROPA Y ESTADOS UNIDOS**

**ELISABET MONTPART COSTA
2015**

FACULTAT DE FARMÀCIA
Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica
Programa de Recerca, Desenvolupament i Control de Medicaments

TESI DOCTORAL

**REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS
DE USO HUMANO:**

**ESTUDIO JURÍDICO COMPARADO
ENTRE EUROPA Y ESTADOS UNIDOS**

Memòria presentada per Elisabet Montpart Costa per optar al títol de doctora
per la universitat de Barcelona

Directora de la Tesi

Tutora de la Tesi

Prof. Dra. María Pilar Martín Barea

Prof. Dra. María José García Celma

Doctoranda

Elisabet Montpart Costa

**ELISABET MONTPART COSTA
2015**

AGRAIMENTS

El meu més especial agraïment al meu marit Marc per ser el suport incondicional que ha estat en tot aquest llarg viatge i per ser la persona que creu en mi i que m'ajuda a creure en mi en totes les meves il·lusions i propòsits.

Als meus fills, Roger i Aina, els agraeixo la infinita paciència i comprensió que m'han demostrat en tot moment, i també per transmetre'm la il·lusió que senten perquè arribi a culminar aquest projecte. A ells, que sàpiguen que l'esforç té una recompensa personal immensa.

A la meva estimadíssima iaia, que sé que sent una gran admiració per mi i veu reflectida en mi i en aquest esforç la persona que ella és, i que a la seva avançada edat em va prometre acompanyar-me almenys fins al dia de la lectura de la tesi.

A la meva Directora de tesis, però sobretot gran amiga, la Dra Pilar Martín perquè ha estat la conductora que m'ha portat fins aquí i m'ha fet créixer professional i personalment i estimar el món de la docència.

A la meva gran amiga, Magda Ascaso, que ha jugat un paper protagonista, essent l'ànim i el consell que he necessitat per arribar fins aquí.

Gràcies, mil gràcies.

Aquesta tesi doctoral té referenciats els següents articles d'interés publicats:

- ✓ *EU Pharmaceutical Legislation will Allow Generics to Reach the Market Faster*
Regulatory Affairs Journal Pharma, March 2005. **E. Montpart**, MP Martín,
- ✓ *Global Challenges for Generics*
Regulatory Affairs Journal Pharma, Vol. 17 N° 8 August 2006. **E. Montpart**, MP Martín
- ✓ *Making the Most of Regulatory Resources in the EU*
Regulatory Affairs Journal Pharma, March 2009. **E. Montpart**, MP Martín
- ✓ *Estudio comparado (Europa versus Estados Unidos) sobre el concepto de medicamento genérico*
Ars Pharmaceutica 2014, 55 (2): 11-17 **Montpart Costa E**, Martín Barea MP

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	3
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	7
III. METODOLOGÍA UTILIZADA	11
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
1. REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS	17
1.1. Regulación internacional	17
1.1.1. Evolución de la normativa y regulación de medicamentos genéricos	17
1.1.2. La Conferencia Internacional de Armonización (ICH)	18
1.1.3. Las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)	19
1.2. Regulación en Europa	22
1.2.1. Evolución de la normativa y regulación de medicamentos genéricos	22
1.2.2. Las recomendaciones de la Comisión Europea, la EMA y el CMD(h)	25
1.2.3. Ordenamiento jurídico de los medicamentos genéricos	26
1.2.3.1. Marco legal del medicamento genérico	26
1.2.3.2. La definición de medicamento genérico	27
1.2.3.3. El medicamento de referencia	28
1.2.3.4. Las patentes	29
1.2.3.5. El periodo de protección	29
1.2.3.6. El expediente de registro	30
1.2.3.7. La autorización y el procedimiento de registro	32
1.2.3.8. La bioequivalencia.....	33
1.3. Regulación en Estados Unidos	34
1.3.1. Evolución de la normativa y regulación de medicamentos genéricos	34
1.3.2. El <i>Code of Federal Regulations</i> , las recomendaciones (guidances) y los manuales de políticas y procedimientos (MaPPs)	36
1.3.3. Ordenamiento jurídico de los medicamentos genéricos	38
1.3.3.1. Marco legal del medicamento genérico	38
1.3.3.2. La definición de medicamento genérico	38
1.3.3.3. La definición de medicamento de referencia	39
1.3.3.4. Las patentes	40
1.3.3.5. El periodo de protección	41
1.3.3.6. El expediente de registro	42
1.3.3.7. La autorización y el procedimiento de registro	43
1.3.3.8. Bioequivalencia	43
1.4. Discusión: Análisis comparativo	44

2. ANÁLISIS CONCEPTUAL DE MEDICAMENTO GENÉRICO Y MEDICAMENTO DE REFERENCIA	51
2.1. El medicamento genérico y el medicamento de referencia en Europa	51
2.1.1. El concepto de medicamento genérico.....	51
2.1.1.1. Principio activo	51
2.1.1.2. Excipientes	53
2.1.1.3. Forma farmacéutica	53
2.1.1.4. Otras características de calidad	54
2.1.1.5. Bioequivalencia	54
2.1.1.6. Etiquetado.....	58
2.1.1.7. Indicaciones	58
2.1.1.8. Cambios permitidos con respecto al medicamento de referencia	58
2.1.2. El concepto de medicamento de referencia	59
2.2. El medicamento genérico y el medicamento de referencia en Estados Unidos	62
2.2.1. El concepto de medicamento genérico.....	62
2.2.1.1. Principio activo	62
2.2.1.2. Excipientes	63
2.2.1.3. Forma farmacéutica	64
2.2.1.4. Otras características de calidad	64
2.2.1.5. Bioequivalencia	65
2.2.1.6. Etiquetado.....	71
2.2.1.7. Indicaciones	71
2.2.1.8. Cambios permitidos con respecto al medicamento de referencia	72
2.2.2. El concepto de medicamento de referencia	72
2.3. Discusión: Análisis comparativo.....	74
3. ANÁLISIS JURÍDICO DEL MEDICAMENTO GENÉRICO	85
3.1. Requisitos para la autorización de comercialización en Europa	85
3.1.1. Las patentes	85
3.1.2. El estado de la autorización del medicamento de referencia.....	86
3.1.2.1. Autorización del medicamento de referencia	86
3.2.1.2. El medicamento de referencia autorizado/comercializado y concepto de medicamento de referencia Europeo.....	87
3.1.3. Los periodos de exclusividad del medicamento de referencia	89
3.1.3.1. El periodo de exclusividad de datos	90
3.1.3.2. El periodo de exclusividad de mercado	91
3.1.3.3. El periodo de exclusividad adicional para nuevas indicaciones.....	91
3.1.3.4. Los periodos de exclusividad de medicamentos autorizados con anterioridad a la normativa en vigor.....	92

3.1.3.5. El concepto de autorización global de comercialización.....	96
3.1.3.6. Información sobre periodos de exclusividad en la solicitud del medicamento genérico.....	97
3.2. Requisitos para la autorización de comercialización en Estados Unidos	98
3.2.1. Las patentes	98
3.2.1.1. Información sobre patentes en la solicitud de autorización del medicamento de referencia.....	98
3.2.1.2. Información sobre patentes en la solicitud de autorización del medicamento genérico.....	99
3.2.1.3. Autorización efectiva del medicamento genérico en relación al estado de las patentes del medicamento de referencia	102
3.2.2. El estado de la autorización del medicamento de referencia.....	107
3.2.2.1. Autorización del medicamento de referencia	107
3.2.2.2. Comercialización del medicamento de referencia.....	108
3.2.3. Los periodos de exclusividad del medicamento de referencia	109
3.2.3.1. El periodo de exclusividad de datos de los medicamentos con principios activos nuevos.....	109
3.2.3.2. El periodo de exclusividad de datos de los medicamentos con principios activos conocidos.....	111
3.2.3.3. El concepto de autorización global de comercialización.....	112
3.2.3.4. Información sobre exclusividad en la solicitud de autorización del medicamento genérico	112
3.2.3.5. Autorización efectiva del medicamento genérico en relación al periodo de exclusividad del medicamento de referencia	113
3.2.4. El periodo de exclusividad de mercado del primer medicamento genérico.....	113
3.3. Discusión: Análisis comparativo.....	114
4. EXPEDIENTE DE REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS	121
4.1. El Common Technical Document (CTD) de la ICH.....	121
4.1.1. La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y el CTD.....	121
4.1.2. El Common Technical Document (CTD)	125
4.2. El CTD de los medicamentos genéricos en Europa.....	133
4.2.1. Regulación del CTD de los medicamentos genéricos.....	133
4.2.2. El CTD de los medicamentos genéricos.....	134
4.2.2.1. Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción	134
4.2.2.2. Módulo 2: Resúmenes del CTD	142
4.2.2.3. Módulo 3: Calidad	144
4.2.2.4. Módulo 5: Bioequivalencia	145

4.3. El CTD de los medicamentos genéricos en Estados Unidos.....	147
4.3.1. Regulación del CTD de los medicamentos genéricos	147
4.3.2. El CTD de los medicamentos genéricos	148
4.3.2.1. Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción	148
4.3.2.2. Módulo 2: Resúmenes del CTD	155
4.3.2.3. Módulo 3 Calidad	159
4.3.2.4. Módulo 5: Bioequivalencia	159
4.4. Discusión: Análisis comparativo.....	161
5. MÓDULO 3: CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS.....	171
5.1. Calidad de los medicamentos genéricos a nivel internacional.....	171
5.1.1. Regulación de la calidad de los medicamentos genéricos	171
5.1.1.1. Las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).....	171
5.1.2. Las guías de calidad de la ICH	172
5.1.2.1. Guías de estabilidad (Q1)	172
5.1.2.2. Guía de validación analítica (Q2)	173
5.1.2.3. Guías de impurezas (Q3)	174
5.1.2.4. Guías de farmacopeas (Q4)	175
5.1.2.5. Guía de especificaciones (Q6)	177
5.1.2.6. Guía de buenas prácticas de fabricación de principios activos (Q7)	178
5.1.2.7. Guías de desarrollo farmacéutico (Q8).....	178
5.1.3. El contenido del Módulo 3 de Calidad de los medicamentos genéricos	179
5.1.3.1. La calidad del principio activo	179
5.1.3.1.1. Información general de los materiales de partida y materias primas (3.2.S.1). .	179
5.1.3.1.2. Proceso de fabricación del principio activo (3.2.S.2).....	179
5.1.3.1.3. Caracterización del principio activo (3.2.S.3)	180
5.1.3.1.4. Control del principio activo (3.2.S.4)	180
5.1.3.1.5. Estándares o materiales de referencia (3.2.S.5).....	180
5.1.3.1.6. Envase y sistema de cierre del principio activo (3.2.S.6)	181
5.1.3.1.7. Estabilidad del principio activo (3.2.S.7)	181
5.1.3.2. La calidad del medicamento.....	181
5.1.3.2.1. Descripción y composición del producto terminado (3.2.P.1)	181
5.1.3.2.2. Desarrollo farmacéutico (3.2.P.2)	181
5.1.3.2.3. Proceso de fabricación del medicamento (3.2.P.3)	182
5.1.3.2.4. Control de los excipientes (3.2.P.4)	183
5.1.3.2.5. Control del medicamento (3.2.P.5)	183
5.1.3.2.6. Estándares o materiales de referencia (3.2.P.6).....	183
5.1.3.2.7. Envase y cierre del producto terminado (3.2.P.7)	184
5.1.3.2.8. Estabilidad del medicamento (3.2.P.8)	184

5.2. Calidad de los medicamentos genéricos en Europa	185
5.2.1. Regulación de la calidad de los medicamentos genéricos	185
5.2.1.1. La Directiva 2001/83/CE	185
5.2.1.2. Las guías de la Comisión Europea: el “Volume 2B - Presentation and content of the dossier”	186
5.2.1.3. Las guías de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)	186
5.2.1.4. La Farmacopea Europea (Ph. Eur.)	187
5.2.2. Las guías de calidad de la EMA	187
5.2.2.1. Guías de principio activo	187
5.2.2.2. Guías de fabricación	188
5.2.2.3. Guías de impurezas	188
5.2.2.4. Guías de especificaciones, procedimientos analíticos y validación analítica	189
5.2.2.5. Guías de excipientes	189
5.2.2.6. Guías de acondicionamiento	190
5.2.2.7. Guías de estabilidad	190
5.2.2.8. Guías de desarrollo farmacéutico	190
5.2.2.9. Guías de producto específicos	191
5.2.2.10. Guías de multidisciplinar	191
5.2.3. El contenido del Módulo 3 de Calidad de los medicamentos genéricos	193
5.2.3.1. La calidad del principio activo	193
5.2.3.1.1. Información general de los materiales de partida y materias primas (3.2.S.1) ..	193
5.2.3.1.2. Proceso de fabricación del principio activo (3.2.S.2)	194
5.2.3.1.3. Caracterización del principio activo o principios activos (3.2.S.3)	194
5.2.3.1.4. Control del principio activo (3.2.S.4)	194
5.2.3.1.5. Estándares o materiales de referencia (3.2.S.5)	194
5.2.3.1.6. Envase y sistema de cierre de la sustancia activa (3.2.S.6)	194
5.2.3.1.7. Estabilidad del principio activo (3.2.S.7)	195
5.2.3.1.8. Otras consideraciones de calidad	195
5.2.3.2. La calidad del producto terminado	195
5.2.3.2.1. Descripción y composición del producto terminado (3.2.P.1)	195
5.2.3.2.2. Desarrollo farmacéutico (3.2.P.2)	196
5.2.3.2.3. Proceso de fabricación del producto terminado (3.2.P.3)	196
5.2.3.2.4. Control de los excipientes (3.2.P.4)	196
5.2.3.2.5. Control del producto terminado (3.2.P.5)	196
5.2.3.2.6. Estándares o materiales de referencia (3.2.P.6)	197
5.2.3.2.7. Envase y cierre del producto terminado (3.2.P.7)	197
5.2.3.2.8. Estabilidad del producto terminado (3.2.P.8)	197
5.2.3.2.9. Información regional (3.2.R)	197

5.3. Calidad de los Medicamentos genéricos en Estados Unidos	198
5.3.1. Regulación de la calidad de los medicamentos genéricos	198
5.3.1.1. La sección 314.94 Content and format of an abbreviated application (9) del CFR....	198
5.3.1.2. Las guías de la Food and Drug Administration (FDA)	199
5.3.1.3. La Farmacopea americana (USP)	199
5.3.2. Las guías de calidad de la FDA	200
5.3.2.1. Guías de principio activo	200
5.3.2.2. Guías de fabricación y control	201
5.3.2.3. Guías de impurezas	201
5.3.2.4. Guías de especificaciones, procedimientos analíticos y validación analítica	202
5.3.2.5. Guías de excipientes	203
5.3.2.6. Guías de acondicionamiento	203
5.3.2.7. Guías de estabilidad	203
5.3.2.8. Guías de productos específicos	204
5.3.3. El contenido del Módulo 3 de Calidad de los medicamentos genéricos	204
5.3.3.1. La calidad del principio activo	204
5.3.3.1.1. Información general de los materiales de partida y materias primas (3.2.S.1) ..	205
5.3.3.1.2. Proceso de fabricación del principio activo (3.2.S.2).....	205
5.3.3.1.3. Caracterización del principio activo o principios activos (3.2.S.3)	205
5.3.3.1.4. Control del principio activo (3.2.S.4)	205
5.3.3.1.5. Estándares o materiales de referencia (3.2.S.5).....	207
5.3.3.1.6. Envase y sistema de cierre de la sustancia activa (3.2.S.6)	207
5.3.3.1.7. Estabilidad del principio activo (3.2.S.7)	207
5.3.3.1.8. Otras consideraciones de calidad	207
5.3.3.2. La calidad del producto terminado	208
5.3.3.2.1. Descripción y composición del producto terminado (3.2.P.1)	208
5.3.3.2.2. Desarrollo farmacéutico (3.2.P.2)	208
5.3.3.2.3. Proceso de fabricación del producto terminado (3.2.P.3).....	210
5.3.3.2.4. Control de los excipientes (3.2.P.4)	210
5.3.3.2.5. Control del producto terminado (3.2.P.5)	210
5.3.3.2.6. Estándares o materiales de referencia (3.2.P.6).....	211
5.3.3.2.7. Envase y cierre del producto terminado (3.2.P.7)	212
5.3.3.2.8. Estabilidad del producto terminado (3.2.P.8)	212
5.3.3.2.9. Información regional (3.2.R)	212
6. MÓDULO 5: BIOEQUIVALENCIA DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS	233
6.1. Bioequivalencia de los medicamentos genéricos a nivel internacional	233
6.1.1. Regulación de la bioequivalencia de los medicamentos genéricos	233
6.1.2. Las guías de bioequivalencia de la ICH	233
6.1.2.1. Guías de informes de los estudios clínicos (E3)	234
6.1.2.2. Guías de buenas prácticas clínicas (E6)	234
6.1.2.3. Guías de consideraciones generales de los estudios clínicos (E8).....	235
6.1.3. El contenido del Módulo 5 de Bioequivalencia de los medicamentos genéricos	235

6.2. Bioequivalencia de los medicamentos genéricos en Europa	236
6.2.1. Regulación de la bioequivalencia de los medicamentos genéricos.....	236
6.2.1.1. La Directiva 2001/83/CE.....	236
6.2.1.2. Las guías de la Comisión Europea: el Volumen 2A y 2B de la Nota explicativa para los solicitantes, Medicamentos de uso humano.....	237
6.2.1.3. Las guías de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).....	238
6.2.2. Las guías de bioequivalencia de la EMA.....	238
6.2.2.1. Guías de bioequivalencia generales.....	238
6.2.2.2. Guías de bioequivalencia por vía de administración o forma farmacéutica.....	239
6.2.2.3. Guías de bioequivalencia por producto.....	239
6.2.3. El contenido del Módulo 5 de Bioequivalencia de los medicamentos genéricos.....	240
6.2.3.1. El estudio de bioequivalencia (5.3.1.2).....	240
6.2.3.1.1. Tipos de estudio de bioequivalencia.....	241
6.2.3.1.2. Diseño del estudio de bioequivalencia.....	241
6.2.3.1.3. Medicamentos utilizados en el estudio de bioequivalencia.....	243
6.2.3.1.4. Población del estudio.....	243
6.2.3.1.5. Realización del estudio de bioequivalencia.....	244
6.2.3.1.5.1. Estandarización.....	244
6.2.3.1.5.2. Tiempos de muestreo.....	245
6.2.3.1.5.3. Condiciones en ayunas o con alimentos.....	245
6.2.3.1.6. Características a investigar.....	245
6.2.3.1.6.1. Parámetros farmacocinéticos.....	245
6.2.3.1.6.2. Medida del compuesto padre <i>versus</i> metabolito.....	246
6.2.3.1.6.3. Medida de los enantiómeros.....	247
6.2.3.1.6.4. Medida de los datos en orina.....	247
6.2.3.1.6.5. Sustancias endógenas.....	247
6.2.3.1.7. Dosis a investigar.....	247
6.2.3.1.8. Evaluación de los resultados del estudio.....	249
6.2.3.1.8.1. Exclusión de participantes.....	249
6.2.3.1.8.2. Límites de aceptación de los parámetros farmacocinéticos.....	250
6.2.3.1.8.3. Análisis estadístico.....	251
6.2.3.1.8.4. Efectos residuales.....	251
6.2.3.1.9. Estudios de bioequivalencia en diferentes formas farmacéuticas.....	252
6.2.3.1.9.1. Solución parenterales de administración por inyección.....	252
6.2.3.1.9.2. Gases para inhalación.....	252
6.2.3.1.9.3. Solución oral.....	252
6.2.3.1.9.4. Forma farmacéutica de liberación inmediata con acción sistémica (comprimidos, capsulas).....	253
6.2.3.1.9.5. Suspensiones.....	253
6.2.3.1.9.6. Formas farmacéuticas de liberación modificada con acción sistémica y transdérmicas.....	253
6.2.3.1.9.7. Comprimidos bucodispersables.....	255
6.2.3.1.9.8. Medicamentos de aplicación y acción local.....	255

6.2.3.1.9.9 Combinación a dosis fijas	256
6.2.3.1.9.10. Formas farmacéuticas de liberación inmediata no orales con acción sistémica	256
6.2.3.1.9.11. Liposomas, micelas, emulsiones para uso intravenosos.....	256
6.2.3.1.9.12. Inhaladores orales.....	257
6.2.3.1.10. Estudios de disolución <i>in vitro</i> complementarios al estudio de bioequivalencia	260
6.2.3.1.11. Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	260
6.2.3.2. El método bioanalítico y su validación (5.3.1.4).....	262
6.3. Bioequivalencia de los medicamentos genéricos en Estados Unidos.....	265
6.3.1. Sección 314.94 Content and format of an abbreviated application (7) y sección 320 Bioavailability and Bioequivalence requirements del CFR	265
6.3.2. Las guías de la Food and Drug Administration (FDA)	266
6.3.2. Las guías de bioequivalencia de la FDA.....	267
6.3.2.1. Guías de bioequivalencia generales	267
6.3.2.2. Guías de bioequivalencia por vía de administración o forma farmacéutica	268
6.3.2.3. Guías de bioequivalencia por producto	268
6.3.3. El contenido del Módulo 5 de Bioequivalencia de los medicamentos genéricos	269
6.3.3.1. El estudio de bioequivalencia (5.3.1.2)	269
6.3.3.1.1. Tipos de estudio de bioequivalencia.....	269
6.3.3.1.2. Diseño del estudio de bioequivalencia	270
6.3.3.1.3. Medicamentos utilizados en el estudio de bioequivalencia	272
6.3.3.1.4. Población del estudio	272
6.3.3.1.5. Realización del estudio de bioequivalencia	273
6.3.3.1.5.1. Estandarización.....	273
6.3.3.1.5.2. Tiempos de muestreo.....	273
6.3.3.1.5.3. Condiciones en ayunas o con alimentos.....	274
6.3.3.1.6. Características a investigar	274
6.3.3.1.6.1. Parámetros farmacocinéticos	274
6.3.3.1.6.2. Medida del compuesto padre <i>versus</i> metabolito	275
6.3.3.1.6.3. Medida de los enantiómeros	275
6.3.3.1.6.4. Medida de los datos en orina	276
6.3.3.1.6.5. Sustancias endógenas	276
6.3.3.1.7. Dosis a investigar	276
6.3.3.1.8. Evaluación de los resultados del estudio	278
6.3.3.1.8.1. Exclusión de participantes	278
6.3.3.1.8.2. Límites de aceptación de los parámetros farmacocinéticos.....	278
6.3.3.1.8.3. Análisis estadístico	278
6.3.3.1.8.4. Efectos residuales	279
6.3.3.1.9. Estudios de bioequivalencia en diferentes formas farmacéuticas.....	279
6.3.3.1.9.1. Solución parenteral de administración por inyección.....	279
6.3.3.1.9.2. Gas para inhalación.....	279
6.3.3.1.9.3. Solución	280

6.3.3.1.9.4. Forma farmacéutica de liberación inmediata con acción sistémica (comprimidos, capsulas).....	280
6.3.3.1.9.5. Suspensiones.....	280
6.3.3.1.9.6. Formas farmacéuticas de liberación modificada con acción sistémica.....	280
6.3.3.1.9.7. Comprimidos masticables, formas farmacéuticas sublinguales o bucales....	281
6.3.2.9.8. Formas farmacéuticas de administración oral para acción local.....	281
6.3.2.9.9. Aerosoles nasales de acción local.....	281
6.3.3.1.10. Estudios de disolución <i>in vitro</i> complementarios al estudio de bioequivalencia	282
6.3.3.1.11. Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	283
6.3.3.2. El método bioanalítico y su validación (5.3.1.4).....	284
6.4. Discusión: Análisis comparativo.....	287
7. AGENCIAS REGULADORAS EN LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS	309
7.1. Los organismos reguladores a nivel internacional.....	309
7.1.1. La Conferencia Internacional de Armonización (ICH).....	309
7.1.2. Función de la ICH en la evaluación de medicamentos.....	311
7.2. Las agencias evaluadores de medicamentos en Europa	313
7.2.2. Las Agencia sanitarias nacionales de los diferentes Estados miembros.....	317
7.2.2.1. Alemania: Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM).....	319
7.2.2.2. Austria: Austrian Medicines and Medical Devices Agency.....	319
7.2.2.3. Bélgica: Federal Agency for Medicines and Health Products.....	320
7.2.2.4. Bulgaria: Bulgarian Drug Agency.....	320
7.2.2.5. Chipre: Ministry of Health.....	321
7.2.2.6. Croacia: Agency for medicinal products and medical devices of Croatia (HALMED).....	321
7.2.2.7. Dinamarca: Lægemiddelstyrelsen, Danish Medicines Agency.....	322
7.2.2.8. Eslovenia: Agency for Medicinal Products and Medical Devices.....	323
7.2.2.9. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	323
7.2.2.10. Estonia: Ravimiamet, State Agency of Medicines.....	324
7.2.2.11. Finlandia: Finnish Medicines Agency (FIMEA).....	325
7.2.2.12. Francia: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).....	327
7.2.2.13. Grecia: National Organization for Medicines.....	328
7.2.2.14. Holanda: Medicines Evaluation Board (MEB).....	328
7.2.2.15. Hungría: National Institute of Pharmacy.....	331
7.2.2.16. Irlanda: Irish Medicines Board.....	331
7.2.2.17. Italia: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).....	332
7.2.2.18. Letonia: State Agency of Medicines (SAM).....	333
7.2.2.19. Lituania: State Medicines Control Agency.....	333

7.2.2.20. Luxemburgo: Ministère de la Santé. Division de la Pharmacie et des Médicaments	334
7.2.2.21. Malta: Medicines Authority.....	334
7.2.2.22. Polonia: National Medicines Institute (Narodowy Instytut Leków).....	335
7.2.2.23. Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saude I.P. (INFARMED)	335
7.2.2.24. Reino Unido: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	336
7.2.2.25. República Checa: State Institut for Drug Control (SULK).....	336
7.2.2.26. República Eslovaca: State Institute for Drug Control (SIDC).....	337
7.2.2.27. Rumanía: National Medicines Agency and medical devices.....	337
7.2.2.28. Suecia Läkemedelsverket: Medical Products Agency.....	338
7.2.2.29. Islandia: Lyfjastofnun, Icelandic Medicines Agency (IMA)	338
7.2.2.30. Lichtenstein: Liechtensteinischen Landesverwaltung	339
7.2.2.31. Noruega: Norwegian Medicines Agency (NoMA).....	339
7.2.2.32. Europa: Co-ordination Group for Mutual Recognition Procedure and Decentralised Procedure – Human (CMDh)	340
7.3. La agencia evaluadora en Estados Unidos	342
7.3.1.1. El Center for Drug Evaluation and Research (CDER).....	343
7.3.1.1.1. La Office of Generic Drugs (OGD).....	343
7.4. Las asociaciones de la industria farmacéutica de los medicamentos genéricos....	352
7.4.1. La International Generic Pharmaceutical Alliance (IGPA)	352
7.4.2. La European Generic Association (EGA)	353
7.4.3. La Generics Pharmaceutical Association (GPhA)	355
7.5. Discusión: Análisis comparativo.....	357
8. PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS	367
8.1. Los procedimientos de registro en Europa.....	367
8.1.1. El Procedimiento Centralizado	368
8.1.1.1. Regulación del procedimiento	368
8.1.1.2. Agencia evaluadora	368
8.1.1.3. El medicamento genérico.....	368
8.1.1.4. El medicamento de referencia	369
8.1.1.5. Etapas en el procedimiento.....	369
8.1.1.5.1. Pasos previos al inicio del procedimiento.....	369
8.1.1.5.2. Presentación de la solicitud de autorización.....	371
8.1.1.5.3. Validación de la documentación.....	372
8.1.1.5.4. Evaluación de la documentación	373
8.1.1.5.5. Concesión o denegación de la autorización de comercialización	377
8.1.1.6. Autorizaciones concedidas	378

8.1.2. El procedimiento de reconocimiento mutuo.....	378
8.1.2.1. Regulación del procedimiento	378
8.1.2.2. Agencias evaluadoras	379
8.1.2.3. El medicamento genérico.....	379
8.1.2.4. El medicamento de referencia	379
8.1.2.5. Etapas en el procedimiento.....	380
8.1.2.5.1. Pasos previos al inicio del procedimiento.....	381
8.1.2.5.1.1. Obtención de la primera Autorización Nacional.....	381
8.1.2.5.1.2. Actualización y consolidación del expediente de registro.....	382
8.1.2.5.2. Presentación de la solicitud	385
8.1.2.5.3. Validación de la documentación.....	389
8.1.2.5.4. Evaluación de la documentación	390
8.1.2.5.5. Procedimiento en el Grupo de Coordinación y Procedimiento de Arbitraje	392
8.1.2.5.5.1. Procedimiento en el Grupo de Coordinación.....	392
8.1.2.5.5.2. Procedimiento de Arbitraje	393
8.1.2.5.6. Concesión o denegación de la autorización de comercialización	393
8.1.2.6. Medicamentos genéricos autorizados por procedimiento de reconocimiento mutuo	396
8.1.3. Procedimiento Descentralizado.....	396
8.1.3.1. Regulación del procedimiento	396
8.1.3.2. Agencias evaluadoras	396
8.1.3.3. El medicamento genérico.....	397
8.1.3.4. El medicamento de referencia	397
8.1.3.5. Etapas en el procedimiento.....	397
8.1.3.5.1. Pasos previos al inicio del procedimiento.....	398
8.1.3.5.1.1. Elección del Estado Miembro de Referencia	398
8.1.3.5.1.2. Discusión con el Estado Miembro de Referencia	400
8.1.3.5.2. Presentación de la solicitud	400
8.1.3.5.3. Validación de la documentación.....	403
8.1.3.5.4. Evaluación de la documentación.....	404
8.1.3.5.4.1. Etapa de evaluación I.....	404
8.1.3.5.4.2. Etapa de evaluación II.....	406
8.1.3.5.5. Procedimiento en el Grupo de Coordinación y Procedimiento de Arbitraje	406
8.1.3.5.6. Concesión o denegación de la autorización de comercialización	407
8.1.3.6. Medicamentos genéricos autorizados por el procedimiento descentralizado	407
8.1.3.7. Otras consideraciones en los procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado	409
8.1.4. El procedimiento nacional	410
8.1.4.1. Regulación del procedimiento	410
8.1.4.2. Agencias evaluadoras	410
8.1.4.3. El medicamento genérico.....	410
8.1.4.4. El medicamento de referencia	411
8.1.4.5. Etapas en el procedimiento.....	411

8.2. El procedimiento de registro en Estados Unidos	414
8.2.1. El Procedimiento ANDA.....	414
8.2.1.1. Regulación del procedimiento	414
8.2.1.2. Agencia evaluadora.....	415
8.2.1.3. El medicamento genérico.....	415
8.2.1.4. El medicamento de referencia.....	415
8.2.1.5. Etapas en el procedimiento.....	415
8.2.1.5.1. Presentación de la solicitud de autorización.....	417
8.2.1.5.2. Validación de la solicitud	419
8.2.1.5.3. Planificación de la evaluación de la documentación.....	420
8.2.1.5.4. Evaluación de la documentación.....	421
8.2.1.5.4. Concesión o denegación de la autorización de comercialización	428
8.2.1.6. Medicamentos genéricos autorizados por el procedimiento ANDA.....	429
8.3. Discusión: Análisis comparativo	430
V. DISCUSIÓN FINAL	447
VI. CONCLUSIONES	483
VII. PROPUESTAS	493
VIII. ARTÍCULOS DE INTERÉS PUBLICADOS	503
IX. BIBLIOGRAFÍA	533

Abreviaturas

CFR	Code of Federal Regulation
CMDh	Co-ordination Group for Mutual Recognition Procedure and Decentralised Procedure – Human
CHMP	Comité de Especialidades Farmacéuticas o “Committe for Proprietary Medicinal Products”
CTD	Common Technical Document
EMA	Agencia Europea de medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Conference on Harmonization
OGD	Office of Generics Drugs
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
USP	United States Pharmacopeia

I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El medicamento genérico es un medicamento con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y que haya demostrado bioequivalencia.

El medicamento genérico tiene un papel importante en el mercado farmacéutico debido a que proporciona medicamentos terapéuticamente equivalentes a un medicamento innovador de referencia y a precios más competitivos.

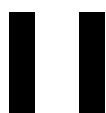
La legislación vigente permite la protección de la innovación y la libre competencia por parte del medicamento genérico que garantiza un acceso de medicamentos asequibles a toda la población.

La aparición del medicamento genérico en el mercado farmacéutico abre la posibilidad del acceso de los pacientes a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, y más económicos. Dada su relevancia económica y social, resulta de interés para la industria farmacéutica en proceso de internacionalización conocer las similitudes y diferencias en cuanto a la legislación aplicable debido a que estas diferencias van a tener un impacto en el desarrollo, registro y comercialización del medicamento genérico que desee comercializar una compañía farmacéutica de forma global en estas regiones.

La industria farmacéutica del medicamento genérico con visión internacional necesita una regulación armonizada que permita desarrollar desde el punto de vista científico y también legal un medicamento genérico global, que consecuentemente conlleven una menor utilización de recursos y un menor tiempo de acceso al mercado internacional.

En estos momentos, los medicamentos genéricos están regulados con unos criterios técnicos y científicos compartidos por parte de las autoridades de la Unión Europea y Estados Unidos. Sin embargo, aunque se ha realizado un considerable trabajo de armonización a nivel internacional, se observa que éste resulta todavía insuficiente y es necesario revisar en profundidad la normativa en relación a los diferentes aspectos que afectan al registro de los medicamentos genéricos para contribuir a detectar similitudes y diferencias entre ambas regiones que ayuden a la industria farmacéutica al desarrollo global de un medicamento genérico con la normativa actual y a hacer propuestas de mejora a los organismos reguladores que permitan un acercamiento entre normativas para conseguir una armonización completa.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO



HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La regulación de medicamentos genéricos en Europa y en Estados Unidos repercute por una parte en su cumplimiento y por otra, en la evaluación que de los mismos deben efectuar las respectivas agencias sanitarias. En Europa y Estados Unidos, el medicamento se encuentra rigurosamente intervenido por la Administración. Cada uno de estos marcos regionales cuenta con su propia normativa lo que provoca una dificultad añadida al proceso de globalización del medicamento. A nivel internacional, la ICH se convierte en el punto de encuentro de las agencias reguladoras y de las compañías farmacéuticas con objeto de unificar criterios y crear un marco normativo armonizado.

Este trabajo proporciona un estudio metodológico comparado y detallado de los diferentes aspectos de que consta el registro de los medicamentos genéricos en ambas regiones.

Primeramente, se analiza en profundidad la normativa aplicable a los medicamentos genéricos, las guías y otras fuentes de información con la finalidad de seleccionar la referencia legislativa, estudiar similitudes y diferencias en la fórmula jurídica que se utiliza en cada región y comparar los aspectos básicos entorno al medicamento genérico.

A continuación se realiza un análisis conceptual desde el punto de vista científico del medicamento genérico y del medicamento de referencia en ambas regiones. El medicamento genérico es un medicamento con características similares en composición y que ha demostrado ser terapéuticamente equivalente a un medicamento innovador de referencia. Los medicamentos genéricos deben además cumplir con unos requisitos legales relacionados con el estado de las patentes y los periodos de exclusividad del medicamento de referencia y diferencias entre regiones hacen que el registro de un medicamento genérico deba presentarse a registro en momentos diferentes.

La autorización del medicamento genérico está ligada a la preparación y presentación de un expediente de registro a las autoridades sanitarias competentes para demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento. Se estudia en detalle las partes que componen el expediente de registro de los medicamentos genéricos en el seno de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y las diferencias entre expedientes de registro en Europa y en Estados Unidos que pueden prolongar el tiempo de preparación de los expedientes de registro.

La evaluación de la calidad y la bioequivalencia son los pilares en los que se sustenta la evaluación del expediente de registro por parte de las autoridades sanitarias.

La evaluación de la calidad de los medicamentos genéricos por parte de las autoridades sanitarias permite asegurar que el medicamento es equivalente a un medicamento de referencia y que la compañía dispone de métodos y controles para la fabricación, el control de calidad y el acondicionamiento del medicamento que de forma adecuada aseguran y preservan la identidad, dosis, calidad y pureza del medicamento propuesto para la comercialización. Se analizan los requisitos de calidad de los medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos para determinar la viabilidad de un desarrollo galénico global en ambas regiones.

La evaluación de la bioequivalencia de los medicamentos genéricos por parte de las autoridades sanitarias es el de asegurar que el medicamento es equivalente terapéuticamente a un medicamento de referencia y que por tanto, ambos son intercambiables. Los estudios de bioequivalencia son un aspecto crítico para la demostración de equivalencia terapéutica entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia, y por ello se analizan los requisitos de bioequivalencia de los medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos para determinar la viabilidad de un desarrollo clínico global en ambas regiones.

También se dedica especial atención a la EMA, las agencias sanitarias nacionales de la Unión Europea y la FDA que son las agencias competentes en materia de regulación de medicamentos genéricos y que deben garantizar de forma eficiente que los medicamentos se han elaborado siguiendo la normativa aplicable y que, por tanto, son de calidad, seguros y eficaces para poder ser comercializados en sus respectivos mercados. En particular, se estudia fundamentalmente si dichas agencias reguladoras tienen estructuras especializadas para la evaluación de los medicamentos genéricos y si a través de sus páginas web se fomenta el registro y comercialización de los medicamentos genéricos y si hay alguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos. Se estudian también las asociaciones de la industria farmacéutica de medicamentos genéricos para determinar si son otra parte fundamental en el desarrollo del mercado de los medicamentos genéricos.

El procedimiento de evaluación del registro de los medicamentos genérico llevado a cabo por las agencias sanitarias es diferente en Europa y en Estados Unidos, por ello resulta necesario conocer específicamente los pasos de los que consta y determinar los puntos fuertes de cada uno de los sistemas de registro para proponer un sistema óptimo.

Este estudio comparativo detallado de la regulación de los medicamentos genéricos en Europa y en Estados Unidos permite apreciar las diferencias existentes en la actualidad entre ambas regiones y presentar una discusión final, unas conclusiones y unas propuestas orientadas a proponer modificaciones a la regulación actual de Europa y de Estados Unidos con el objetivo de construir un sistema de registro de medicamentos genéricos óptimo, eficiente y armonizado a nivel global para la mejorar la salud de todos los ciudadanos.

III. METODOLOGÍA UTILIZADA



METODOLOGÍA UTILIZADA

La metodología utilizada es la seguida habitualmente en el ámbito del derecho farmacéutico. En este estudio consiste en el análisis y estudio comparado de la legislación vigente en Europa y en Estados Unidos relativa al medicamento genérico.

Este trabajo se inicia con una **introducción** en la que se define el tema, seguida del establecimiento de una **hipótesis** y unos **objetivos** y continúa con la **metodología utilizada**.

Los **resultados del estudio** se presentan en ocho capítulos que corresponden a los diferentes aspectos que se consideran de mayor importancia en el estudio jurídico comparado del registro de los medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos:

- ✓ El capítulo 1 analiza la **regulación** de medicamentos genéricos a nivel internacional, de Europa y de Estados Unidos.
- ✓ El capítulo 2 analiza la **definición conceptual** de medicamento genérico y medicamento de referencia en el ámbito de su desarrollo galénico.
- ✓ El capítulo 3 analiza los **requisitos legales** que debe cumplir el medicamento genérico.
- ✓ El capítulo 4 analiza las partes que componen el **expediente de registro** de los medicamentos genéricos.
- ✓ El capítulo 5 analiza los requisitos de **calidad** de los medicamentos genéricos.
- ✓ El capítulo 6 analiza los requisitos de **bioequivalencia** de los medicamentos genéricos.
- ✓ El capítulo 7 estudia los **organismos oficiales** que tiene competencia en materia de evaluación de medicamentos genéricos.
- ✓ El capítulo 8 estudia el **sistema de registro** de medicamentos genéricos.

En cada uno de estos capítulos, la metodología ha sido la siguiente:

- ✓ **Recopilación y revisión de la normativa** (regulación y recomendaciones) publicada y otras fuentes de consulta en Europa y en Estados Unidos en materia de medicamentos genéricos
- ✓ **Análisis crítico** de esta normativa y fuentes para cada uno de los aspectos estudiados.
- ✓ **Discusión y análisis comparativo** para determinar las similitudes y diferencias entre ambas regiones

Finalmente, a partir de las discusiones y análisis comparativos de cada uno de los capítulos se desarrollan las **conclusiones** del estudio.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se presentan los resultados y discusión del trabajo:

1. REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS
2. ANÁLISIS CONCEPTUAL DE MEDICAMENTO GENÉRICO Y MEDICAMENTO DE REFERENCIA
3. ANÁLISIS JURÍDICO DEL MEDICAMENTO GENÉRICO
4. EXPEDIENTE DE REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS
5. MÓDULO 3: CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS
6. MÓDULO 5: BIOEQUIVALENCIA DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS
7. AGENCIAS REGULADORAS EN LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS
8. PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

1

REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

El medicamento se encuentra rigurosamente intervenido por las autoridades sanitarias tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos. Cada una de estas regiones cuenta con su propia normativa además de la existencia de una normativa a nivel internacional que ayuda al proceso de globalización del medicamento mediante la creación de un marco normativo armonizado que resuelve parte de las diferencias existentes entre estas regiones en lo que concierne a criterios técnicos en el desarrollo y registro de medicamentos.

El objetivo de este capítulo es analizar la regulación de medicamentos genéricos a nivel internacional, de Europa y de Estados Unidos con la finalidad de localizar la referencia legislativa, estudiar similitudes y diferencias en la fórmula jurídica que se utiliza en cada región y comparar los aspectos básicos entorno al medicamento genérico: la definición de medicamento genérico y medicamento de referencia, el periodo de protección de datos, las patentes, el expediente de registro, la autorización y el procedimiento de registro, y la bioequivalencia.

1.1. Regulación internacional

1.1.1. Evolución de la normativa y regulación de medicamentos genéricos

En su origen, el registro de medicamentos en las distintas regiones del mundo suponía la obligación de que todos los nuevos medicamentos tuvieran que pasar por una fase de evaluación previa a su comercialización por parte de las Autoridades sanitarias de sus propios países. Desde esta situación inicial de regulación nacional en cada país, el registro de medicamentos ha evolucionando hasta permitir la armonización de los requisitos científicos y técnicos exigidos en los distintos países para determinar la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento. Esta necesidad de armonizar las regulaciones nacionales fue encabezada por Europa en 1980 cuando se inició el desarrollo de un mercado único para medicamentos. Más tarde, se estableció un diálogo entre Europa, Estados Unidos y Japón sobre la posibilidad de armonizar los requisitos en las tres regiones y en el año 1990 y fruto de este diálogo, nació en Bruselas la **Conferencia Internacional de Armonización**¹ de requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH del inglés "*International Conference on Harmonization*" of *Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*). La creación de la Conferencia Internacional de Armonización² ha sido un punto clave en la globalización del registro de medicamentos.

La ICH desde su origen hasta la actualidad ha trabajado en la elaboración de recomendaciones técnicas para el registro de medicamentos haciendo posible que en la actualidad existan requisitos técnicos comunes para el registro de medicamentos a nivel mundial.

1.1.2. La Conferencia Internacional de Armonización (ICH)

La importancia del proyecto ICH radica en el hecho de que es un proyecto conjunto de las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica procedente de **Europa, Estados Unidos y Japón**, regiones dónde se desarrollan la mayoría de nuevos medicamentos:

- ✓ Por parte de las **autoridades reguladoras** participan: la "European Comission" de Europa, el "*Ministry of Health, Labor and Welfare*" (MHLW) junto al "*National Insitute of Health Sciencies*" (NIHS) de Japón y la "Food and Drug Administration" (FDA) de Estados Unidos.
- ✓ Por parte de la **industria farmacéutica** participan: la "*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*" (EFPIA) de Europa, la "*Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*" (JPMA) de Japón y la "*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*" (PhRMA) de Estados Unidos.

Además, participan otros organismos como observadores que actúan de unión entre la ICH y los países o regiones de una área no-ICH. Entre estos observadores está la **World Health Organization (WHO)**, la **European Free Trade Association (EFTA)** actualmente representada por la agencia de Suiza (Swissmedic - Swiss Agency for Therapeutic Products) y **Canadá**. Además, la **International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA)** que es una asociación no gubernamental que representa la industria y asociaciones de países desarrollados y en vías de desarrollo no ICH. . Esto significa que las directrices de la ICH además de considerarse un estándar de obligado cumplimiento por la industria farmacéutica de todos los países de las regiones ICH, otros muchos países fuera de la región ICH están también exigiendo las directrices de la ICH en el registro de los medicamentos de uso humano.

Las reuniones de la ICH se celebran aproximadamente cada dos años. La primera tuvo lugar en 1991 y desde entonces las conferencias se celebran alternando entre las tres regiones ICH por el orden Europa, Estados Unidos y Japón. Estas conferencias abren el foro de armonización a toda la comunidad científica, exponiéndose qué temas de regulación de medicamentos se han discutido y que logros se han alcanzado.

La armonización de requisitos técnicos para el registro de medicamentos en el entorno de la ICH, supone un doble beneficio:

- ✓ la racionalización en el uso de recursos animales, humanos y también materiales y así evitar redundancias y duplicidades en el desarrollo de los medicamentos
- ✓ la reducción del tiempo de disposición de un nuevo medicamento en el mercado eliminando así retrasos en el lanzamiento de medicamentos nuevos.

1.1.3. Las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)

La ICH consigue un acercamiento de las tres regiones haciendo posible la identificación de temas dónde existen divergencias que hay que armonizar y el establecimiento de un método de trabajo común para la elaboración de recomendaciones o guías técnicas comunes para la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras.

Este método de trabajo común consiste en un procedimiento de 5 fases. En la **Fase 1** el texto de la guía propuesta es consensuado dentro de los grupos de trabajo de expertos. En la **Fase 2**, si hay suficiente consenso dentro del grupo de trabajo de expertos, la guía es aprobada por el Comité directivo de la ICH. En la **Fase 3**, las guías son publicadas como borrador por parte de las agencias reguladoras de las tres regiones ICH (Europa, Estados Unidos y Japón) para que autoridades e industria farmacéutica puedan realizar sus comentarios de forma amplia. En la **Fase 4**, si continua habiendo suficiente consenso, el Comité directivo de la ICH recomienda su adopción a las autoridades reguladoras de las tres regiones ICH. La **Fase 5** es de implantación en las tres regiones ICH y el texto armonizado de la guía se incorpora a las legislaciones nacionales de acuerdo al procedimiento habitual de cada región:

- ✓ En Europa, el CHMP (comité científico de la Agencia Europea de medicamentos - EMA) establece el tiempo de implantación de la guía (habitualmente 6 meses) y entonces la guía es publicada por la Comisión Europea en las Normas sobre medicamentos de uso humano de la Unión Europea.
- ✓ En Estados Unidos, la FDA publica la guía en el Federal Register. El día de publicación en el Federal Register es el día en que la guía se considera implantada para su utilización

Los temas de armonización que van surgiendo de la ICH son codificados atendiendo a la categoría a la que corresponden. Las categorías corresponden a los criterios en base a los cuales se aprueba y autoriza un nuevo medicamento:

- ✓ Temas relacionados con la **calidad del medicamento** sobre aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos del medicamento. Estos temas son codificados con la letra Q (del inglés "*Quality*") seguida de un número correlativo (en la **Tabla 1** se muestran los temas de calidad y las guías actualmente publicadas para cada tema de calidad).

- ✓ Temas relacionados con la **seguridad del medicamento** sobre estudios pre-clínicos *in vitro e in vivo*. Estos temas son codificados con la letra S (del inglés "*Safety*") seguida de un número correlativo (en la **Tabla 1** se muestran los temas de seguridad y las guías actualmente publicadas para cada tema de seguridad).
- ✓ Temas relacionados con la **eficacia del medicamento** sobre estudios clínicos en humanos. Estos temas son codificados con la letra E (del inglés "*Efficacy*") seguida de un número correlativo (en la **Tabla 1** se muestran los temas de eficacia y las guías actualmente publicadas para cada tema de eficacia).
- ✓ Temas no relacionados exclusivamente con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento. Estos temas son codificados con la letra M (del inglés "*Multidisciplinary*") seguida de un número correlativo. En este grupo se encuentra la adopción de un formato de presentación del registro común (Common Technical Document, CTD) (en la **Tabla 1** se muestran los temas de multidisciplinar y las guías actualmente publicadas para cada tema de multidisciplinar).

La ICH no tiene creado ningún grupo de trabajo ni tampoco hay guías específicas a aplicar a los medicamentos genéricos. Las guías de la ICH tratan temas técnicos que aplican de forma general a todos los medicamentos de uso humano (ver detalle de las guías de calidad y clínica que aplican a los medicamentos genéricos en los Capítulos 5 y 6, respectivamente).

Tabla 1: Temas de armonización de las guías de la ICH

Código	Temas de armonización	Código	Guías actualmente publicadas
Calidad (Q)	Estabilidad	Q1	6
	Validación analítica	Q2	1
	Impurezas	Q3	5
	Farmacopeas	Q4	3
	Calidad de los productos biotecnológicos	Q5	5
	Especificaciones	Q6	2
	Nomas de correcta fabricación	Q7	1
	Desarrollo farmacéutico	Q8	2
	Gestión del riesgo	Q9	2
	Sistema de calidad farmacéutica	Q10	2
	Desarrollo y fabricación de principios activos	Q11	2
	Gestión del ciclo de vida	Q12	1
	Total de guías elaboradas		

Tabla 1: Temas de armonización de las guías de la ICH (continuación)

Código	Temas de armonización	Código	Guías actualmente publicadas
Seguridad (S)	Estudios de carcinogénesis	S1	4
	Estudios de genotoxicidad	S2	1
	Toxicocinética y farmacocinética	S3	3
	Ensayos de toxicidad	S4	1
	Toxicología reproductiva	S5	1
	Productos biotecnológicos	S6	1
	Estudios farmacológicos	S7	2
	Estudios de inmunotoxicología	S8	1
	Evaluación no clínica para medicamentos anticancerígenos	S9	2
	Evaluación de fotoseguridad	S10	1
	Ensayo de seguridad no clínica	S11	1
	Total de guías elaboradas		
Eficacia (E)	Seguridad clínica de medicamentos utilizados en tratamiento de larga duración	E1	1
	Farmacovigilancia	E2	8
	Informes de los estudios clínicos	E3	2
	Estudios de dosis-respuesta	E4	1
	Factores étnicos	E5	2
	Buenas prácticas clínicas	E6	1
	Estudios clínicos en población geriátrica	E7	2
	Consideraciones generales de los estudios clínicos	E8	1
	Principios estadísticos de los estudios clínicos	E9	1
	Elección del grupo control en los estudios clínicos	E10	1
	Estudios clínicos en población pediátrica	E11	1
	Evaluación clínica por categoría terapéutica	E12	1
	Evaluación clínica	E14	2
	Definición en farmacogenética y farmacogenómica	E15	1
	Cualificación de biomarcadores genómicos	E16	1
	Estudios clínicos multiregionales	E17	1
	Metodologías de muestro genómico	E18	1
	Total de guías elaboradas		
Guías multidisciplinar (M)	MedDRA: Medical Terminology	M1	1
	Electronic Standards	M2	1
	Estudios de seguridad no clínicos	M3	2
	El Documento técnico común	M4	1
	Elementos y estándares para los diccionarios de medicamentos	M5	1
	Terapia génica	M6	1
	Impurezas genotóxicas	M7	1
	El Documento técnico común electrónico	M8	1
Total de guías elaboradas			9

1.2. Regulación en Europa

1.2.1. Evolución de la normativa y regulación de medicamentos genéricos

A continuación se estudia la evolución de aquella normativa que permite entender la regulación actual de los medicamentos genéricos en Europa:

Con el objetivo de proteger la salud y la libre circulación de medicamentos por todos los Estados miembros de la Unión Europea, desde el año 1965 empezaron a aprobarse directivas armonizadoras europeas. La primera de ellas fue la **Directiva 65/65/CEE**³ que incidió en suprimir de forma general las divergencias que existían en materia de regulación de medicamentos en los diferentes Estados miembros.

A partir del año 1975, diversas directivas modificaron la anterior directiva a fin de proseguir en la aproximación legislativa y a la vez consolidar la aplicación de los primeros principios para avanzar en el camino de la libre circulación de medicamentos en Europa. La **Directiva 75/319/CEE**⁴ estableció un procedimiento europeo de autorización de medicamentos denominado Procedimiento Multiestado para promover el reconocimiento de una autorización sanitaria concedida por un Estado miembro y dotó a la Comunidad de instituciones con competencia en el ámbito farmacéutico como un Comité de Especialidades Farmacéuticas al cual se le encomendó la labor de unificar criterios de regulación de medicamentos y resolver disparidades que se produjeran en la aplicación del procedimiento europeo creado. El Comité de Especialidades Farmacéuticas integró a representantes de los diferentes Estados miembros y de la Comisión Europea. En la misma fecha se aprobó la **Directiva 75/318/CEE**⁵, en la que uno de sus objetivos primordiales fue el de eliminar las diferencias que todavía subsistían en la información y documentación de los expedientes de registro de un nuevo medicamento. Los medicamentos de Alta Tecnología, en especial los obtenidos por Biotecnología quedaron regulado a las disposiciones de la **Directiva 87/22/CEE**⁶ por la cual debían seguir un nuevo procedimiento de autorización de registro de ámbito europeo llamado Procedimiento de Concertación.

Los avances tecnológicos y científicos indujeron a que las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE fueran sucesivamente actualizadas por otras directivas, modificándose entre otros aspectos, la documentación a presentar en los expedientes de registro. En la misma línea, la Directiva 75/318/CEE se fue modificando por directivas posteriores hasta que finalmente su anexo fue sustituido íntegramente por una nueva redacción en la **Directiva 91/507/CEE**⁷. En el año 1992, se aprobaron otro conjunto de directivas de las que cabe destacar la **Directiva 92/27/CEE**⁸ que fijaba las normas relativas al etiquetado y el prospecto de los medicamentos.

En 1993 se aprobó un conjunto normativo que modificaba sustancialmente la legislación comunitaria en materia de registro de medicamentos. La **Directiva 93/39/CEE**⁹; la **Directiva 93/41/CEE**¹⁰; y el **Reglamento (CEE) 2309/93 del Consejo**¹¹, adaptaron las disposiciones anteriores a una visión nueva del concepto de registro europeo de medicamentos con la finalidad de alcanzar un verdadero mercado único para los productos farmacéuticos. Cabe destacar en esta reforma la introducción de una nueva institución europea, la **Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos** ("*European Medicines Evaluation Agency*" (EMA) dentro de cuya estructura se engloba el Comité de Especialidades Farmacéuticas ("*Committee for Proprietary Medicinal Products*" CPMP). Además se modificó la normativa de tramitación de los Procedimientos de registro Multiestado y de Concertación, que pasaron a denominarse **Procedimiento de registro de Reconocimiento Mutuo** y **Procedimiento de registro Centralizado** respectivamente, que entraron en vigor el 1 de enero de 1995 y que están vigentes en la actualidad. El nuevo sistema de evaluación de medicamentos se basa en la cooperación de las Autoridades Sanitarias nacionales de todos los Estados miembros que forman la Unión Europea y en la coordinación de todo el sistema por parte de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

La coexistencia de numerosas directivas y modificaciones de las mismas aplicables en materia de medicamentos de uso humano dificultaban su consulta y consecuentemente su correcta aplicación, esto propició a que el Parlamento Europeo y el Consejo a través de la **Directiva 2001/83/CE**¹² establecieran un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Mediante esta fórmula jurídica se recopilan las normas comunitarias, ordenadas metódica y sistemáticamente, y se derogan muchas de las directivas anteriores. En materia de medicamentos genéricos, la Directiva establece de forma más precisa los casos en los que no es necesario aportar resultados de los estudios toxicológicos y farmacológicos, o estudios clínicos para obtener la autorización de un medicamento esencialmente similar a un medicamento autorizado, y en concreto en el artículo 10.1 establece:

Artículo 10.1

*iii) bien que el medicamento es **esencialmente similar** a algún otro medicamento autorizado en la Comunidad, según las disposiciones comunitarias vigentes, desde hace seis años como mínimo y comercializado en el Estado miembro para el que se curse la solicitud; el citado período se elevará a diez años cuando se trate de medicamentos de alta tecnología autorizados de acuerdo con el procedimiento establecido por el apartado 5 del artículo 2 de la Directiva 87/22/CEE del Consejo(21); además, los Estados miembros podrán igualmente ampliar el citado período a diez años, mediante una decisión única que cubra todos los medicamentos comercializados en sus respectivos territorios, cuando estimen que así lo exigen las necesidades de la salud pública. Los Estados miembros podrán suspender la aplicación del período de seis años una vez pasada la fecha del agotamiento de la patente que ampare el medicamento original.*

En esta directiva solo aparece el término *esencialmente similar* como concepto jurídico indeterminado ya que no está definido en ninguna de las regulaciones, y solo hallaba una definición en la "*Guideline on the investigation of bioequivalence*"⁴⁴ de la EMA (CPMP/EWP/QWP/1401/98). De hecho, es la publicación de esta guía en su primera versión de 1991 en la que se introduce por primera vez en Europa el concepto de medicamento esencialmente similar, como es el caso de los medicamentos genéricos.

"A proprietary medicinal product will be regarded as essentially similar to another product if it has the same qualitative and quantitative composition in terms of active principles (substances), and the pharmaceutical form is the same and, where necessary, bioequivalence with the first product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies carried out".

Con la aprobación del Código¹³, el panorama legislativo comunitario en materia de registro de medicamentos de uso humano quedó regulado básicamente por las siguientes normativas: **Reglamento 2309/93, Directiva 93/41/CEE y Directiva 2001/83/CE (Código comunitario)**.

A partir del Código comunitario, han surgido otras directivas que lo han modificado en mayor o menor medida. La **Directiva 2003/63/CE**¹⁴ adaptó el anexo I de la Directiva 2001/83/CE relativo a la presentación y el contenido del expediente de toda solicitud de autorización de comercialización al formato de Documento técnico común (DTC). Este formato nació en el marco de la Conferencia internacional sobre armonización (ICH), en el que se llegó a un acuerdo para proporcionar un formato y una terminología común en Europa, Estados Unidos y Japón.

Posteriormente, en fecha 30 de abril de 2004 fueron publicadas en el Diario Oficial de Unión Europea dos directivas y un reglamento que configuran lo que se conoce como la **reforma de la legislación farmacéutica europea en materia de medicamentos de uso humano**¹⁵ ¹⁶: la **Directiva 2004/27/CE**¹⁷, la **Directiva 2004/24/CE**¹⁸ y el **Reglamento 726/2004**¹⁹. Esta reforma es la que ha contribuido en mayor medida al desarrollo de los medicamentos genéricos en Europa ya que entre otros objetivos, pretende aportar un equilibrio óptimo entre medicamentos innovadores y medicamentos genéricos.

El origen de la reforma de la legislación farmacéutica se encuentra en el artículo 71 del Reglamento 2309/93/CEE dónde se dice que en un plazo de 6 años a partir de la entrada en vigor del mencionado Reglamento (es decir, hasta el 2001), la Comisión Europea presentaría un informe general sobre la experiencia adquirida como resultado de la aplicación de los procedimientos comunitarios para otorgar las autorizaciones de comercialización de medicamentos establecidos en el Reglamento 2309/93 del Consejo (Procedimiento Centralizado), así como los que figuran en el Capítulo 3 de la Directiva 75/319/CEE y el Capítulo 4 de la Directiva 81/851/CEE (Procedimiento de Reconocimiento Mutuo). En cumplimiento a la legislación, la Comisión Europea encargó una auditoría de los procedimientos y del funcionamiento de la Agencia a Cameron Mc Kenna y Andersen Consulting y posteriormente elaboró un informe²⁰ exponiendo las conclusiones de la evaluación del funcionamiento de los procedimientos de registro y sus propuestas de revisión. Desde entonces ha habido un intenso y complicado **proceso legislativo**²¹ a lo largo de 2 años y 5 meses a través de la Comisión, el Parlamento y el Consejo Europeo hasta la adopción de los documentos que configuran hoy la revisión legislativa del derecho farmacéutico comunitario.

La reforma introduce en la legislación comunitaria la definición de medicamento genérico y medicamento de referencia, crea un único periodo de protección de datos en todos los Estados Miembros relativos al medicamento de referencia y contempla la posibilidad de efectuar el desarrollo de un medicamento genérico sin que ello suponga una infracción del derecho de patente.

En la actualidad, la **regulación de medicamentos genéricos en Europa**²² se encuentra en la el **artículo 10** de la **Directiva 2001/83** modificada por **Directiva 2004/27/CE** y el **apartado 3 del artículo 3** del **Reglamento 726/2004**.

Tabla 2: Regulación de medicamentos genéricos en la Directiva 2004/27/CE y el Reglamento 726/2004

Directiva 2001/83 modificada por la Directiva 2004/27
TÍTULO III COMERCIALIZACIÓN
CAPÍTULO 1 Autorización de comercialización
Artículo 10
Reglamento 726/2004
TÍTULO I DEFINICIONES Y ÁMBITO DE APLICACIÓN
Artículo 3
Apartado 3

1.2.2. Las recomendaciones de la Comisión Europea, la EMA y el CMD(h)

Además de la normativa del Parlamento Europeo y del Consejo, la Unidad de Farmacia de la Comisión Europea lleva una variedad de proyectos de comunicación y de información electrónica cuyo objetivo es facilitar la cooperación entre la Comisión Europea y la Agencia Europea de Medicamentos y las autoridades nacionales responsables de los medicamentos y con el objetivo mejorar el flujo de información hacia la industria farmacéutica y el público en general. De entre estos proyectos, cabe destacar el proyecto EUDRALEX. EUDRALEX es una publicación en la página web de la Unidad de Farmacia de la Comisión Europea²³ organizada en 10 volúmenes de los que cabe destacar:

- ✓ El **“Volume 1 - Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use”** recoge una lista actualizada de la normativa en materia de medicamentos de uso humano en la Unión Europea²⁴.
- ✓ El **“Volume 2A – Procedures for marketing authorization”**²⁵ contiene varios capítulos con recomendaciones regulatorias sobre autorización de comercialización y procedimientos de registro. En materia de medicamentos genéricos cabe destacar el **“Chapter 1 – Marketing Authorisation”**⁴² (Junio 2013) que dedica varios de sus apartados a facilitar la interpretación y la aplicación de la legislación farmacéutica comunitaria para este tipo de medicamentos.

- ✓ El “**volume 2B – Presentation and content of the dossier**”²⁶ dedica un apartado sobre la presentación y el contenido del expediente de registro para solicitar una autorización de comercialización de un medicamento genérico. El “**volume 2C - Regulatory Guidelines**”²⁷ contiene guías regulatorias relacionadas con los requisitos del resumen de las características del producto, prospecto y etiquetado de los medicamentos, y la clasificación de los medicamentos en Europa.
- ✓ El “**Volume 3 Scientific guidelines for medicinal products for human use**”²⁸ que contiene un enlace a las guías científicas preparadas por el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) de la EMA en consulta con las autoridades competentes de los Estados Miembros, para ayudar a la industria a preparar las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos de uso humano. Estas guías pretenden armonizar la forma en que los Estados miembros y la Agencia Europea de medicamentos interpretan y aplican los requisitos detallados de las Directivas comunitarias para la demostración de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Estas guías no son regulaciones o leyes, por lo que no tienen valor legal y no son de obligado cumplimiento. Esto significa que se pueden aplicar de forma justificada otras aproximaciones siempre que se cumplan los requerimientos de las regulaciones aplicables. Aún así, es altamente recomendable que durante todas las etapas de desarrollo de los medicamentos se consulten y sigan las recomendaciones citadas en estas guías, si no se dispone de justificación para utilizar otras aproximaciones.

Además, cabe destacar las guías del *Co-ordination Group for Mutual Recognition Procedure and Decentralised Procedure – Human* (CMDh) es un organismo encargado del examen de cualquier cuestión relacionada con la autorización de comercialización de un medicamento en dos o más Estados Miembros de la Unión Europea mediante un procedimiento de Reconocimiento Mutuo o Descentralizado. El CMDh tiene recomendaciones sobre el registro de los medicamentos por dichos procedimientos y resuelven situaciones de interés.

1.2.3. Ordenamiento jurídico de los medicamentos genéricos

A continuación se analizan la regulación actualmente en vigor de todos los aspectos relativos al registro de medicamentos genéricos en Europa:

1.2.3.1. Marco legal del medicamento genérico

Las solicitudes para la obtención de la autorización de comercialización de un medicamento genérico están basadas en el Artículo 10.1 de la Directiva 2001/83 modificada por la Directiva 2004/27/CE. Los medicamentos genéricos son medicamentos referidos a un medicamento llamado “de referencia” cuya autorización de comercialización ha sido otorgada por un Estados Miembros o por la Unión Europea. Las solicitudes para la autorización de un medicamento genérico deben contener datos administrativos, datos de calidad completos y datos de bioequivalencia con el medicamento de referencia.

Artículo 10

1. No obstante lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8, y 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 genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo al artículo 6 desde hace ocho años como mínimo en un Estado miembro o en la Comunidad.

1.2.3.2. La definición de medicamento genérico

El apartado 2.b) del artículo 10 de la Directiva 2001/83 modificada por la Directiva 2004/27/CE introduce en la legislación europea la definición de medicamento genérico:

Artículo 10

*2. b) **Medicamento genérico:** todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa se considerarán una misma sustancia activa, 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 presentes en una sustancia activa autorizada. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar dispensado de los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.*

Los medicamentos genéricos son medicamentos con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, y que hayan demostrado bioequivalencia.

Cabe destacar dos aclaraciones que se detallan en la misma definición, y son los conceptos de "misma sustancia activa" y "misma forma farmacéutica": es decir, la misma definición clarifica qué distintas formas de un principio activo se pueden considerar como misma sustancia activa, y también que las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica y podrán considerarse dentro del ámbito de la definición de medicamento genérico.

Por último, cabe destacar que según el artículo 10.3 de la misma directiva, los medicamentos que no cumplen estrictamente con la definición de medicamento genérico, o cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o en caso de que se modifiquen las sustancias activas, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia la directiva cita que deberán facilitarse los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados a cada caso. Estos medicamentos incluidos en el artículo 10.3 de solicitud híbrida, no tienen la consideración de medicamento genérico.

Artículo 10

3. En los casos en que el medicamento no esté incluido en la definición de medicamento genérico de la letra b) del apartado 2 o cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o en caso de que se modifiquen las sustancias activas, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia, deberán facilitarse los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados

1.2.3.3. El medicamento de referencia

El apartado 2.a) del artículo 10 de la Directiva 2001/83 modificada por la Directiva 2004/27/CE introduce en la legislación europea la definición del medicamento de referencia:

Artículo 10

*2. a) **Medicamento de referencia** "todo medicamento autorizado con arreglo al artículo 6, de conformidad con el artículo 8".*

En concreto, el artículo 6 hace referencia al principio básico de que ningún medicamento puede ser puesto en el mercado de un Estado miembro a menos que haya obtenido una autorización de comercialización y el artículo 8 hace mención a que para obtener dicha autorización de comercialización el solicitante, que debe estar establecido en la Unión Europea, debe presentar una solicitud a la autoridad competente que contenga los documentos que se listan en el mencionado artículo. Por tanto, el medicamento que sirve de referencia para un medicamento genérico debe ser un medicamento autorizado por la autoridad competente que haya previamente presentado una solicitud conteniendo datos completos pre-clínicos y clínicos.

Según el artículo 10.1 de la misma directiva, se requiere también que el medicamento de referencia esté autorizado, como mínimo, en un Estado Miembro o en la Comunidad, aunque ese Estado Miembro no sea en el Estado Miembros en el que se presenta la solicitud para el medicamento genérico. Además, el medicamento de referencia puede estar actualmente autorizado o bien puede haber sido autorizado con anterioridad aunque en el momento de la solicitud de autorización de comercialización del medicamento genérico ya no lo esté.

Artículo 10

1. No obstante lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8, y 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 genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo al artículo 6 desde hace ocho años como mínimo en un Estado miembro o en la Comunidad.

1.2.3.4. Las patentes

El apartado 6 del artículo 10 de la Directiva 2001/83 introduce la posibilidad de que se realice el desarrollo, las pruebas y la experimentación necesarios para conseguir la autorización de un medicamento genérico antes de que finalice el periodo de protección de la patente del medicamento innovador de referencia sin por ello violar la reglamentación relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial:

Artículo 10

6. La realización de los estudios necesarios para la aplicación de los apartados 1, 2, 3 y 4 y los consiguientes requisitos prácticos no se considerarán contrarios al derecho sobre patentes ni a los certificados de protección complementaria para medicamentos.

Por tanto, un medicamento genérico puede ser registrado y autorizado por las autoridades sanitarias antes del vencimiento de la patente del medicamento de referencia.

1.2.3.5. El periodo de protección

La normativa europea establece dos tipos de periodos de protección para los medicamentos innovadores: un periodo de protección de datos y un periodo de protección de comercialización.

La referencia a los periodos de protección de los medicamentos autorizados por el procedimiento de registro centralizado se encuentra en el apartado 11 del artículo 14 del Reglamento 726/2004/CE:

Artículo 14

*Sin perjuicio de la legislación relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial, los medicamentos de uso humano autorizados con arreglo a lo dispuesto en el presente Reglamento se beneficiarán de un periodo de protección de los datos de **ocho años** y de un periodo de protección de la comercialización de **diez años**. (...)*

Para los medicamentos registrados por otros procedimientos de registro distintos del procedimiento centralizado, debemos referirnos al apartado 1 del artículo 10 de la Directiva 2001/83 modificada por la Directiva 2004/27:

Artículo 10

*1. No obstante lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8, y 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 genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo al artículo 6 desde hace **ocho años** como mínimo en un Estado miembro o en la Comunidad.
Los medicamentos genéricos autorizados con arreglo a la presente disposición no se comercializarán hasta transcurridos **diez años** desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia*

El periodo de protección de datos es aquel periodo de tiempo durante el cual las autoridades sanitarias reguladoras no están autorizadas a consultar el dossier de registro del medicamento de referencia al que se refiere un medicamento genérico en su solicitud de registro, con el fin de verificar la seguridad y la eficacia de este último. Las autoridades no pueden aceptar la solicitud de un medicamento genérico hasta transcurridos 8 años desde la fecha de autorización del medicamento innovador de referencia.

El periodo de protección de comercialización es aquel periodo de tiempo durante el cual los medicamentos genéricos autorizados no pueden ser comercializados. Para este periodo, la normativa europea establece que los medicamentos genéricos autorizados no podrán comercializarse hasta transcurridos los 10 años desde la fecha de autorización inicial del medicamento de referencia.

Además, 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 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 aquellas nuevas indicaciones autorizadas durante los 8 primeros años desde la fecha de autorización inicial.

Artículo 10, párrafo último

El periodo de diez años a que se hace referencia en el párrafo segundo se ampliará hasta un máximo de once años si, durante los primeros ocho años del periodo de diez años, el titular de la autorización de comercialización obtiene una autorización para una o varias nuevas indicaciones terapéuticas 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.

Artículo 14 Reglamento 726/2004

(...) Este último se ampliará hasta un máximo de once años si, en el curso de los primeros ocho años de esos diez años, el titular de la autorización de comercialización obtiene una autorización para una o varias indicaciones terapéuticas que, durante la evaluación científica previa a su autorización, se considera que aportan un beneficio clínico considerable en comparación con las terapias existentes."

1.2.3.6. El expediente de registro

El formato del **expediente de registro en Europa es el establecido en el marco de la ICH²⁹**. La adopción del CTD se realiza mediante la Directiva 2003/63/CE. En concreto, el apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2003/63/CE establece:

Artículo 8

3. La solicitud irá acompañada de los siguientes datos y documentos presentados, con arreglo al Anexo I

En concreto, la Parte II "*Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos*", apartado 1. Medicamentos esencialmente similares, punto 2), de este Anexo I sobre "*Normas y protocolos analíticos, toxicológicos farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos*", es dónde encontramos los requisitos específicos de las solicitudes de medicamentos genéricos:

b) Las solicitudes basadas en el inciso iii) de la letra a) del apartado 1 del artículo 10 (medicamentos esencialmente similares, esto es, genéricos) incluirán los datos descritos en los módulos 1, 2 y 3 de la parte I del presente anexo, junto con los datos que demuestren la biodisponibilidad y la bioequivalencia con el medicamento original, siempre que este no sea un medicamento biológico (véase el punto 4 de la parte II, Medicamentos biológicos similares).

La Parte I del mencionado Anexo, "*Requisitos de los expedientes normalizados de autorización de comercialización*", describe el formato de las solicitudes estándares (es decir, del Módulo 1 al Módulo 5).

Los expedientes de registro de los medicamentos genéricos deben contener la siguiente documentación:

- ✓ El **MÓDULO 1: Información administrativa e información de prescripción** contiene los datos administrativos. El contenido del Módulo 1 es distinto para cada una de las regiones ICH y por ello no se considera parte del CTD.
- ✓ El **MÓDULO 2: Resúmenes del Common Technical Document** contiene resúmenes y revisiones preparados por personas cualificadas sobre los datos químicos, farmacéuticos y biológicos, los datos farmaco-toxicológicos y los datos clínicos presentados en el Módulo 3 de calidad, el Módulo 4 de informes de estudios preclínicos y el Módulo 5 de informes de estudios clínicos.
- ✓ El **MÓDULO 3: Calidad** contiene la documentación química, farmacéutica y biológica que avala la calidad del medicamento.
- ✓ El **MÓDULO 5: Informes sobre los estudios clínicos** contiene los informes sobre los estudios clínicos realizados, que en el caso de los medicamentos genéricos corresponde al estudio de bioequivalencia. El Módulo 5 junto al resumen escrito clínico constituyen la documentación clínica del expediente de registro.

El expediente de registro de un medicamento genérico no contiene el **MÓDULO 4: Informes sobre los estudios preclínicos** con informes sobre los estudios preclínicos realizados. El Módulo 4 junto al resumen escrito preclínico constituyen la documentación toxicológica y farmacológica del expediente de registro y no se debe presentar en las solicitudes de medicamentos genéricos.

1.2.3.7. La autorización y el procedimiento de registro

Según el artículo 6 de la Directiva 2001/83 y el artículo 3 del Reglamento 726/2004, ningún medicamento puede comercializarse en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización nacional o se haya concedido una autorización comunitaria por parte de la EMA:

Artículo 6

No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización con arreglo a la presente Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento (CE) nº 726/2004

Artículo 3

1. No podrá comercializarse en la Comunidad ningún medicamento que figure en el anexo a no ser que la Comunidad haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento.

Con el fin de obtener una **autorización nacional** para la comercialización de un medicamento en un solo Estado miembro de la Unión Europea, se debe presentar una solicitud a la autoridad competente de dicho Estado miembro. Este **Procedimiento nacional** está regulado por el Capítulo 4 de la Directiva 2001/83 modificada por la Directiva 2004/27.

En los casos en los que se soliciten diferentes autorizaciones nacionales para el mismo medicamento en más de un Estado miembro de la Unión Europea, y el titular del medicamento ya haya obtenido una autorización en un Estado miembro, se debe presentar la solicitud en los demás Estados miembros concernidos a través del **procedimiento europeo de Reconocimiento Mutuo**. Los Estados miembros concernidos reconocen la autorización de comercialización concedida por el primer Estado miembro y autorizan el medicamento en sus respectivos Estados miembros. En el caso en que no exista ninguna autorización de comercialización en ningún Estado miembro, la solicitud debe presentarse en todos los Estado miembros en los que se pretende comercializar el medicamento a través el **procedimiento europeo Descentralizado**, escogiendo uno como Estado miembro de referencia.

En base al informe de evaluación preparado por el Estado miembro de referencia y los comentarios de los Estados miembros concernidos, todos los Estados deciden la concesión de la autorización de comercialización. Los procedimientos descentralizado y por reconocimiento mutuo están regulados por el Capítulo 4 de la Directiva 2001/83 modificada por la Directiva 2004/27.

Con el fin de obtener una **autorización comunitaria** para la comercialización de un medicamento en todos los Estados miembros de la Unión Europea, se debe presentar una solicitud a la EMA. Esta autorización es válida en toda la Unión Europea y concede los mismos derechos y obligaciones en todos los Estados Miembros. Sólo los medicamentos genéricos basados en medicamentos de referencia autorizados por procedimiento centralizado pueden utilizar este **procedimiento centralizado**. Por tanto, este procedimiento no está destinado a medicamentos genéricos sino que se reserva especialmente para medicamentos obtenidos por medio de procesos biotecnológicos, medicamentos de terapia avanzada, medicamentos que contengan una sustancia activa nueva cuya indicación terapéutica sea el tratamiento de alguna de una enfermedades importante o bien medicamentos con nuevos principios activos, medicamentos que constituyen una innovación terapéutica, científica o técnica significativa o medicamentos cuya autorización comunitaria supone un interés para los pacientes a nivel europeo. El Procedimiento europeo centralizado está regulado por el Capítulo 1 Presentación y examen de solicitudes – Autorizaciones del Título II Autorización y control de los medicamentos de uso humano del Reglamento 726/2004/CE.

1.2.3.8. La bioequivalencia

El apartado 2.b) del artículo 10 de la Directiva 2001/83 modificada por la Directiva 2004/27/CE introduce la base clínica para la autorización de un medicamento genérico:

Artículo 10

*2. b) Medicamento genérico: todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica, y **cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.** (...)*

El solicitante podrá estar dispensado de los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas”.

Los estudios clínicos de bioequivalencia son el método aceptado para demostrar que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento innovador de referencia. . La “*Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) es la guía principal que desarrolla los requisitos en la realización de los estudios de bioequivalencia y establece los criterios para su diseño, su procedimiento y su evaluación. La normativa también prevé algunas situaciones en las que no será necesaria la realización de dicho estudios.

1.3. Regulación en Estados Unidos

1.3.1. Evolución de la normativa y regulación de medicamentos genéricos

A continuación se estudia la evolución de aquella normativa clave para entender la regulación actual de los medicamentos genéricos en Estados Unidos.

Con el objetivo de que los medicamentos sean seguros y eficaces para el uso indicado y, que la información, promoción y comercialización de los productos sea veraz, informativa y no engañosa, la **Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)**³⁰ con todas sus modificaciones es la ley básica que regula los medicamentos en Estados Unidos. Esta ley se aprobó en año **1938** para regular que todos los nuevos medicamentos no pudieran comercializarse en el mercado interestatal sin que la FDA hubiera concedido una autorización basada en criterios de seguridad.

En el año **1962** se modificó la anterior ley con la modificación **Kefauver-Harris Amendment to the FD&C act**³¹. A partir de esta modificación, los medicamentos debían demostrar su eficacia (además de su seguridad) con la realización de estudios clínicos para poder ser comercializados. Esta modificación marca el inicio del procedimiento de autorización de medicamentos en los Estados Unidos. Con esta modificación, la FDA creó un programa (*Drug Efficacy Study Implementation (DESI) program*) para hacer una revisión de los medicamentos introducidos en el mercado entre 1938 y 1962: a los medicamentos existentes en el mercado antes del 1938 se les concedió la autorización para continuar en el mercado, asumiendo su eficacia y seguridad por su tiempo de uso; aquellos comercializados en el mercado entre 1938 y 1962 se vieron sujetos a una revisión por parte de la FDA por un procedimiento abreviado (*Abbreviated New Drug Application: ANDA*). Se evaluaron más de 3000 medicamentos y unos 900 fueron eliminados del mercado y a otros se les cambió la indicación terapéutica o fórmula farmacéutica.

La modificación del año 1962 requería la realización de estudios clínicos adicionales que demoraban el tiempo de acceso al mercado de los medicamentos pero no se extendía la duración de las patentes. Además, los medicamentos genéricos debían llevar a cabo exactamente los mismos estudios de seguridad y eficacia que los medicamentos innovadores para poder ser comercializados, provocando costos muy altos. Por ello, en el año 1984, se publicó la **Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act**³² (más conocida como la **ley Hatch-Waxman**). Esta ley es sin duda la que ha contribuido en mayor medida al desarrollo de los medicamentos genéricos en Estados Unidos es resultado del compromiso entre la industria innovadora y la industria de los genéricos para reducir el coste de introducción de los medicamentos genéricos en el mercado y reducir así también su precio protegiendo a su vez el desarrollo de los nuevos medicamentos.

En concreto, la ley proporciona a los titulares de patentes de un determinado medicamento una extensión de la protección de la patente con el fin de compensar el tiempo de desarrollo de los medicamentos y a la etapa de autorización por parte de la FDA previa a la comercialización del medicamento, y delimita las circunstancias en las que el medicamento genérico puede hacer referencia a los estudios realizados con el medicamento innovador para obtener su autorización, revirtiendo así décadas de reconocimiento al innovador como único propietario de estos datos. Además, la ley crea un nuevo procedimiento de registro abreviado ("Abbreviated New Drug Application, ANDA") en el que el medicamento genérico debe demostrar que tiene el mismo principio activo, vía de administración, forma farmacéutica, dosis y propiedades farmacocinéticas (bioequivalencia) que su correspondiente medicamento innovador. Además, se permite que los medicamentos genéricos puedan infringir patentes durante el transcurso de su desarrollo farmacéutico (conocido como *disposición Bolar*). Esta ley asegura que una vez han vencido las patentes, los consumidores puedan beneficiarse de forma rápida de versiones genéricas de los mismos a precios más asequibles.

La publicación en 1992 de la **ley de pago de derechos del usuario de medicamentos de venta con receta**³³ (**Prescription drug user free act; PDUFA**) de 1992 es otra de las modificaciones importantes a destacar para la industria farmacéutica de medicamentos. El objetivo de esta ley fue el de acelerar el proceso de evaluación de las solicitudes de nuevos medicamentos (NDA) manteniendo la calidad, transparencia y consistencia en el proceso de evaluación. Para ello, el proceso de evaluación de medicamentos que era financiado enteramente por el Gobierno Federal se reemplazó por un sistema financiado parcialmente por la industria farmacéutica. Es decir, las compañías farmacéuticas pagaban una "cuota de usuario" con cada solicitud para un nuevo medicamento y al medicamento se le otorga un estatus de "aprobación por la vía rápida" ("**fast-track**" en inglés). La PDUFA llevó consigo un incremento de personal, actualización de la tecnología (presentación y revisión electrónica de documentación). El tiempo de autorización disminuyó de 30 a 12 meses, de promedio.

La **ley de modernización de la FDA**³⁴ (**FDA modernization act; FDAMA**) de 1997 se publicó con el fin de incrementar el control de calidad, seguridad y asegurar la eficacia de los medicamentos consiguiendo un proceso de evaluación y autorización de medicamentos más eficiente y con mayor transparencia. Esta ley estableció entre otros muchos aspectos la publicación de los documentos guía para la industria farmacéutica que se encuentran a día de hoy en la web de la FDA.

En 2007, se publican nuevas modificaciones (**Food and Drug Administration Amendments Act of 2007**)³⁵ que ponen énfasis en la seguridad de los medicamentos y evalúan los riesgos de seguridad de los medicamentos, y otorgan nuevas responsabilidades a la FDA. Además, la ley de Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) es confirmada y expandida asegurando que el personal de la FDA dispone de suficientes recursos para realizar las evaluaciones de medicamentos.

En relación a los medicamentos genéricos, otra importante modificación es la publicación en 2012 de la **Generic Drug User Fee Amendments (GDUFA)**³⁶. Debido al éxito conseguido con la PDUFA se publicó esta modificación con el objetivo de acelerar el acceso de medicamentos genéricos seguros y eficaces al mercado a un menor coste. Del mismo modo de que la PDUFA, con esta modificación la FDA se compromete a evaluar un 90 por ciento de las solicitudes de medicamentos genéricos en 10 meses desde la fecha de presentación en el año 5 de inicio del programa GDUFA (es decir, inicio el 1 de Octubre de 2016). Para conseguir este objetivo, la FDA publicó varias recomendaciones para mejorar la calidad de las solicitudes y disminuir el tiempo de evaluación de las mismas.

En la actualidad, la **Federal Food, Drug and Cosmetic Act** con todas sus modificaciones es la ley es la más extensa de su categoría en el mundo, consta de nueve capítulos y varios apéndices. En el **Subcapítulo A Drug and Devices** del **Capítulo V** se encuentra la regulación de medicamentos, y en concreto en la Sección 355 New Drug, el apartado (j) es dónde se regulan las solicitudes de medicamentos genéricos.

Tabla 3: Regulación de medicamentos genéricos en la **Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)**

Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)
Chapter V—Drugs and Devices (section 351 – 360n)
Subchapter A--Drugs and Devices
Section 355 New Drugs
(j) Abbreviated new drug applications

1.3.2. El *Code of Federal Regulations*, las recomendaciones (guidances) y los manuales de políticas y procedimientos (MaPPs)

En Estados Unidos todas las regulaciones se recopilan en el **Code of Federal Regulations (CFR)**³⁷. El CFR no aporta ninguna novedad legislativa, sino que es una recopilación de normas legales ordenadas metódica y sistemáticamente. El CFR representa un notable beneficio debido a que facilita la consulta y consecuentemente la correcta aplicación de la normativa en materia de regulación de medicamentos.

El CFR cuenta con más de 50 títulos, y en concreto el **Título 21** formado a su vez por 1499 partes, es el que contiene la mayoría de regulaciones sobre medicamentos. Cada título de CFR es revisado una vez al año. La revisión del título 21 tiene lugar aproximadamente cada mes de abril.

En materia de medicamentos genéricos, los Subapartados C y D de la Parte 314 es el que contienen la regulación sobre medicamentos genéricos. Los **Subapartados C – Abbreviated applications** y **D – FDA Action on Applications and Abbreviated applications** describen los requerimientos y procedimientos de registro relativos a las **solicitudes abreviadas** de medicamentos genéricos.

Tabla 4: Regulación de medicamentos genéricos en la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)

Title 21 - Food and Drugs
Chapter I - Food and drug administration department of health and human services
SUBCHAPTER D—DRUGS FOR HUMAN USE
Part 314 - APPLICATIONS FOR FDA APPROVAL TO MARKET A NEW DRUG"
Subpart C—Abbreviated Applications (sections 314.92 to 314.99)
Subpart D—FDA Action on Applications and Abbreviated Applications (sections 314.100 to 314.170)

Las **guías ("Guidances (Drugs)")**³⁸ son recomendaciones preparadas por el personal de la FDA para ayudar a la industria al desarrollo, la fabricación y el control de los medicamentos, y el contenido, la evaluación, la autorización de solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos de uso humano. Estas guías pretenden además alcanzar una consistencia dentro de la misma FDA en los criterios para la demostración de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Estas guías no son regulaciones o leyes, por lo que no tienen valor legal y no son de obligado cumplimiento. Esto significa que se pueden aplicar de forma justificada otras aproximaciones siempre que se cumplan los requerimientos de las regulaciones aplicables. Aún así, es altamente recomendable que durante todas las etapas de desarrollo de los medicamentos se consulten y sigan las recomendaciones citadas en estas guías, si no se dispone de justificación para utilizar otras aproximaciones. La lista de guías está publicada de forma permanentemente actualizada en la web³⁹.

En materia de medicamentos genéricos hay dos categorías específicas de guías relacionadas con estos medicamentos: "*Bioequivalence Recommendations for Specific Products*", "*Generics*" y las "*Industry letters*".

Los manuales de políticas y procedimientos (**Manual of Policies & Procedures**)⁴⁰ son documentos con instrucciones oficiales que explican los procedimientos y prácticas internas de los evaluadores de la FDA con el fin de estandarizar los procesos de evaluación de los medicamentos. Los MAPPs son públicos con el fin de ayudar a la industria a entender mejor las políticas, definiciones, responsabilidades y procedimientos que sigue el personal de la FDA. En materia de medicamentos genéricos, los MAPPs se encuentran en el Capítulo 5200 dentro de la página web de la FDA.

1.3.3. Ordenamiento jurídico de los medicamentos genéricos

A continuación se analizan la regulación actualmente en vigor de todos los aspectos relativos al registro de medicamentos genéricos en Estados Unidos:

1.3.3.1. Marco legal del medicamento genérico

Las solicitudes para la obtención de la autorización de comercialización de un medicamento genérico están basadas en la sección 505(j) del Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Los medicamentos genéricos son medicamentos referidos a un medicamento llamado “de referencia” cuya autorización de comercialización ha sido otorgada por la FDA. Las solicitudes para la autorización de un medicamento genérico deben contener datos administrativos, datos de calidad completos y datos de bioequivalencia con el medicamento de referencia.

(j) Abbreviated new drug applications

(1) Any person may file with the Secretary an abbreviated application for the approval of a new drug.

(2)(A) An abbreviated application for a new drug shall contain (...)

1.3.3.2. La definición de medicamento genérico

La sección 314.3 “Definitions” dentro del Subapartado A – General Provisions del Título 21 del CFR introduce en la legislación de los Estados Unidos la definición de medicamento genérico:

314.3 Definitions

(b) (...)

Authorized generic drug means a listed drug, as defined in this section, that has been approved under section 505(c) of the act and is marketed, sold, or distributed directly or indirectly to retail class of trade with labeling, packaging (other than repackaging as the listed drug in blister packs, unit doses, or similar packaging for use in institutions), product code, labeler code, trade name, or trademark that differs from that of the listed drug.

Los medicamentos genéricos son iguales a un medicamento de referencia (“listed drug”) pero que son comercializados, vendidos o distribuidos con un acondicionado, nombre o marca comercial diferente a la del dicho medicamento.

La sección 314.92 “Drug products for which abbreviated applications may be submitted” del CFR delimita los medicamentos que son susceptibles de presentar una solicitud abreviada, es decir, son susceptibles de ser un medicamento genérico:

314.92 Drug products for which abbreviated applications may be submitted

(a) Abbreviated applications are suitable for the following drug products within the limits set forth under § 314.93:

(1) Drug products that are the same as a listed drug. A “listed drug” is defined in § 314.3. For determining the suitability of an abbreviated new drug application, the term “same as” means identical in active ingredient(s), dosage form, strength, route of administration, and conditions of use, except that conditions of use for which approval cannot be granted because of exclusivity or an existing patent may be omitted (...)

Los medicamentos genéricos son iguales a un medicamento de referencia (“listed drug”), es decir, con el mismo principio activo, la misma forma farmacéutica, la misma dosis, la misma vía de administración y las mismas condiciones de uso, excepto aquellas condiciones de uso para las que existe exclusividad o existe una patente.

La sección 314.93 *“Petition to request a change from a listed drug”* del CFR describe la solicitud abreviada de un medicamento que no sea idéntico a un medicamento de la lista en su vía de administración, forma farmacéutica, dosis o en el que un principio activo es sustituido por uno de los principios activos de un medicamento de combinación de la lista. Estas son las únicas modificaciones respecto al medicamento de referencia de la lista aceptadas por la FDA. En estos casos, el solicitante debe obtener previamente autorización por parte de la FDA para proceder a la presentación de la solicitud abreviada. Si la FDA autoriza la petición para presentar la solicitud abreviada, dicha autorización debe ir acompañada de la información adicional que la FDA requerirá para evaluar dicha solicitud.

314.93 Petition to request a change from a listed drug

(b) A person who wants to submit an abbreviated new drug application for a drug product which is not identical to a listed drug in route of administration, dosage form, and strength, or in which one active ingredient is substituted for one of the active ingredients in a listed combination drug, must first obtain permission from FDA to submit such an abbreviated application.

1.3.3.3. La definición de medicamento de referencia

La sección 314.3 *“Definitions”* dentro del Subapartado A – General Provisions del Título 21 del CFR introduce en la legislación de los Estados Unidos las definiciones de “medicamento de la lista”, “lista” y “medicamento de referencia de la lista”:

314.3 “Definitions”

***Listed drug** means a new drug product that has an effective approval under section 505(c) of the act for safety and effectiveness or under section 505(j) of the act, which has not been withdrawn or suspended under section 505(e)(1) through (e)(5) or (j)(5) of the act, and which has not been withdrawn from sale for what FDA has determined are reasons of safety or effectiveness. Listed drug status is evidenced by the drug product's identification as a drug with an effective approval in the current edition of FDA's “Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations” (the list) or any current supplement thereto, as a drug with an effective approval. A drug product is deemed to be a listed drug on the date of effective approval of the application or abbreviated application for that drug product.*

***The list** means the list of drug products with effective approvals published in the current edition of FDA's publication “Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations” and any current supplement to the publication.*

***Reference listed drug** means the listed drug identified by FDA as the drug product upon which an applicant relies in seeking approval of its abbreviated application.*

La FDA publica en su web todos los medicamentos que autoriza en una lista oficial denominada "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*" (lista comúnmente conocida como el "*Orange Book*"). El hecho de que un medicamento (medicamento innovador o medicamento genérico) se encuentre publicado en esta lista es una evidencia de que el medicamento dispone de una autorización efectiva basada en la demostración de seguridad y eficacia. Entre los medicamentos de esta lista, la FDA identifica aquellos medicamentos (medicamentos de referencia de la lista) para los que es posible basar una solicitud abreviada para un medicamento genérico.

Además, de acuerdo a la sección 314.92 "*Drug products for which abbreviated applications may be submitted*" del CFR, es posible presentar una solicitud abreviada en aquellos casos en que un medicamento de la lista ya no se esté comercializando por parte de su fabricante.

§ 314.92 Drug products for which abbreviated applications may be submitted.

(a) Abbreviated applications are suitable for the following drug products within the limits set forth under § 314.93:

(...) If a listed drug has been voluntarily withdrawn from or not offered for sale by its manufacturer, a person who wishes to submit an abbreviated new drug application for the drug shall comply with § 314.122.

1.3.3.4. Las patentes

La sección 271 del US Code introduce la posibilidad de que se realice el desarrollo, las pruebas y la experimentación necesarios para conseguir la autorización de un medicamento genérico antes de que finalice el periodo de protección de la patente del medicamento innovador de referencia sin por ello violar la reglamentación relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial:

35 U.S. Code § 271 - Infringement of patent

(e) (1) It shall not be an act of infringement to make, use, offer to sell, or sell within the United States or import into the United States a patented invention (...) solely for uses reasonably related to the development and submission of information under a Federal law which regulates the manufacture, use, or sale of drugs or veterinary biological products.

En Estados Unidos, cualquier solicitud para la autorización de comercialización de un medicamento (innovador o genérico) debe incluir información apropiada sobre el estado de las patentes del medicamento o de las patentes del medicamento de referencia que utiliza como base para obtener la autorización. De acuerdo a la sección 314.53 "*Submission of patent information*" del CFR, las solicitudes de medicamentos innovadores (NDA, New Drug Applications) deben proporcionar información sobre las patentes de principio activo o bien de producto terminado. Esta información sobre las patentes del medicamento se publica en la "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*" en el momento en que se autoriza dicho medicamento. Por tanto, el "*Orange Book*" proporcionar una información clara a la industria de los medicamentos genéricos de las patentes que les afectan.

Por otro lado, las solicitudes de medicamentos genéricos (ANDA, abbreviated New Drug Applications) deben proporcionar información sobre las patentes de su medicamento de referencia. Según la sección 314.94 apartado (12) "*Patent certification*" del CFR se debe incluir una certificación con respecto a cada una de las patentes que en la opinión del solicitante del medicamento genérico afecte al medicamento de referencia de la lista con el que se compara:

- ✓ El solicitante certifica que no hay patentes relevantes o que aun tener conocimiento de la existencia de patentes, dicha información no ha sido presentada a la FDA (certificación de párrafo I)
- ✓ El solicitante certifica que la patente ha expirado (certificación de párrafo II)
- ✓ El solicitante certifica la fecha en que la patente va a expirar (certificación de párrafo III)
- ✓ El solicitante certifica que la patente no es válida o considera que no será infringida por la solicitud del medicamento genérico que se presenta (certificación de párrafo IV)

1.3.3.5. El periodo de protección

La normativa de Estados Unidos establece un periodo de protección de datos para medicamento innovador y un periodo de protección de comercialización para primer medicamento genéricos autorizado.

La sección 314.108 "*New drug product exclusivity*" del CFR introduce en la legislación de los Estados Unidos los periodos de protección de datos de los medicamentos innovadores:

§ 314.108 "New drug product exclusivity"

*(2) If a drug product that contains a new chemical entity was approved after September 24, 1984, in an application submitted under section 505(b) of the act, no person may submit a 505(b)(2) application or abbreviated new drug application under section 505(j) of the act for a drug product that contains the same active moiety as in the new chemical entity for a period of **5 years** from the date of approval of the first approved new drug application, except that the 505(b)(2) application or abbreviated application may be submitted after **4 years** if it contains a certification of patent invalidity or non infringement described in § 314.50(i)(1)(i)(A)(4) or § 314.94(a)(12)(i)(A)(4).*

La FDA no puede aceptar la solicitud de un medicamento genérico hasta transcurridos 5 años desde la fecha de autorización del medicamento innovador de referencia. No obstante, la FDA puede aceptar la solicitud de un medicamento genérico transcurridos 4 años desde la autorización del medicamento innovador de referencia, en aquellos casos en que la solicitud está acompañada de una certificación de patentes de tipo IV (certificación de patente no válida). Además, en los casos en que el medicamento no es una nueva entidad química pero ha requerido la realización de estudios adicionales para demostrar seguridad y eficacia (por ejemplo, para una nueva indicación), la FDA no puede aceptar la solicitud de un medicamento genérico hasta transcurridos 3 años desde la fecha de autorización del medicamento innovador de referencia.

La sección 314.107 (c) del CFR introduce en la legislación de los Estados Unidos los periodos de protección de comercialización del primer medicamento genérico:

§ 314.107 Effective date of approval of a 505(b)(2) application or abbreviated new drug application under section 505(j) of the act.

*(c) Subsequent abbreviated new drug application submission. (1) If an abbreviated new drug application contains a certification that a relevant patent is invalid, unenforceable, or will not be infringed and the application is for a generic copy of the same listed drug for which one or more substantially complete abbreviated new drug applications were previously submitted containing a certification that the same patent was invalid, unenforceable, or would not be infringed, approval of the subsequent abbreviated new drug application will be made effective no sooner than **180 days** from whichever of the following dates is earlier: (...)*

La FDA no puede aceptar la solicitud de otro medicamento genérico hasta transcurridos 180 días (aproximadamente 6 meses) desde la fecha de autorización del medicamento primer medicamento genérico siempre la solicitud de dicho medicamento se acompañara de una certificación de párrafo IV (certificación de patente no válida).

1.3.3.6. El expediente de registro

Los requerimientos sobre el contenido del expediente de registro se regulan en la sección 314.94 *"Content and format of an abbreviated application"* del CFR. Esta sección describe los requisitos respecto al contenido. En cuanto al formato la normativa establece que la FDA publicará guías detalladas. El formato del expediente de registro en Estados Unidos es el establecido en el marco de la ICH y la adopción del formato CTD se realiza mediante la publicación de la *"Guidance for Industry: Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format – General Considerations (August 2001)"*.

El contenido de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos está formado por:

- ✓ Formulario de solicitud
- ✓ Base para la presentación de una solicitud abreviada, es decir, en base a qué medicamento de referencia se sustenta la solicitud e información sobre el periodo de protección de dicho medicamento.
- ✓ Información sobre sus condiciones de uso, sus principios activos, su vía de administración, forma farmacéutica y dosis, etiquetado en relación al medicamento de referencia.
- ✓ Estudios de Bioequivalencia con el medicamento de referencia que demuestre que el medicamento es bioequivalente
- ✓ Documentación que avale la calidad del medicamento (Química, fabricación y controles).
- ✓ Muestras.
- ✓ Certificación de patentes del medicamento de referencia
- ✓ Certificación financiera

1.3.3.7. La autorización y el procedimiento de registro

Según la Sección 355 “*New Drugs*”, letra (a) del Subcapítulo A Drug and Devices dentro del **Capítulo V** del FD&C Act no puede comercializarse ningún medicamento en Estados Unidos sin haber recibido una autorización por parte de la Food and Drug Administration:

§ 355. New drugs

(a) Necessity of effective approval of application

No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any new drug, unless an approval of an application filed pursuant to subsection (b) or (j) of this section is effective with respect to such drug.

Con el fin de obtener una **autorización** para la comercialización de un medicamento en Estados Unidos, se debe presentar una solicitud a la FDA. Dentro de la FDA, la “*Office of Generic Drugs*” del “*Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*” es la oficina encargada de la evaluación de los medicamentos genéricos. Los medicamentos genéricos son autorizados por un **procedimiento de registro abreviado**. Este procedimiento está regulado por del Subapartado D – FDA Action in Applications and Abbreviated Applications.

1.3.3.8. Bioequivalencia

La sección 314.94 (a)(7) “*Bioequivalence*” del CFR introduce la base clínica para la autorización de un medicamento genérico:

314.94 Content and format of an abbreviated application

(...)

(a) Abbreviated new drug applications. Except as provided in paragraph (b) of this section, the applicant shall submit a complete archival copy of the abbreviated new drug application that includes the following:

(...)

*(7) **Bioequivalence.** (i) Information that shows that the drug product is bioequivalent to the reference listed drug upon which the applicant relies. A complete study report must be submitted for the bioequivalence study upon which the applicant relies for approval. For all other bioequivalence studies conducted on the same drug product formulation as defined in §320.1(g) of this chapter, the applicant must submit either a complete or summary report. If a summary report of a bioequivalence study is submitted and FDA determines that there may be bioequivalence issues or concerns with the product, FDA may require that the applicant submit a complete report of the bioequivalence study to FDA*

Los estudios clínicos de bioequivalencia son el método aceptado para demostrar que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento innovador de referencia. La **sección 320 “Bioavailability and Bioequivalence Requirements”** del CFR desarrolla los requisitos en la realización de los estudios de bioequivalencia y establece los criterios para su diseño, su procedimiento y su evaluación.

1.4. Discusión: Análisis comparativo

A continuación se realiza un análisis comparativo entre Europa y Estados Unidos de los diferentes aspectos estudiados en este capítulo:

1. La globalización y la necesidad de unificar criterios en el marco de la autorización y registro de medicamentos son aspectos que han conducido tanto a las agencias reguladoras como a la propia industria farmacéutica a buscar soluciones integradoras a nivel internacional. En este sentido, la globalización aportada por la **Conferencia Internacional de Armonización (ICH)** ofrece grandes ventajas al facilitar la comercialización de medicamentos entre regiones (Europa, Estados Unidos y Japón). Es indiscutible la necesidad de algún tipo de acción de globalización a través de la armonización de los procesos reguladores para evitar estudios redundantes para conseguir el registro y, por tanto, también es una manera de acelerar el proceso y de reducir costes en el desarrollo de los medicamentos. La ICH es el resultado de este nuevo enfoque globalizado y su estudio estructural y organizativo, así como, el desarrollo del proceso de armonización, suponen el punto de partida imprescindible para comprender la regulación de medicamentos en Europa y en Estados Unidos.

Hasta el momento, la ICH ha obtenido logros significativos en la armonización de los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia para registro de nuevos medicamentos en las tres regiones de la ICH. Entre estos logros, la adopción del formato de presentación del registro común (*Common Technical Document*, CTD) supone un cambio notable en el aspecto formal de presentación del expediente de registro por parte de la industria farmacéutica. Por el contrario, la ICH no va más allá de la armonización de los aspectos técnicos del registro de medicamentos, y por tanto, no se observa ninguna iniciativa en el desarrollo de procedimientos de registro comunes entre regiones.

En materia de medicamentos genéricos no se observa ninguna iniciativa específica por parte de la ICH: no hay grupos o subgrupos dedicados a los aspectos técnicos de armonización de los medicamentos genéricos y por tanto no hay ninguna guía específica en esta materia de calidad o de bioequivalencia de medicamentos genéricos que permita armonizar los criterios entre regiones.

2. En materia de **regulación de medicamentos genéricos**, es evidente que Estados Unidos cuenta con un sistema de regulación de medicamentos con más experiencia y más maduro que Europa. En Estados Unidos, el punto de inflexión que provocó el gran desarrollo de los medicamentos genéricos sucedió en 1984 con la publicación del "*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*" (o Hatch-Waxman), mientras que en Europa, el gran cambio en materia de medicamentos genéricos sucedió en 2004 con la publicación de la reforma farmacéutica (Directiva 2004/27 y Reglamento 726/2004).

Cabe destacar la función formal en Estados Unidos del *Code of Federal Regulation (CFR)* que permite disponer en un texto único de la normativa de aplicación y se actualiza cada año. Por tanto, el CFR ha sido el referente normativo en el presente estudio. Ésta, es la misma fórmula utilizada en Europa para la Directiva 2001/83 (código comunitario), pero la publicación de otras directivas posteriores no permite disponer de un código comunitario actualizado que facilite la consulta en un texto único de la normativa que aplica en cada momento.

En la **Tabla 5** se aporta un cuadro comparativo de la regulación actual en materia de medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos.

Además de la regulación, existe otro tipo de normativa que a pesar de no tener valor legal, se debe justificar su cumplimiento. Tanto en Europa como en Estados Unidos hay una amplia publicación de "*guidelines*" para la autorización y comercialización de medicamentos en los respectivos territorios. En Estados Unidos hay una clasificación específica para las guías de aplicación a los medicamentos genéricos mientras que en Europa hay *guidelines* no específicas para estos tipos de medicamentos. Además, la publicación en Estados Unidos de los manuales de políticas y procedimientos (*Manual of Policies & Procedures*) da transparencia a los procedimientos y prácticas internas de los evaluadores de la FDA.

3. Los medicamentos genéricos son tanto en Europa como en Estados Unidos **solicitudes abreviadas** debido a que no requieren la presentación de resultados de ensayos pre-clínicos y clínicos para obtener la autorización de comercialización. Las solicitudes de medicamentos genéricos deben contener datos administrativos, datos de calidad completos y datos de bioequivalencia con el medicamento de referencia.

4. El **medicamento genérico** es un medicamento con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y que haya demostrado bioequivalencia. Cabe destacar que tanto en Europa como en Estados Unidos la normativa permite la posibilidad de que algunas diferencias con respecto al medicamento de referencia sean aceptadas.

En concreto, en Europa las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata y las distintas formas en que se puede presentar un principio activo se consideran en el ámbito de la definición de medicamento genérico (Art. 10.2 b). Otras diferencias con respecto al medicamento de referencia son consideradas como solicitudes híbridas y tienen su propio marco legal (Art. 10.3 de la Directiva 2001/83 modificada). En Estados Unidos, cualquier diferencia con respecto al medicamento de referencia (vía de administración, forma farmacéutica, dosis o en el que un principio activo es sustituido por uno de los principios activos de un medicamento de combinación de la lista) requiere la obtención de una autorización previa por parte de la FDA para proceder a la presentación de la solicitud abreviada (Sección 314.93 del CFR).

Tabla 5: Comparativa de la regulación de los medicamentos genéricos en Europa y en Estados Unidos

Normativa de aplicación en EUROPA		Normativa de aplicación en ESTADOS UNIDOS
Art. 10.2 b) Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27	La definición de medicamento genérico	Sección 314.3 "Definitions" del CFR Sección 314.92 "Drug products for which abbreviated applications may be submitted" del CFR
Art. 10.2 a) Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27	La definición de medicamento de referencia	Sección 314.3 "Definitions" del CFR
Art. 10.1 Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27	Medicamento de referencia no comercializado	Sección 314.122 "Submitting an abbreviated application for, or a 505(j)(2)(C) petition that relies on, a listed drug that is no longer marketed" del CFR
Artículo 10.3 Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27	Diferencias con el medicamento de referencia	Sección 314.93 "Petition to request a change from a listed drug" del CFR
Artículo 10.6 Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27	Las patentes	Sección 314.94 "Content and format of an abbreviated application" del CFR
Art. 10.1 Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2004/27	El periodo de protección	Sección 314.108 "New drug product exclusivity" del CFR
Art. 14 del Reglamento 726/2004		
Parte II del Anexo 1 Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2003/63	El expediente de registro	Sección 314.94 "Content and format of an abbreviated application" del CFR
Capítulo 4 Procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado Directiva 2001/83 modificada por la Directiva 2004/27	El procedimiento de autorización	Subapartado D "FDA Action on Applications and Abbreviated Applications" del CFR
Capítulo 1 Presentación y examen de solicitudes – Autorizaciones del Título II Autorización y control de los medicamentos de uso humano del Reglamento 726/2004/CE.		
Art. 10.2 b) de la Directiva 2001/83 modificada por la Directiva 2004/27/CE	La bioequivalencia	Sección 314.94 (a)(7) Bioequivalence y Subapartado 320 "Bioavailability and Bioequivalence Requirements" del CFR

5. En relación al **medicamento de referencia** sobre el cual debe basarse la solicitud de un medicamento genérico, la normativa en Europa establece unos requisitos para que un medicamento se puede considerar medicamentos de referencia: que sea un medicamento autorizado o que estuvo autorizado en mínimo un Estado miembros, en base a un expediente de registro completo, es decir, que obtuvo dicha autorización mediante la presentación de un expediente de registro con datos de ensayos pre-clínicos y clínicos.

Por tanto, la compañía farmacéutica solicitante del medicamento genérico es quien decide en base a estos requisitos cual es el medicamento de referencia idóneo en el que basar su solicitud. Por el contrario, en Estados Unidos, la FDA es quien decide sobre la elección del medicamento de referencia en base al cual todas las compañías farmacéuticas deben basar la solicitud de sus medicamentos genérico. Para ello, la FDA tiene disponible en su web una lista oficial ("*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*") de los medicamentos que deben tomarse como referencia. En los casos en los que el medicamento de referencia ya no se encuentre comercializado, también como en Europa, se puede presentar la solicitud del medicamento genérico.

6. En materia de **patentes**, tanto en Europa como en Estados Unidos, se permite realizar el desarrollo, las pruebas y la experimentación necesarios para conseguir la autorización de un medicamento genérico antes de que finalice el periodo de protección de la patente del medicamento de referencia. Esto permite que los medicamentos genéricos puedan estar a disposición de los pacientes inmediatamente después del vencimiento de la patente además de evitar que las pruebas requeridas para la autorización de un medicamento genérico se efectúen en terceros países. En Estados Unidos, a diferencia de Europa, las solicitudes para la autorización de comercialización de un medicamento genérico incluyen información sobre el estado de las patentes del medicamento de referencia. Esta información sobre las patentes del medicamento de referencia es pública y se encuentra disponible en la lista oficial "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*", proporcionando así una información clara a la industria de los medicamentos genéricos de las patentes que les afectan. En Europa, las solicitudes de medicamentos no incorporan ninguna información relativa a las patentes.

7. En Europa y en Estados Unidos existen **periodos de protección** que delimitan la propiedad intelectual de los medicamentos innovadores a la vez que favorecen el desarrollo de los medicamentos genéricos, ya que a partir del vencimiento de estos periodos, los datos de seguridad y eficacia de un medicamento innovador pueden ser utilizados en la solicitud de los medicamentos genéricos. Pero estos periodos de protección del medicamento innovador son muy diferentes entre ambas regiones. En concreto, en Europa existen dos tipos de periodos de protección para los medicamentos innovadores: un periodo de protección de datos de 8 años y un periodo de protección de comercialización de 10 años, y 1 año suplementario en el caso de nuevas indicaciones. En Estados Unidos existe un único periodo de protección de datos de 5 años (o 4 años en el caso de solicitudes acompañadas de certificaciones de patentes de tipo IV) y 3 años suplementarios en el caso de que el medicamento innovador haya realizado estudios adicionales de seguridad y eficacia. En Estados Unidos además, a diferencia de Europa, existe un periodo de exclusividad de mercado de 180 días para el primer genérico, sólo en el caso que la solicitud se presente acompañada de una certificación de párrafo IV. Esta medida permite compensar al fabricante del medicamento genérico del gasto y el esfuerzo llevado a cabo al cuestionar la patente de un medicamento innovador.

8. El formato del **expediente de registro** en Europa y en Estados Unidos es el establecido en el marco de la ICH pero se desarrollan mediante una fórmula jurídica diferente: en Europa, la adopción del CTD se lleva a cabo mediante la publicación de la Directiva 2003/63 mientras que en Estados Unidos se transpone mediante la publicación de una *guideline*. La adopción del CTD supone una unificación en el formato de presentación del expediente de registro en ambas regiones. Los expedientes de registro de los medicamentos genéricos deben contener el Módulo 1, 2, 3 y el estudio de bioequivalencia en el Módulo 5. El esfuerzo realizado por las compañías farmacéuticas en cambiar el formato de presentación de los registros a partir de la directriz de la ICH, se compensa por la naturaleza propia de CTD al ser un formato de aceptación global con procesos de evaluación más cooperativos entre las agencias y una toma de decisiones sobre la autorización de medicamentos más armonizada.

9. Los medicamentos genéricos pueden ser autorizados por cuatro **procedimientos de registro** diferentes en Europa (nacional, reconocimiento mutuo, descentralizado y centralizado) y ello resulta en que la comercialización puede quedar limitada a un solo Estado miembro o más de uno, o bien en toda la Unión Europea a la vez. El organismo que tiene competencia en materia de concesión de una autorización para un medicamento genérico es la Agencia Europea de medicamentos (EMA) en el procedimiento centralizado y las agencias nacionales en el resto de procedimientos. En Estados Unidos hay un único procedimiento de registro para los medicamentos genéricos (*Abbreviated New Drug Application – ANDA*) y el medicamento está autorizado para ser comercializado en todo el mercado interestatal. Hay un único organismo que tiene competencia en materia de concesión de una autorización para un medicamento genérico y es la FDA, y en concreto la *Office of Generics Drugs*.

En la **Tabla 6** se aporta un cuadro comparativo de los diferentes tipos de procedimientos de registro, las agencias competentes para otorgar la autorización y la comercialización en Europa y en Estados Unidos.

Tabla 6: Procedimientos de registro, agencias competentes y comercialización de medicamentos genéricos en Europa y en Estados Unidos

	Tipo de procedimiento	Agencia que otorga autorización	Comercialización
EUROPA	Nacional	Agencia nacionales de los distintos Estados miembros	En un Estado Miembro
	Reconocimiento Mutuo		En dos o más Estados Miembros
	Descentralizado		
	Centralizado	Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)	En toda la Unión Europea
ESTADOS UNIDOS	Abreviado (ANDA)	Office of Generics Drugs (OGD), FDA	En todo Estados Unidos

10. En Europa y en Estados Unidos, los estudios de **bioequivalencia** son la base clínica para demostrar que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento innovador de referencia. En consecuencia, no se exige la realización de ensayos clínicos completos, que resultarían complejos y costosos de llevar a cabo, sino que se recurre a los estudios de bioequivalencia, mucho más asequibles. Los estudios de bioequivalencia se desarrollan con una fórmula jurídica diferente: en Europa se desarrollan mediante la publicación de una *guideline* mientras que en Estados Unidos se desarrollan mediante el Code of Federal Regulations (Sección 320).

2

ANÁLISIS CONCEPTUAL DE MEDICAMENTO GENÉRICO Y MEDICAMENTO DE REFERENCIA

El medicamento genérico es un medicamento con características similares en composición y que ha demostrado ser terapéuticamente equivalente a un medicamento innovador de referencia.

El objetivo de este capítulo es analizar la definición conceptual de medicamento genérico y medicamento de referencia en el ámbito de su desarrollo galénico por parte de una compañía farmacéutica con la finalidad de determinar las similitudes y las diferencias entre Europa y Estados Unidos a partir de un estudio comparado de la legislación vigente en ambas regiones.

2.1. El medicamento genérico y el medicamento de referencia en Europa

2.1.1. El concepto de medicamento genérico

El medicamento genérico desde el punto de vista conceptual se define en el apartado 2.b) del artículo 10 de la Directiva 2001/83:

"Artículo 10

*2. b) **Medicamento genérico:** todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa se considerarán una misma sustancia activa, 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 presentes en una sustancia activa autorizada. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar dispensado de los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas".*

A continuación se realiza un análisis detallado de dicha definición desde el punto de vista de principio activo, excipientes, forma farmacéutica y bioequivalencia del medicamento genérico con respecto al medicamento de referencia.

2.1.1.1. Principio activo

Un medicamento genérico debe tener el mismo principio activo y en la misma dosis que el medicamento de referencia, considerando dentro del ámbito de "mismo principio activo", cualquier *nueva forma de sal, éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa* a menos que hubiera diferencias significativas en seguridad y eficacia.

Además, en relación a las diferentes formas en las que se puede presentar un mismo principio activo, la "Guideline on the investigation of bioequivalence"⁴¹ de la EMA, define los conceptos de **equivalentes farmacéuticos** y **alternativas Farmacéuticas**:

Pharmaceutical equivalence

Medicinal products are pharmaceutically equivalent if they contain the same amount of the same active substance(s) in the same dosage forms that meet the same or comparable standards.

Pharmaceutical equivalence does not necessarily imply bioequivalence as differences in the excipients and/or the manufacturing process can lead to faster or slower dissolution and/or absorption.

Pharmaceutical alternatives

*Pharmaceutical alternatives are medicinal products **with different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active moiety**, or which differ in dosage form or strength.*

Según la definición de bioequivalencia de la misma guía, dos medicamentos con igual o distinta naturaleza de principio activo y que demuestren bioequivalencia se consideraran similares en términos de seguridad y eficacia:

*Two medicinal products containing the same active substance are considered bioequivalent if they **are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives** and their bioavailabilities (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits. These limits are set to ensure comparable in vivo performance, i.e. similarity in terms of safety and efficacy.*

El "Volume 2A Procedures for marketing authorization. Chapter 1 marketing authorisation"⁴² establece que en los casos en los que el principio activo del medicamento genérico se presenta en diferente naturaleza que el medicamento de referencia, se debe proporcionar en la solicitud de autorización para la comercialización del medicamento genérico, información adicional que demuestre las mismas propiedades de seguridad y eficacia de estas diferencias en la naturaleza del principio activo entre ambos medicamentos. La guía de bioequivalencia detalla en la sección III "Drug Substance" del Anexo III, los estudios requeridos para demostrar las mismas propiedades de seguridad y eficacia en los casos en los que el principio activo del medicamento genérico se presenta en diferente naturaleza que el medicamento de referencia:

- ✓ Cuando el principio activo del medicamento genérico y del medicamento de referencia son **diferentes sales**, ambas sales se consideran el mismo principio activo si éste es de solubilidad alta y absorción completa. Se aceptan referencias bibliográficas para demostrar dichas propiedades.
- ✓ Cuando el principio activo del medicamento genérico y del medicamento de referencia son **diferentes ésteres, éteres, isómeros, mezcla de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa** pueden haber diferencias en cuanto a biodisponibilidad. Por tanto, se deben realizar siempre estudios experimentales de solubilidad y permeabilidad para concluir que ambas formas tienen las mismas propiedades de biodisponibilidad.

- ✓ Cuando el principio activo del medicamento genérico y del medicamento de referencia son de **estrecho margen terapéutico**, siempre se deben presentar en la misma forma para poder considerarse equivalentes.

En aquellos casos en los que la información adicional aportada no pueda demostrar ausencia de diferencias significativas en relación a la seguridad y eficacia de ambas naturalezas en el principio activo será necesario proporcionar resultados de estudios pre-clínicos y clínicos que demuestren la ausencia de diferencias. Si los resultados de los estudios concluyen que existen diferencias significativas entonces el medicamento no sería considerado como medicamento genérico del medicamento de referencia.

2.1.1.2. Excipientes

Un medicamento genérico es un medicamento con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos con respecto al medicamento de referencia. Por tanto, las similitudes en cuanto a composición cualitativa y cuantitativa se refieren únicamente al principio activo y no al resto de componentes inactivos de la formulación (excipientes).

No obstante, las diferencias en la composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a excipientes en la formulación no deben conducir a diferencias significativas de seguridad y eficacia del medicamento genérico con respecto al medicamento de referencia. La "*Guideline on the investigation of bioequivalence*" de la Agencia Europea de Medicamentos cita algunos excipientes con los que se debe tener precaución cuando se desarrolla un medicamento genérico debido a que pueden afectar a la biodisponibilidad (eficacia) con respecto al medicamento de referencia:

- ✓ El sorbitol y el manitol afectan al tránsito intestinal
- ✓ Los surfactantes afectan a la absorción
- ✓ Los co-solventes pueden afectar a la solubilidad *in vivo*.

En cuanto a seguridad, la guía "*Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*"⁴³ y de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos establece los niveles a los que se deben formular ciertos excipientes y algunos excipientes que se deben evitar en las formulaciones de medicamentos.

2.1.1.3. Forma farmacéutica

El medicamento genérico debe tener la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia considerando que las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. Las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata, se definen según la Farmacopea como:

Formas farmacéuticas de liberación convencional. Preparaciones en las que la liberación de la sustancia o sustancias activas no está deliberadamente modificada por un diseño de formulación particular ni por un método de fabricación especial. En el caso de una forma farmacéutica sólida, el perfil de disolución de la sustancia activa depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas. Término equivalente: forma farmacéutica de liberación inmediata

Por tanto, un medicamento puede ser considerado medicamento genérico de un medicamento de referencia aunque tengan diferentes forma farmacéutica, siempre que ambas formas farmacéuticas sean formas farmacéuticas de liberación inmediata (comprimidos no recubiertos, recubiertos; cápsulas duras o blandas; granulado, polvos para uso oral, preparaciones líquidas para uso oral, soluciones orales o suspensiones).

En este aspecto también hay un pronunciamiento por parte del Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas (TJCE) en su Sentencia de 29 de abril de 2004 (Asunto C-106/01, Rec. p. I-7967). Dicha sentencia intervino en la definición de qué se considera una misma forma farmacéutica. Según esta sentencia la determinación de la forma farmacéutica debe tener en cuenta la forma en que se presenta y la forma en que se administra, incluyendo su forma física. Esto significa que un medicamento genérico y un medicamento de referencia tienen la misma forma farmacéutica si tiene la misma forma de administración según se define en la Farmacopea Europea. A modo de ejemplo, medicamentos que se presentan en forma de granulado para disolver en un vaso de agua deben tratarse como misma forma farmacéutica que una solución que se administre directamente.

2.1.1.4. Otras características de calidad

Un medicamento genérico puede diferir de su medicamento de referencia en cualquier otra característica de calidad que no esté incluida en la definición de medicamento genérico. A modo de ejemplo: forma del medicamento, ranura del medicamento, la fecha de caducidad, las condiciones de almacenamiento, etc.

2.1.1.5. Bioequivalencia

El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de estudios adecuados de biodisponibilidad aunque hay algunos casos en los que no es necesario realizar dichos estudios para demostrar bioequivalencia.

La "Guideline on the investigation of bioequivalence" de la EMA define como dos medicamentos bioequivalentes:

*Two medicinal products containing the same active substance are considered bioequivalent if they are **pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives** and **their bioavailabilities (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits**. These limits are set to ensure comparable in vivo performance, i.e. similarity in terms of safety and efficacy.*

Por tanto, los estudios de biodisponibilidad son el método aceptado para demostrar bioequivalencia de un medicamento genérico con respecto a su medicamento de referencia, y concluir la posibilidad del uso alternativo de uno u otro.

El concepto de biodisponibilidad se define según la "Guideline on the investigation of bioequivalence"⁴⁴ de la EMA como:

2.3 Bioavailability

Bioavailability means the rate and extent to which the active substance or active moiety is absorbed from a pharmaceutical form and becomes available at the site of action.

In the majority of cases substances are intended to exhibit a systemic therapeutic effect, and a more practical definition can then be given, taking into consideration that the substance in the general circulation is in exchange with the substance at the site of action:

-Bioavailability is understood to be the extent and the rate at which a substance or its active moiety is delivered from a pharmaceutical form and becomes available in the general circulation.

It may be useful to distinguish between the "absolute bioavailability" of a given dosage form as compared with that (100%) following intravenous administration (e.g. oral solution vs . iv.), and the "relative bioavailability" as compared with another form administered by the same or another non intravenous route (e.g. tablets vs. oral solution

La biodisponibilidad es la velocidad y la cantidad en que se absorbe el principio activo o la fracción activa de un medicamento y está disponible en el lugar de acción. En la mayoría de los casos, los principio activos están destinados a ser absorbidos en la circulación sistémica por lo que la biodisponibilidad en sentido práctico se entiende como la velocidad y la medida en que se absorbe el principio activo o la fracción activa de un medicamento y se hace disponible en el torrente circulatorio. La bioequivalencia es la ausencia de diferencias significativas en la biodisponibilidad de dos medicamentos.

Alternativamente a los estudios de biodisponibilidad, hay otros tipos de estudios para evaluar equivalencia entre dos medicamentos: realización de estudios clínicos que evalúen efecto terapéutico, estudios que utilicen modelos en animales o estudios *in vitro*. Los medicamentos en los que no se puede demostrar bioequivalencia a través de estudios de biodisponibilidad no entran en ámbito de la definición de medicamento genérico, sino que son medicamentos híbridos según establece el apartado 3 del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE.

"Artículo 10

3. En los casos en que el medicamento no esté incluido en la definición de medicamento genérico de la letra b) del apartado 2 o cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o en caso de que se modifiquen las sustancias activas, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia, deberán facilitarse los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados."

Sobre este aspecto hay un pronunciamiento del Grupo de Coordinación (CMDh), en concreto sobre qué base legal debe aplicarse a las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos en los que la bioequivalencia no puede ser demostrada a través de estudios de biodisponibilidad como son los **medicamentos de acción local** que después de su administración por vía oral, nasal, inhalación, ocular, dérmica o vaginal, están destinados a actuar sin efecto sistémico. El CMD(h) realizó una consulta para recoger información sobre los distintos puntos de vista de los diferentes Estados miembros y entre todos acordaron que los medicamentos de acción local debían presentarse en base al artículo 10.3 de la Directiva 2001/83 aportando estudios pre-clínicos y clínicos adecuados. La presentación en la solicitud de más o menos resultados de estudios pre-clínicos o clínicos o la justificación de su ausencia depende de la similitud del medicamento con el medicamento de referencia y será valorada por las agencias durante la evaluación de la solicitud.

En algunos casos, no es necesario realizar dichos estudios para demostrar bioequivalencia. La "*Guideline on the investigation of bioequivalence*" de la EMA establece en su Apéndice II "*Bioequivalence study requirements for different dosage forms*" los medicamentos que pueden estar dispensados de presentar estudios de biodisponibilidad para demostrar bioequivalencia:

- ✓ Medicamentos que son una solución acuosa de administración oral (en el momento de la administración) que contiene el mismo principio activo y en la misma concentración que el medicamento de referencia. No obstante, si los excipientes que contiene pueden afectar a la motilidad intestinal, la absorción, la solubilidad *in vivo* o la estabilidad *in vivo* del principio activo, se debe realizar un estudio de bioequivalencia a menos que no haya prácticamente diferencias en las cantidades de estos excipientes con respecto al medicamento de referencia.
- ✓ Medicamentos que son una solución de administración rectal con acción sistémica que contienen el mismo principio activo y en la misma concentración que el medicamento de referencia y con la misma composición cualitativa y similar composición cuantitativa en excipientes.
- ✓ Medicamentos que son una solución intravenosa que contienen el mismo principio activo y en la misma concentración que el medicamento de referencia. No obstante, si alguno de los excipientes puede afectar a la disposición del principio activo, sería necesario un estudio de bioequivalencia a menos que no haya prácticamente diferencias en las cantidades de estos excipientes con respecto al medicamento de referencia y se pueda justificar que cualquier pequeña diferencia no afecta a la farmacocinética del principio activo.

En caso de otras vías parenterales, como la intramuscular o la subcutánea, no se requiere estudio de bioequivalencia si el medicamento contiene el mismo tipo de solución (acuosa o oleosa) y la misma concentración en principio activo y los mismos excipientes en cantidades similares que el medicamento de referencia.

- ✓ Medicamentos de acción local que se encuentran en forma de solución (gotas oftálmicas, spray nasal, soluciones cutáneas) que contiene el mismo principio activo y en la misma concentración que el medicamento de referencia, y son el mismo tipo de solución acuosa u oleosa. Se aceptan diferencias menores en la composición de excipientes si las propiedades farmacéuticas relevantes de ambos medicamentos son idénticas o similares. Cualquier diferencia en la composición cualitativa o cuantitativa de excipientes debe ser justificada en relación a su influencia en la equivalencia terapéutica. Además, la forma de administración también debe ser la misma que la del medicamento de referencia.
- ✓ Medicamentos que son gases para inhalación.
- ✓ Medicamentos con principios activos muy solubles y de permeabilidad conocida dispuestos en formas farmacéuticas sólidas de administración oral y de liberación muy rápida o rápida pueden demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de la realización de estudios *in vitro* de disolución.

Por tanto, cabe destacar que aunque la definición de medicamento genérico permite cualquier diferencia en cuanto a la composición cualitativa y cuantitativa en excipientes, en referencia a la demostración de bioequivalencia, es importante en algunos casos se tengan en consideración la composición en excipientes con respecto al medicamento de referencia para evitar la realización de un estudio de biodisponibilidad para demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia.

En cuanto a los conceptos de **equivalentes farmacéuticos** y **alternativos farmacéuticos** en relación a la bioequivalencia de los medicamentos genéricos:

- ✓ Los equivalentes farmacéuticos, es decir, medicamentos idénticos en cuanto a forma farmacéutica, cantidad en principio activo, y también naturaleza de dicho principio activo y que demuestren bioequivalencia pueden ser considerados equivalentes.
- ✓ Los alternativos farmacéuticos que son medicamentos que tienen la misma molécula activa, pero difieren en dosis, forma farmacéutica, o naturales (sal, éster, isómeros o mezclas de isómeros, complejo o derivado de un principio activo), y pueden o no ser bioequivalentes, pueden en algunos casos ser considerados genéricos. Es decir, los medicamentos que difieren en la naturaleza en que se presenta el principio activo o diferentes formas farmacéuticas en el caso de sólidos de liberación inmediata, y que han demostrado bioequivalencia con el medicamento de referencia, son considerados medicamentos genéricos.

2.1.1.6. Etiquetado

El artículo 3.3 del Reglamento 2004/27 y el artículo 11.2 de la Directiva 2001/83 establecen que el resumen de las características del medicamento genérico debe ser el mismo que el del medicamento de referencia (con algunas excepciones - fecha de caducidad, formulación, declaración del fabricante del medicamento) y con excepción de aquellas partes que se refieren a indicaciones que estén aun patentadas.

3.3. Las autoridades competentes de los Estados miembros podrán autorizar un medicamento genérico de un medicamento de referencia autorizado por la Comunidad de conformidad con las Directivas 2001/83/CE y 2001/82/CE, en las condiciones siguientes:

(...)

*b) el resumen de las características del producto se ajustará en todos los aspectos **relevantes** al del medicamento autorizado por la Comunidad excepto en cuanto a aquellas partes del resumen de las características del producto que se refieran a las indicaciones o formas de dosificación todavía cubiertas por el derecho de patentes en el momento en que el medicamento genérico fue comercializado*

Artículo 11

2. para autorizaciones conforme al artículo 10, no es necesario que se incluyan aquellas partes del resumen de las características 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 fue comercializado.

2.1.1.7. Indicaciones

Los medicamentos genéricos no es necesario que incluyan aquellas partes del resumen de las características del medicamento de referencia que se refieren a indicaciones que estén aun patentadas en el momento en que el medicamento genérico se comercialice.

2.1.1.8. Cambios permitidos con respecto al medicamento de referencia

El artículo 10.3 de la Directiva 2001/83/CE describe las diferencias permitidas con respecto a un medicamento de referencia para poder presentar una solicitud abreviada con estudios adicionales.

“Artículo 10

3. En los casos en que el medicamento no esté incluido en la definición de medicamento genérico de la letra b) del apartado 2 o cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o en caso de que se modifiquen las sustancias activas, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia, deberán facilitarse los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados.”

Los cambios que se permiten en la legislación con respecto a un medicamento de referencia son:

- ✓ Cuando la bioequivalencia se demuestra por estudios diferentes a los estudios de biodisponibilidad
- ✓ Cambio en los principios activos
- ✓ Cambio en las indicaciones terapéuticas
- ✓ Cambio en la dosis
- ✓ Cambio en la forma farmacéutica
- ✓ Cambio en la vía de administración.

Los medicamentos que presentan estos cambios con respecto al medicamento de referencia no entran en ámbito de la definición de medicamento genérico, sino que son medicamentos híbridos no intercambiables.

2.1.2. El concepto de medicamento de referencia

El medicamento de referencia desde el punto de vista conceptual se define en el apartado 2.a) del artículo 10 de la Directiva 2001/83:

*“Artículo 10
2. a) Medicamento de referencia “todo medicamento autorizado con arreglo al artículo 6, de conformidad con el artículo 8”.*

El medicamento de referencia debe ser un medicamento “autorizado” en base a una solicitud conteniendo resultados de las pruebas farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas), preclínicas (toxicológicas y farmacológicas) y clínicas (según el artículo 8), es decir, un **expediente de registro completo**.

El “*Volume 2A Procedures for marketing authorization. Chapter 1 marketing authorization*”⁴², en su punto “5.3.1. *Reference medicinal product*”, aporta aclaraciones a la definición de medicamento de referencia de la Directiva 2001/83:

- ✓ El medicamento de referencia debe haber sido autorizado en base a un **expediente de registro completo** y detalla los tipos de solicitudes que son expedientes de registro completos en base a las que se puede basar la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento genérico (ver **Tabla 7**).

Los medicamentos innovadores (artículo 8(3)), los medicamentos conteniendo principios activos con un uso médico bien establecido (artículo 10 a), los medicamentos con sustancias activas combinadas (artículo 10 b) y los medicamentos con consentimiento informado (artículo 10 c) pueden ser medicamento de referencia de un medicamento genérico mientras que un medicamento genérico y los medicamentos híbridos no puede ser medicamento de referencia de otro medicamento genérico.

Debido a que la información sobre la base legal de los medicamentos autorizados no está disponible de forma pública es preferible consultar con la autoridad competente que lo autorizó para asegurar que el medicamento de referencia en el que se desea basar una solicitud de autorización de un medicamento genérico es un expediente de registro completo.

Otro aspecto importante a considerar es el de los medicamentos de referencia que fueron autorizados antes del acceso del Estado miembro a la Unión Europea. Ésta es una cuestión tratada dentro del ámbito del CMDh en su documento de preguntas y respuestas sobre solicitudes de medicamentos genéricos, "*CMDh Questions & answers generic applications, question 6*" (Doc. Ref.: CMDh/272/2012)⁴⁵. El CMDh considera que un medicamento de referencia debe haber sido autorizado dando cumplimiento a los requerimientos del *Acquis Comunitario*¹, es decir, el expediente de registro del medicamento ha sido debidamente actualizado para cumplir con la normativa europea. Por tanto este es un aspecto que el solicitante del medicamento genérico debe confirmar en caso necesario con las autoridades sanitarias si desea utilizar como base de su solicitud un medicamento de referencia autorizado en un Estado miembro antes de su acceso a la Unión Europea.

¹ Nota: Acervo comunitario (del francés, *acquis communautaire*) es el conjunto normativo vigente en la Unión Europea, es la esencia jurídica de la Unión y comprende por un lado las normas originarias contenidas en los tratados fundacionales o en sus modificaciones, la legislación derivada dictada para el desarrollo de los tratados, la jurisprudencia, las declaraciones y resoluciones dictadas por los organismos europeos y también los tratados internacionales suscritos por la Unión. Los países candidatos a la entrada en la Unión Europea deben aceptar este acervo comunitario antes de la adhesión. De esta manera cuando un país hace su entrada asume e integra todo este conjunto normativo en su legislación nacional y debe aplicarlo desde su entrada efectiva.

Tabla 7: Medicamentos que pueden utilizarse como medicamento de referencia en la solicitud de autorización de un medicamento genérico

Medicamento	Base legal	Tipo de expediente de registro	¿ Puede ser medicamento de referencia ?
Medicamento innovador	Art. 8(3) de la Directiva 2001/83 modificada	COMPLETO , contiene resultados de las pruebas: — farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas) — preclínicas (toxicológicas y farmacológicas) — clínicas	× SI
Medicamentos con sustancias activas con un uso médico bien establecido al menos durante diez años dentro de la UE con eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad	Art. 10 a) de la Directiva 2001/83	COMPLETO , contiene resultados de las pruebas: — farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas) — preclínicas (toxicológicas y farmacológicas) con datos bibliográfico-científicos adecuados — clínicas con datos bibliográfico-científicos adecuados	× SI
Medicamentos con sustancias activas que entren en la composición de medicamentos autorizados, pero que no hayan sido combinadas todavía con fines terapéuticos	Art. 10 b) de la Directiva 2001/83	COMPLETO , contiene resultados de las pruebas: — farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas) — preclínicas (toxicológicas y farmacológicas) de la combinación — clínicas relativas a la combinación	× SI
Medicamentos de misma composición cuali-cuantitativa en principios activos y forma farmacéutica que otro, cuyo titular consiente el uso de su documentación farmacéutica, preclínica y clínica para el estudio de otra solicitud	Art. 10 c) de la Directiva 2001/83	COMPLETO , contiene resultados de las pruebas (proporcionadas por otro titular para el mismo medicamento): — farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas) — preclínicas (toxicológicas y farmacológicas) — clínicas	× SI
Medicamento genérico de un medicamento de referencia	Art. 10.1 de la Directiva 2001/83	ABREVIADO , contiene resultados de las pruebas: — farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas) — estudio adecuado de biodisponibilidad	× NO
Medicamentos híbridos de un medicamento de referencia	Art. 10.3 de la Directiva 2001/83	ABREVIADO , contiene resultados de las pruebas: — farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas) — estudios preclínicos y clínicos adecuados	× NO

2.2. El medicamento genérico y el medicamento de referencia en Estados Unidos

2.2.1. El concepto de medicamento genérico

El medicamento genérico desde el punto de vista conceptual se define en la **sección 314.92** “Drug products for which abbreviated applications may be submitted” del CFR dentro del **Subapartado C – Abbreviated Applications**:

§ 314.92 Drug products for which abbreviated applications may be submitted.
(a) Abbreviated applications are suitable for the following drug products within the limits set forth under § 314.93:
(1) Drug products that are the same as a listed drug. A “listed drug” is defined in § 314.3. For determining the suitability of an abbreviated new drug application, the term “same as” means identical in active ingredient(s), dosage form, strength, route of administration, and conditions of use, except that conditions of use for which approval cannot be granted because of exclusivity or an existing patent may be omitted (...)

A continuación se realiza un análisis detallado de dicha definición desde el punto de vista de principio activo, excipientes, forma farmacéutica y bioequivalencia del medicamento genérico con respecto al medicamento de referencia.

2.2.1.1. Principio activo

Un medicamento genérico debe ser igual a un “medicamento de la lista” (es decir, lo que se entiende por medicamento de referencia) es decir, debe tener el mismo principio activo y en la misma dosis que el medicamento de referencia.

En relación a las diferentes formas en las que se puede presentar un mismo principio activo, la sección 320 “Bioavailability and Bioequivalence Requirements” del CFR define en Subpart A—General Provisions, § 320.1 Definitions, los conceptos de **equivalentes farmacéuticos** y **alternativas Farmacéuticas**:

*(c) **Pharmaceutical equivalents** means drug products in identical dosage forms that contain identical amounts of the **identical active drug ingredient**, i.e. , **the same salt or ester of the same therapeutic moiety**, or, in the case of modified release dosage forms that require a reservoir or overage or such forms as prefilled syringes where residual volume may vary, that deliver identical amounts of the active drug ingredient over the identical dosing period; do not necessarily contain the same inactive ingredients; and meet the identical compendial or other applicable standard of identity, strength, quality, and purity, including potency and, where applicable, content uniformity, disintegration times, and/or dissolution rates.*

*(d) **Pharmaceutical alternatives** means drug products that contain the **identical therapeutic moiety**, or its precursor, **but not necessarily in the same amount or dosage form or as the same salt or ester**. Each such drug product individually meets either the identical or its own respective compendial or other applicable standard of identity, strength, quality, and purity, including potency and, where applicable, content uniformity, disintegration times and/or dissolution rates.*

Según la definición de equivalentes terapéuticos del "Orange Book", sólo los equivalentes farmacéuticos, es decir, medicamentos idénticos en cuanto a naturaleza del principio activo y que demuestren bioequivalencia pueden ser considerados equivalentes.

Orange Book

Therapeutic Equivalents. Drug products are considered to be therapeutic equivalents **only if they are pharmaceutical equivalents** and if they can be expected to have the same clinical effect and safety profile when administered to patients under the conditions specified in the labeling.

2.2.1.2. Excipientes

Un medicamento genérico es un medicamento con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos con respecto al medicamento de referencia. En referencia a los componentes inactivos de la formulación (excipientes) con respecto al medicamento de referencia, debemos referirnos a la sección 314.94 (9) "Inactive ingredients" del CFR:

(ii) Inactive Ingredients. Unless otherwise stated in paragraphs (a)(9)(iii) through (a)(9)(v) of this section, an applicant shall identify and characterize the inactive ingredients in the proposed drug product and provide information demonstrating that such inactive ingredients do not affect the safety or efficacy of the proposed drug product.

Un medicamento genérico puede contener cualquier excipiente que no afecte a la seguridad y eficacia del medicamento, pero con las siguientes excepciones que se citan en los subapartados (iii) (iv) y (v) del mismo punto 9. Para las **vías de administración parenteral, oftálmica u ótica y tópica** es preferible usar exactamente los mismos excipientes y en la misma concentración pero se aceptan únicamente estas diferencias:

- ✓ Los **medicamentos genéricos para uso parenteral** deben contener los mismos excipientes y en la misma concentración que el medicamento de referencia, con las siguientes excepciones, siempre que se demuestre que estas excepciones no afectan a la seguridad y/o eficacia del medicamento genérico:
 - Pueden contener diferentes conservantes
 - Pueden contener diferentes reguladores del pH
 - Pueden contener diferentes antioxidantes

- ✓ Los **medicamentos genéricos para uso oftálmico u ótico** deben contener los mismos excipientes y en la misma concentración que el medicamento de referencia, con las siguientes excepciones, siempre que se demuestre que estas excepciones no afectan a la seguridad y/o eficacia del medicamento genérico:
 - Pueden contener diferentes conservantes
 - Pueden contener diferentes reguladores del pH
 - Pueden contener diferentes sustancias reguladoras de la tonicidad
 - Pueden contener diferentes agentes espesantes

- ✓ Los **medicamentos para uso tópico** (soluciones para aerosol o nebulización y soluciones nasales) deben contener los mismos excipientes y en la misma concentración que el medicamento de referencia. No obstante, pueden incluir diferentes excipientes siempre que estas diferencias no afecten a la seguridad y/o eficacia del medicamento genérico.

En las solicitudes de medicamentos genéricos, los excipientes se deben identificar y caracterizar y proporcionar información que demuestre que los excipientes utilizados no afectan a la seguridad y eficacia del medicamento propuesto. En este sentido, cabe destacar la base de datos publicada en la página web de la FDA: "*Inactive Ingredient Database*"⁴⁶. Esta base de datos proporciona información sobre los excipientes presentes en los medicamentos autorizados en Estados Unidos. Esta información puede ser utilizada por la industria para el desarrollo de medicamentos: cuando un excipiente aparece por primera vez en un medicamento autorizado para una vía de administración concreta, el excipiente ya no es considerado nuevo y requiere estudios menos exhaustivos cuando se presente en la fórmula de otro medicamento, ya que se considera seguro para un medicamento similar. La búsqueda en la base de datos se realiza por el nombre del excipiente, y el resultado muestra la vía de administración y la forma farmacéutica en las que se encuentra, y la cantidad máxima utilizada considerada como segura. Por tanto, el objetivo de esta base de datos para el desarrollo de medicamentos genéricos es el de conocer el uso y nivel de determinados grados de excipientes en medicamentos ya autorizados, y evitar estudios exhaustivos para los excipientes utilizados que retrasarían el desarrollo y la autorización de los mismos.

2.2.1.3. Forma farmacéutica

El medicamento genérico debe tener la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia.

2.2.1.4. Otras características de calidad

Un medicamento genérico puede diferir de su medicamento de referencia en algunas características de calidad que no afectan a la equivalencia entre ambos medicamentos, a menos que estas diferencias pudiera interferir en el tratamiento de un paciente y se debieran tener en cuenta a nivel de prescripción, y son:

- ✓ Forma del medicamento
- ✓ Ranura del medicamento
- ✓ El mecanismos de liberación del medicamento
- ✓ El acondicionado
- ✓ Los excipientes (referidos a color, sabor, conservantes)
- ✓ La fecha de caducidad
- ✓ Las condiciones de almacenamiento
- ✓ Mínimos aspectos del etiquetado (como información específica de su farmacocinética).

2.2.1.5. Bioequivalencia

De acuerdo a lo establecido en la sección 314.94 (7) "*Bioequivalence*" del CFR, el medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia identificado por la misma FDA.

*(7) Bioequivalence. (i) Information that shows that the drug product is bioequivalent to the **reference listed drug** upon which the applicant relies. A complete study report must be submitted for the bioequivalence study upon which the applicant relies for approval (...)*

***Reference listed drug** means the listed drug identified by FDA as the drug product upon which an applicant relies in seeking approval of its abbreviated application.*

La FDA tiene publicada una **lista** denominada "**Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations**" o de forma abreviada "la lista" o comúnmente conocida como el "**Orange Book**", de todos los medicamentos que han sido autorizados por la FDA en base a criterios de seguridad y eficacia, tanto los medicamentos innovadores como los medicamentos genéricos. De acuerdo a lo establecido en la sección 314.92 "*Drug products for which abbreviated application may be submitted*", la FDA identifica en esta lista, aquellos medicamentos que establece como medicamento de referencia para llevar a cabo los estudios de bioequivalencia para la solicitud de autorización de un medicamento genérico.

(b) FDA will publish in the list listed drugs for which abbreviated applications may be submitted. The list is available from the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402, 202-783-3238

La sección 320 "*Bioavailability and Bioequivalence Requirements*" del CFR que regula la realización de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia define en su apartado (1) *Definitions*, los conceptos de requisito de bioequivalencia y bioequivalencia como:

*(f) **Bioequivalence requirement** means a requirement imposed by the Food and Drug Administration for in vitro and/or in vivo testing of specified drug products which must be satisfied as a condition of marketing.*

*(e) **Bioequivalence** means the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in **pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives** becomes available at the site of drug action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study. Where there is an intentional difference in rate (e.g., in certain extended release dosage forms), certain pharmaceutical equivalents or alternatives may be considered bioequivalent if there is no significant difference in the extent to which the active ingredient or moiety from each product becomes available at the site of drug action. This applies only if the difference in the rate at which the active ingredient or moiety becomes available at the site of drug action is intentional and is reflected in the proposed labeling, is not essential to the attainment of effective body drug concentrations on chronic use, and is considered medically insignificant for the drug.*

El concepto de biodisponibilidad se define según el mismo apartado como:

(a) Bioavailability means the rate and extent to which the active ingredient or active moiety is absorbed from a drug product and becomes available at the site of action. For drug products that are not intended to be absorbed into the bloodstream, bioavailability may be assessed by measurements intended to reflect the rate and extent to which the active ingredient or active moiety becomes available at the site of action.

La biodisponibilidad es la velocidad y la cantidad en que se absorbe el principio activo o la fracción activa de un medicamento y está disponible en el lugar de acción. La bioequivalencia es la ausencia de diferencias significativas en la biodisponibilidad de dos medicamentos. Para medicamentos que no están destinados a su absorción en el torrente circulatorio, la biodisponibilidad puede evaluarse por otras medidas que reflejen la velocidad y cantidad con la que el principio activo está disponible en el lugar de acción.

La misma sección establece en su apartado la sección 320.24 "*Types of evidence to measure bioavailability or establish bioequivalence*", los diferentes métodos para demostrar bioequivalencia. Aunque el método más habitual de demostrar bioequivalencia es a través de la realización de estudios farmacocinéticos, existen otros métodos para que de igual forma conducen a la demostración de bioequivalencia: estudios farmacodinámicos, estudios clínicos comparativos y estudios *in-vitro*. La elección de un u otro método depende del lugar de acción del medicamento y la habilidad del diseño del estudio para comparar la disponibilidad de los dos medicamentos en el lugar de acción.

El "*Orange Book*" incluye además una **evaluación de equivalencia terapéutica** entre todos los medicamentos incluidos en la lista (medicamentos de referencia y medicamentos genéricos). La FDA clasifica como equivalentes terapéuticos aquellos medicamentos que cumplen con los siguientes requisitos:

- ✓ están autorizados como **seguros y eficaces**.
- ✓ son **equivalentes farmacéuticos** en el sentido que:
 - Contienen la misma cantidad del mismo principio activo (misma sal o éster de la misma molécula activa), en la misma forma farmacéutica y vía de administración
 - Cumplen los estándares aplicables de dosis, calidad, pureza e identidad.
- ✓ son **bioequivalentes**, en el sentido que:
 - No presentan un problema potencial o conocido de bioequivalencia y cumplen unos estándares *in vitro* aceptables o
 - Si presentan un problema potencial o conocido, han demostrado cumplir bioequivalencia.
- ✓ están adecuadamente **etiquetados**.
- ✓ están fabricados en cumplimiento con las **Normas Correctas de Fabricación**.

Todos los medicamentos dentro de cada principio activo, forma farmacéutica y vía de administración tienen su código de equivalencia terapéutica (*Therapeutic Equivalence Code - TE Code*). Cuando dos medicamentos son clasificados como **terapéuticamente equivalentes** significa que la FDA considera que la sustitución del medicamento prescrito por otro medicamento clasificado como terapéuticamente equivalente conducirá al mismo efecto clínico y al mismo perfil de seguridad que el medicamento prescrito.

La evaluación de las equivalencias terapéuticas en el "*Orange Book*" se establece a través de un **sistema de codificación** de dos letras (*Therapeutic Equivalence Code - TE Code*) (ver **Tabla 8**):

- ✓ La primera letra del **código (A o B)** permite a los usuarios determinar de forma rápida si la FDA ha evaluado un determinado medicamento como terapéuticamente equivalente a otro.
- ✓ La segunda letra del código proporciona información adicional sobre la base clínica de esta evaluación.

Los medicamentos **codificados con la letra A** son aquellos que la FDA considera que son terapéuticamente equivalentes a otro medicamento. Dentro de este grupo existen dos subgrupos:

- ✓ **Códigos AA, AN, AO, AP y AT.** Principios activos o formas farmacéuticas para los que no existe ningún problema de bioequivalencia debido a que la demostración de bioequivalencia es evidente (ya sea por la propia forma farmacéutica o bien en el caso de formas farmacéuticas sólidas orales a través de estudios *in vitro* de disolución).
- ✓ **Código AB.** Medicamentos que contienen principios activos o formas farmacéuticas que pueden presentar problemas de bioequivalencia pero han sido designado equivalentes terapéuticos a través de la evaluación de estudios adecuados de bioequivalencia *in vivo* y/o *in vitro* con respecto a un medicamento de referencia.

En los casos en los que hay designado más de un medicamento de referencia, se añade un tercer carácter numérico: **AB1, AB2, AB3** Esta situación sucede cuando existe más de un medicamento de referencia que no son bioequivalentes entre sí. En estos casos, cuando se presenta la solicitud para obtener la autorización de un medicamento genérico se le asigna el código de 3 caracteres del medicamento de referencia de la lista con el que se ha comparado.

Si una compañía desea desarrollar un medicamento genérico de un medicamento de la lista que no ha sido designado como medicamento de referencia puede hacer una petición a la FDA (denominada *Citizen Petition Procedure*) que si lo autoriza, procederá a designar **un segundo medicamento de referencia**, con lo que se podrá presentar una solicitud basada en este segundo medicamento.

Los medicamentos **codificados con la letra B** son aquellos que la FDA considera que no son terapéuticamente equivalentes a otro medicamento. Dentro de este grupo existen tres subgrupos:

- ✓ Medicamentos que contienen principios activos o formas farmacéuticas que la FDA ha identificado documentalmente o potencialmente con problemas de bioequivalencia y para los que no se han presentado estudios adecuados de bioequivalencia.
- ✓ Medicamentos cuyos estándares de calidad son inadecuados o que la FDA no tiene suficientes datos para determinar equivalencia terapéutica
- ✓ Medicamentos que están bajo supervisión regulatoria.

Tabla 8: Códigos de evaluación de equivalencia terapéutica entre medicamentos

1ª letra		2ª letra		
A	Medicamentos que la FDA considera que son terapéuticamente equivalentes a otro medicamento	No se conocen o sospechan problemas de bioequivalencia	AA	Medicamentos en formas farmacéuticas convencionales que no presentan problemas de bioequivalencia Principios activos o formas farmacéuticas que no presentan problemas de bioequivalencia. No obstante, deben tener un estándar de bioequivalencia <i>in vitro</i> adecuado.
			AN	Soluciones y polvos para aerosoles Soluciones y polvos para aerosol que no presentan problemas de bioequivalencia con independencia del sistema de liberación utilizado. También se encuentran en este grupo aquellos que requieren un determinado sistema de liberación pero han demostrado bioequivalencia a través de estudios <i>in vitro</i> .
			AO	Soluciones inyectables oleosas Soluciones inyectables con el mismo principio activo en la misma concentración y con el mismo tipo de solución oleosa como vehículo del medicamento
			AP	Soluciones inyectables acuosas Polvos para reconstitución, soluciones estériles concentradas para dilución o soluciones estériles listas para inyección.
			AT	Medicamentos para uso tópico Soluciones y medicamentos que contienen el mismo principio activo en la misma forma farmacéutica para los que se ha justificado una exención de demostrar bioequivalencia <i>in vivo</i>
		Los problemas conocidos o potenciales de bioequivalencia han sido resueltos con adecuados estudios de bioequivalencia <i>in vivo o in vitro</i>	AB	Medicamentos que cumplen los requerimientos de bioequivalencia Estos medicamentos han presentado en la solicitud en estudio que demuestra bioequivalencia frente a un medicamento de referencia. En los casos en los que existe más de un medicamento de referencia: AB1, AB2, AB3.

1ª letra		2ª letra		
B	Medicamentos que la FDA considera de momento, NO terapéuticamente equivalentes a otro medicamento	Los problemas conocidos o potenciales de bioequivalencia <u>no</u> han sido resueltos con adecuados estudios de bioequivalencia. La FDA requiere estudios de bioequivalencia <i>in vivo</i> para poder codificar estos medicamentos como AB.	BC	Formas farmacéuticas de liberación modificada (cápsulas, inyectable, comprimidos). Formas farmacéuticas que liberan el medicamento a lo largo de un periodo de tiempo después de su ingestión. Estos medicamentos pueden estar sujetos a diferencias de biodisponibilidad porque aunque contienen el mismo principio activo, las formulaciones son diferentes entre compañías.
			BD	Principios activos y formas farmacéuticas con problemas de bioequivalencia documentados. Medicamentos conteniendo principio activos con conocidos problemas de bioequivalencia.
			BE	Formas farmacéuticas orales de liberación retardada. Los medicamentos que se inactivan en el estómago o que irritan la mucosa gástrica son formulados con recubrimientos entéricos que retrasan la liberación del principio activo hasta pasado el estómago, y pueden estar sujetos a diferencias en su absorción.
			BN	Medicamentos en sistemas de liberación por aerosol o nebulización. Soluciones y polvos para aerosol que requieren un determinado sistema de liberación pueden mostrar diferencias significativas en la dosis y el tamaño de partícula liberado.
			BP	Principios activos y formas farmacéuticas con problemas potenciales de bioequivalencia. Medicamentos con principio activos en determinadas formas farmacéuticas de las que se conocen que pueden presentar problemas de bioequivalencia.
			BR	Supositorios o enemas que liberan el principio activo para su absorción sistémica. La absorción de un principio activo a la circulación sistémica desde un supositorio o enema puede variar significativamente entre medicamentos.
			BS	Medicamentos con deficiencias en su estándar. El estándar para un principio activo en una determinada forma farmacéutica se considera deficiente (ej. el estándar permite una variabilidad demasiado amplia para este medicamento).
			BT	Medicamentos de uso tópico con problemas de bioequivalencia. Medicamentos de uso dermatológico, oftálmico, ótico, rectal, vaginal o supositorios de acción local.
			BX	Medicamentos para los que existen datos insuficientes para determinar equivalencia terapéutica. Medicamentos cuyos datos evaluados por la FDA son insuficientes para poder determinar equivalencia terapéutica. Se clasifican como BX hasta que se disponga de más datos para poder realizar una evaluación.

En cuanto a los conceptos de **equivalentes farmacéuticos** y **alternativos farmacéuticos** en relación a la bioequivalencia de los medicamentos genéricos:

- ✓ Según la definición de **equivalentes terapéuticos** del "*Orange Book*", sólo los equivalentes farmacéuticos, es decir, medicamentos idénticos en cuanto a forma farmacéutica (incluyendo las formas farmacéuticas de liberación modificadas que requieren un reservorio o sobredosificación o formas como jeringas precargadas donde el volumen residual puede variar), cantidad en principio activo, y también naturaleza de dicho principio activo y que demuestren el mismo efecto clínico y perfil de seguridad pueden ser considerados equivalentes. Por tanto, los estudios de bioequivalencia en los expediente de registro de medicamentos genéricos sirven para demostrar bioequivalencia entre un equivalente farmacéutico y su medicamento de referencia, permitiendo así a la FDA concluir equivalencia terapéutica entre ambos.
- ✓ Los alternativos farmacéuticos que son medicamentos que tienen la misma molécula activa, pero difieren en dosis, forma farmacéutica, o naturales (sal, éster, isómeros o mezclas de isómeros, complejo o derivado de un principio activo), y pueden o no ser bioequivalentes, no se consideran equivalentes terapéuticos.

2.2.1.6. Etiquetado

De acuerdo a lo establecido en la sección 314.94 (8) "*Labeling*" del CFR, el medicamento genérico debe tener el mismo etiquetado que el medicamento de referencia.

El etiquetado con respecto al medicamento de referencia sólo puede presentar diferencias en cuanto a los siguientes aspectos: fecha de caducidad, formulación, declaración del fabricante del medicamento, omisión de una indicación pediátrica u otros aspectos del etiquetado protegidos por patente o bien modificaciones relacionadas con el cumplimiento de alguna guía vigente de etiquetado.

2.2.1.7. Indicaciones

De acuerdo a lo establecido en la sección 314.94 (4) "*Conditions of use*" del CFR, el medicamento genérico debe tener las mismas indicaciones que el medicamento de referencia de la lista, excepto aquellas protegidas por patente.

2.2.1.8. Cambios permitidos con respecto al medicamento de referencia

La sección 314.93 *"Petition to request a change from a listed drug"* del CFR describe las diferencias permitidas con respecto a un medicamento de referencia para poder presentar una solicitud abreviada suplementada con estudios adicionales:

314.93 Petition to request a change from a listed drug.
(b) A person who wants to submit an abbreviated new drug application for a drug product which is not identical to a listed drug in route of administration, dosage form, and strength, or in which one active ingredient is substituted for one of the active ingredients in a listed combination drug, must first obtain permission from FDA to submit such an abbreviated application.

Los cambios que se permiten en la legislación con respecto a un medicamento de referencia son:

- ✓ Cambio en la vía de administración.
- ✓ Cambio en la forma farmacéutica.
- ✓ Cambio en la dosis.
- ✓ Cambio en los que un principio activo se sustituye por otro principio activo que esté incluido en otro medicamento de combinación de la lista.

En estos casos, el solicitante debe obtener previamente autorización por parte de la FDA para presentar una solicitud abreviada. La FDA estudia la solicitud y emite dictamen en un plazo de 90 días. En el caso de que la FDA autorice esta solicitud, la autorización va acompañada por la información adicional que se requiere para soportar dicha solicitud abreviada. Este procedimiento no es aceptable en el caso que se requiere realizar estudios completos para demostrar que la eficacia y la seguridad. Los medicamentos que presentan estos cambios con respecto al medicamento de referencia no entran en ámbito de la definición de medicamento genérico ya que no son intercambiables.

2.2.2. El concepto de medicamento de referencia

El medicamento de referencia desde el punto de vista conceptual se define en la sección 314.3 *"Definitions"* del CFR:

314.3 "Definitions"
Reference listed drug means the **listed drug** identified by FDA as the drug product upon which an applicant relies in seeking approval of its abbreviated application.

Listed drug means a new drug product that has an effective approval under section 505(c) of the act for safety and effectiveness or under section 505(j) of the act, which has not been withdrawn or suspended under section 505(e)(1) through (e)(5) or (j)(5) of the act, and which has not been withdrawn from sale for what FDA has determined are reasons of safety or effectiveness. Listed drug status is evidenced by the drug product's identification as a drug with an effective approval in the current edition of FDA's **"Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" (the list)** or any current supplement thereto, as a drug with an effective approval. A drug product is deemed to be a listed drug on the date of effective approval of the application or abbreviated application for that drug product.

El medicamento de referencia es un medicamento incluido en la lista denominada "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*" o "*Orange Book*" que cumple con las siguientes condiciones:

- ✓ Dispone de una autorización en vigor basada en la demostración de seguridad y eficacia, o bien,
- ✓ En el caso de haber sido retirado del mercado, no ha sido por motivos de seguridad o eficacia. El "*Orange Book*" incluye los medicamentos autorizados que nunca han sido comercializados, se ha discontinuado su comercialización, o se han retirado sus autorizaciones por razones diferentes a su seguridad y eficacia.

La lista incluye todos los medicamentos autorizados, tanto los innovadores como los medicamentos genéricos. De entre todos los medicamentos incluidos en el "*Orange Book*", la FDA identifica aquellos medicamentos para los que una compañía puede presentar una solicitud para obtener la autorización de un medicamento genérico, es decir, los medicamentos de referencia.

Los medicamentos que NO se encuentran incluidos en el "*Orange Book*" son:

- ✓ Medicamentos con autorizaciones provisionales hasta que éstos obtienen una autorización definitiva.
- ✓ Medicamentos que fueron autorizados sólo en base a criterios de seguridad (según el programa "*Drug Efficacy Study Implementation DESI review*")
- ✓ Medicamentos autorizados con anterioridad a 1938.

El origen del "*Orange Book*" se encuentra en la sustitución de los medicamentos en los distintos Estados americanos para la contención del gasto farmacéutico. A petición de muchos Estados, en los años 70, la FDA inició la preparación de una lista única con unos criterios comunes que sirvieran de base a los diferentes Estados para la sustitución de medicamentos. Esta lista contenía los medicamentos de prescripción aprobados en base a criterios de seguridad y eficacia por la FDA junto con una evaluación de equivalencia terapéutica entre medicamentos procedentes de distintos orígenes. La primera publicación oficial de la lista es de Octubre de 1978 y en Septiembre de 1984, con la publicación de la ley "*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*", la lista paso a ser pública. Los medicamentos se localizan en el "*Orange Book*" por principio activo (nombre oficial establecido por "*United States Adopted Names (USAN)*"), marca o nombre del medicamento, patente, nombre de titular de la solicitud y número de solicitud:

- ✓ Para cada forma farmacéutica y vía de administración, existe un medicamento de referencia de la lista ("*Reference Listed Drug*" -RLD).
- ✓ Una o más dosis tienen un "SI" en la columna "RLD".
- ✓ Si existen medicamentos genéricos autorizados, en la columna "RLD" aparece un "NO".
- ✓ Los medicamentos cuya que no se comercializan están dentro de la sección "*Discontinued Section*" y no tienen RLD ni código de equivalencia terapéutica.

2.3. Discusión: Análisis comparativo⁴⁷

A continuación se realiza un análisis comparativo entre Europa y Estados Unidos de los diferentes aspectos estudiados en este capítulo:

1. En términos de **principio activo**, tanto en Europa como en Estados Unidos, los medicamentos genéricos deben tener el “mismo” principio activo y en la misma dosis que el medicamento de referencia.

En referencia al concepto de **“mismo principio activo”** se observan diferencias entre ambas regiones. En Europa, cualquier nueva forma de sal, éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejos o derivados de un principio activo no se considera un principio activo diferente, siempre que no existan diferencias significativas en términos de seguridad y eficacia. La demostración de que no hay diferencias significativas entre las diferentes formas en que se puede presentar un principio activo se deben realizar a través de fuentes bibliográficas o si es necesario, realizar estudios experimentales, y se debe proporcionar dicha información con la solicitud para obtener la autorización de comercialización del medicamento genérico. De esta forma, cambios en la naturaleza del principio activo de un medicamento de referencia no supone un bloqueo en la comercialización de los medicamentos genéricos. En el caso, que existen diferencias significativas en relación a la seguridad y eficacia de ambas naturalezas en el principio activo, ambos se considerarían principio activos diferentes.

En Estados Unidos, las distintas naturalezas con las que se puede presentar un principio activo no se consideran nunca el “mismo principio activo”. El principio activo del medicamento genérico debe ser idéntico al principio activo del medicamento de referencia (misma sal, éster de una misma molécula).

Tabla 9: Diferencias aceptadas en la naturaleza del principio activo entre el medicamento de referencia y el medicamento genérico

Principio activo referencia vs genérico	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
	Son considerados el “mismo principio activo” y pueden ser medicamento genérico ?	
Misma naturaleza	✓ SI , son el mismo principio activo	✓ SI , son el mismo principio activo
Diferente sal	✓ SI , en el caso que sea de solubilidad alta y absorción completa (bibliografía)	× NO
Diferentes ésteres, éteres, isómeros, mezcla de isómeros, complejos o derivados	✓ SI , en el caso que los estudios experimentales de solubilidad y permeabilidad concluyen que ambas naturalezas tienen las mismas propiedades de biodisponibilidad	× NO
Estrecho margen terapéutico (cualquier diferencia)	× NO	× NO

2. En relación a los **excipientes** se observan diferencia entre Europa y Estados Unidos.

En Europa no hay restricciones en cuanto al uso de cualquier excipiente, siempre que no afecte a la seguridad y eficacia del medicamento genérico con respecto al medicamento de referencia.

En Estados Unidos, la legislación establece unas **restricciones en cuanto al uso de excipientes** en algunas vías de administración (medicamentos para uso parenteral, medicamentos para uso oftálmico u ótico y medicamentos para uso tópico) (ver **Tabla 10**): los medicamentos para uso parenteral y uso oftálmico u ótico, la normativa recomienda que se utilicen los mismos excipientes y en la misma cantidad que el medicamento de referencia, pero permite algunas diferencias en algunos excipientes que desempeñan una función determinada en la formulación, siempre que se demuestre que estas diferencias no afectan a la seguridad y clínica del medicamento; para los medicamentos de uso tópico, la normativa también recomienda que se utilicen los mismos excipientes y en la misma cantidad que el medicamento de referencia, pero permite diferencias en cualquiera de los excipientes siempre que se demuestre que estas diferencias no afectan a la seguridad y clínica del medicamento.

Tabla 10: Diferencias aceptadas en los excipientes entre el medicamento de referencia y el medicamento genérico en Estados Unidos

Vía de administración	ESTADOS UNIDOS
	Diferencias en los excipientes
Uso parenteral (cualquier vía)	✓ Sí , pero solo en el caso de: <ul style="list-style-type: none"> - Conservantes - Reguladores pH - Antioxidantes Pero es preferible usar los mismos excipientes y en la misma concentración.
Uso oftálmico o ótico	✓ Sí , pero solo en el caso de: <ul style="list-style-type: none"> - Conservantes - Reguladores pH - Reguladores tonicidad - Agentes espesantes Pero es preferible usar los mismos excipientes y en la misma concentración.
Uso tópico	✓ SI en cualquier excipiente siempre que no afecte a la seguridad o eficacia del medicamento genérico Pero es preferible usar los mismos excipientes y en la misma concentración.
Otras vías	✓ SI

Además, en Estados Unidos cabe destacar la existencia de una base de datos (“**Inactive Ingredient Database**”) que permite conocer los excipientes que ya han sido utilizados en medicamentos autorizados para una vía de administración, y la cantidad máxima que es segura. Esta información permite que el desarrollo de medicamentos genéricos se ajuste a las cantidades definidas en esta base de datos y evita que se tengan que presentar en la solicitud estudios exhaustivos para demostrar la seguridad de los excipientes utilizados. En Europa, no existe una base de datos agrupada de estas características.

Por último, tanto en Europa como en Estados Unidos hay serie de características de calidad que se considera que afectan no afectan a la equivalencia terapéutica entre dos medicamentos: forma del medicamento, ranura del medicamento, mecanismos de liberación del medicamento, acondicionado, excipientes (referidos a color, sabor, conservantes), fecha de caducidad, condiciones de almacenamiento, mínimos aspectos del etiquetado.

3. En referencia a **la forma farmacéutica** se observan diferencias entre Europa y Estados Unidos.

En Europa, las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. Por tanto, se aceptan medicamentos genéricos con diferente forma farmacéutica del medicamento de referencia, siempre que sean orales y de liberación inmediata, y cumplan los criterios de bioequivalencia.

En Estados Unidos, la forma farmacéutica del medicamento genérico debe ser la misma que la del medicamento de referencia. Sólo los medicamentos que tienen la misma forma farmacéutica pueden ser un medicamento genérico intercambiable con su medicamento de referencia.

4. En relación a la **bioequivalencia** se observan diferencias entre Europa y Estados Unidos.

En Europa, el medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de estudios biodisponibilidad. En el caso en que la bioequivalencia no pueda ser demostrada a través de este tipo de estudios y se deban utilizar otro tipo de estudios, el medicamento no es considerado medicamento genérico sino medicamento híbrido, y por tanto no va a ser intercambiable con el medicamento de referencia. Este caso sucede en medicamentos de acción local o inhaladores.

En Estados Unidos, el medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de estudio de biodisponibilidad, o bien si estos no son factibles, puede utilizar otro tipo de estudios que permitan demostrar bioequivalencia entre ambas formulaciones (estudios farmacodinámicos, los estudios clínicos comparativos y los estudios *in-vitro*), sin que ello suponga que estén fuera de definición de medicamento genérico.

Otra diferencia importante entre ambas regiones es que en Estado Unidos, el medicamento genérico debe ser bioequivalente con un medicamento identificado por la FDA como el estándar para llevar a cabo los estudios de bioequivalencia: medicamento de referencia de la lista (*Reference Listed Drug – RLD*). A diferencia de Europa, las compañías farmacéutica que desarrollan medicamentos genéricos en Estados Unidos disponen de un listado oficial (*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations* o *Orange Book*) donde tienen identificado el medicamento en el que deben basar su solicitud.

Además, el *Orange Book* incluye una **evaluación de equivalencia terapéutica de todos los medicamentos**. La evaluación de las equivalencias terapéuticas se realiza a través de un **sistema de codificación** de dos letras muy sencillo: los medicamentos asignados con la letra A corresponde a todos los medicamentos que son terapéuticamente equivalentes y dentro de este grupo, la segunda letra aporta información sobre el método utilizado para demostrar equivalencia. Los medicamentos asignados con la letra B son los medicamentos que se consideran que no son terapéuticamente equivalentes.

En concreto, dentro del **código A**, los medicamentos asignados con el subgrupo **“AB”** son aquellos en que la equivalencia terapéutica está basada en un estudio de bioequivalencia, que correspondería con la primera parte de la definición de medicamento en Europa donde se establece que los medicamentos genéricos debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de estudios adecuados de biodisponibilidad y también estarían en este grupo los medicamentos híbridos cuya equivalencia no ha podido ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad. El resto de subgrupos **“AA”**, **“AN”**, **“AO”**, **“AP”** y **“AT”** se corresponderían con aquellos medicamentos para los que no es necesario presentar estudios de biodisponibilidad.

En la **Tabla 11** se aporta una comparativa entre los códigos de equivalencia terapéutica del Estados Unidos y los correspondientes medicamentos en Europa. Los medicamentos en los que la equivalencia con el medicamento de referencia es demostrada por medio de estudios diferentes a los de biodisponibilidad se consideran equivalentes terapéuticos en Estados Unidos, mientras que en Europa no son considerados medicamentos equivalentes. En referencia a los medicamentos de acción local, sólo aquellos que se encuentran en forma de solución (gotas oftálmicas, spray nasal, soluciones cutáneas) que contiene el mismo principio activo y en la misma concentración y son el mismo tipo de solución acuosa u oleosa se consideran equivalentes en Europa. El resto de medicamentos tópicos son medicamentos híbridos y no son considerados medicamentos equivalentes. En Estados Unidos, los medicamentos tópicos pueden ser equivalentes demostrar bioequivalencia a través de un estudio adecuado.

Tabla 11: Tabla comparativa entre los códigos de equivalencia terapéutica del Estados Unidos y los correspondientes medicamentos en Europa

Código	ESTADOS UNIDOS		EUROPA
AB	Medicamentos que cumplen los requerimientos de bioequivalencia. Estos medicamentos han presentado en la solicitud en estudio que demuestra bioequivalencia frente a un medicamento de referencia.	Medicamentos genéricos con bioequivalencia + medicamentos híbridos	Medicamentos que han demostrado bioequivalencia a través de estudios de biodisponibilidad (genéricos) y medicamentos en los que la equivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada por medio de estudios diferentes a los de biodisponibilidad (híbridos). Los híbridos no son considerados medicamentos equivalentes.
AA	Medicamentos en formas farmacéuticas convencionales que no presentan problemas de bioequivalencia. No obstante, deben tener definido un estándar de bioequivalencia <i>in vitro</i> adecuado.	Medicamentos para los que no es necesario presentar estudios de bioequivalencia	Medicamentos con principio activos muy solubles y de permeabilidad conocida dispuestos en formas farmacéuticas sólidas de administración oral y de liberación muy rápida o rápida
AN	Soluciones y polvos para aerosoles, suspensiones. Soluciones y polvos para aerosol que no presentan problemas de bioequivalencia con independencia del sistema de liberación utilizado. También se encuentran en este grupo aquellos que requieren un determinado sistema de liberación pero han demostrado bioequivalencia a través de estudios <i>in vitro</i> .		Medicamentos que son una solución acuosa en el momento de la administración y medicamentos que son una solución para uso rectal con acción sistémica. Gases para inhalación Aerosoles no estarían incluidos en este grupo
AO	Soluciones inyectables oleosas. Soluciones inyectables con el mismo principio activo en la misma concentración y con el mismo tipo de solución oleosa como vehículo del medicamento		Medicamentos por vía intramuscular o la subcutánea con el mismo tipo de solución (acuosa o oleosa) y la misma concentración en principio activo y los mismos excipientes
AP	Soluciones inyectables acuosas. Polvos para reconstitución, soluciones estériles concentradas para dilución o soluciones estériles listas para inyección		Medicamentos que son una solución intravenosa que contienen el mismo principio activo y en la misma concentración
AT	Medicamentos para uso tópico. Soluciones y medicamentos que contienen el mismo principio activo en la misma forma farmacéutica para los que se ha justificado una exención de demostrar bioequivalencia <i>in vivo</i>		Medicamentos de acción local que se encuentran en forma de solución (gotas oftálmicas, spray nasal, soluciones cutáneas) que contiene el mismo principio activo y en la misma concentración y son el mismo tipo de solución acuosa u oleosa. El resto de medicamentos tópicos son medicamentos híbridos.

5. En cuanto a los conceptos de **equivalentes farmacéuticos** y **alternativos farmacéuticos** en relación a la bioequivalencia de los medicamentos genéricos se observan diferencia en Europa y Estados Unidos.

El concepto de **equivalente farmacéutico** es similar en Europa y en Estados Unidos, son medicamentos que tienen el mismo principio activo (y la misma naturaleza), en la misma dosis, y la misma forma farmacéutica y no necesariamente los mismos excipientes y pueden o no ser bioequivalentes. La definición en Estados Unidos, es más amplia e incluye las formas farmacéuticas de liberación modificadas que requieren un reservorio o sobredosificación o formas como jeringas precargadas donde el volumen residual puede variar.

El concepto de **alternativa farmacéutica** es similar en Europa y en Estados Unidos, son medicamentos que tienen la misma molécula activa, pero difieren en dosis, forma farmacéutica, o naturales (sal, éster, isómeros o mezclas de isómeros, complejo o derivado de un principio activo), y pueden o no ser bioequivalentes.

El concepto de **bioequivalencia** es similar en Europa y en Estados Unidos, son **equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas** y su biodisponibilidad después de su administración a la misma dosis molar es similar en los límites aceptados en cada región de forma que sus efectos con respecto a su seguridad y su eficacia se consideran esencialmente los mismos. El concepto de **biodisponibilidad** no aparece específicamente definido en Europa aunque implícitamente, la guía hace referencia a este concepto y es similar que en Estados Unidos. La biodisponibilidad es la velocidad y cantidad en que el principio activo o la fracción activa se absorbe desde su forma farmacéutica y resulta disponible en el lugar de acción. Como en la mayoría de los casos los principios activos exhiben un efecto terapéutico sistémico, en Europa se hace sólo referencia a la velocidad y cantidad en que el principio activo o la fracción activa resulta disponible en la circulación sistémica, mientras que en Estados Unidos se hace la apreciación de que para medicamentos que no se absorben, se deben buscar medidas que reflejen la velocidad y la magnitud en el lugar de acción.

Se procede al análisis de la **definición de medicamento genérico** en Europa y en Estados Unidos, a partir del estudio del concepto de las definiciones de equivalentes farmacéuticos, Alternativos farmacéuticos y Bioequivalencia

- ✓ En **Europa**, se consideran medicamentos genéricos si contiene el mismo principio activo (o diferente la sal, éster, isómeros o mezclas de isómeros, complejo o derivado), en la misma cantidad y misma forma farmacéutica (o cualquier forma farmacéutica sólida de liberación inmediata) y es bioequivalente con el medicamento de referencia; es decir son **“equivalentes farmacéuticos”** o algunos casos **“alternativos farmacéuticos** (es decir, **pueden diferir en la naturaleza en que se presenta el principio activo o pueden ser diferente forma farmacéutica en el caso de sólidos de liberación inmediata)**” que han demostrado bioequivalencia con el medicamento de referencia.

- ✓ En **Estados Unidos**, se consideran medicamentos genéricos si contiene el mismo principio activo, en la misma cantidad y misma forma farmacéutica y es bioequivalente con el medicamento de referencia; **es decir son “equivalentes farmacéuticos” que han demostrado bioequivalencia con el medicamento de referencia.**

Tabla 12: Definición de equivalente farmacéutica y alternativo farmacéutico

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Equivalencia farmacéutica	<ul style="list-style-type: none"> ✓ misma cantidad de mismo principio(s) activo(s) ✓ misma forma farmacéutica ✓ No necesariamente serán bioequivalentes, ya que diferencias en los excipientes o en el procedo de fabricación puede conducir a una más rápida o mas lenta disolución y/o absorción. ✓ Cumplen los mismos o similares estandares 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ misma cantidad del “mismo principio activo”, esto es, misma sal o ester de la misma molecula terapéutica ✓ misma forma farmacéutica ✓ en el caso de formas farmacéuticas de liberación modificadas que requieren un reservorio o sobredosificación o formas como jeringas precargadas donde el volumen residual puede variar, que liberen identica cantidad de principio activo durante el mismo periodo de dosificación ✓ No necesariamente contiene los mismo excipientes ✓ Cumple los mismos estandares de identidad, dosis, calidad, puerza incluyendo potencia y, si aplica, uniformidad de contenido, tiempo disgregación, y/o porcentaje de disolución
Alternativas farmaceuticas	<ul style="list-style-type: none"> × Misma molécula activa × difieren en dosis, o × difieren en forma farmacéutica, o × difieren en la sal, ester, eter, isomero o mezclasde isomeros, complejo o derivado de un principio activo, o 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Misma molécula activa, o su percusor, ✓ difieren en la cantidad, o ✓ difieren en la forma farmacéutica , o ✓ difieren en la sal o ester. ✓ Cada medicamento cumple de forma individual identico o su propio estandar de identidad, dosis, calidad, puerza incluyendo potencia y, cuando aplique, unfirmidad de contenido, tiempo de disgregación, y/o porcentaje de disolución

Tabla 13: Definición de bioequivalencia, biodisponibilidad y medicamento genérico

	EUROPA Definiciones en la Guideline	ESTADOS UNIDOS Definiciones en el Code of Federal Regulation
Bioequivalencia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades (velocidad y magnitud) después de la administración en la misma dosis molar estan dentro de los límites predefinidos 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el principio activo o la fracción activa se hace disponible en el lugar de acción farmacológico cuando se administran en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente
Biodisponibilidad	<ul style="list-style-type: none"> ✓ No hay una definicion en la guía ✓ En los estudio de bioequivalencia, generalmente se utiliza la curva de concentración plasmática en el tiempo para evaluar la velocidad y cantidad absorbida. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Velocidad y la magnitud en que se absorbe el principio activo o la fracción activa de un medicamento y se hace disponible en el lugar de acción. ✓ Para los medicamentos no destinados a ser absorbidos en sangre, se puede evaluar la biodisponibilidad por mediciones que reflejen la velocidad y la magnitud en que el principio activo o la fracción activa se hace disponible en el lugar de acción.
Medicamento genérico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Equivalente farmacéuticos o ✓ alternativos farmacéuticos: Misma molécula activa que difieren en la sal, ester, eter, isomero o mezclasde isomeros, complejo o derivado de un principio activo, o difieren en forma farmacéutica (solo en el caso de formas farmacéuticas sólida de liberación inmediata) ✓ Bioequivalentes 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Equivalente farmacéuticos ✓ Bioequivalentes <p>EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS</p>

5. En referencia al **etiquetado e indicaciones**, tanto en Europa como en Estados Unidos, el etiquetado del medicamento genérico debe ser el mismo que el del medicamento de referencia con algunas excepciones (fecha de caducidad, formulación, declaración del fabricante del medicamento) y con excepción de aquellas partes que se refieren a indicaciones que estén aun patentadas.

6. Las diferencias que se permite en un medicamento con respecto a un medicamento de referencia son similares en Europa y en Estados Unidos, en cuanto a cambio en los principios activos, cambio en las indicaciones terapéuticas, cambio en la dosis, cambio en la forma farmacéutica, cambio en la vía de administración. Para todos estos cambios, se pueden presentar una solicitud abreviada y obtener la autorización para un medicamento que no se considerará equivalente terapéutico con el medicamentos de referencia (en Europa se conocen como medicamentos híbridos y en Estados Unidos son medicamentos son solicitud abreviada pero que no son equivalentes terapéuticos). La única diferencia entre ambas regiones es que en Europa, los medicamentos que demuestran bioequivalencia por estudios diferentes a los estudios de biodisponibilidad se consideran medicamentos híbridos mientras que en Estados Unidos son equivalentes terapéuticos.

7. En relación al **medicamento de referencia**, se observan diferencias entre Europa y Estados Unidos.

En Europa, el medicamento de referencia debe ser un medicamento autorizado cuya solicitud esté basada en un expediente de registro completo. Es decir, un medicamento innovador, un medicamento con un uso médico bien establecido (con bibliografía para justificar la seguridad y eficacia), un medicamento con principios activos combinados (con estudios propios de la combinación de principios activos) y un medicamento con consentimiento informado (consentimiento por parte de otra compañía farmacéutica a presentar el medicamento innovador aun protegido por patente) pueden ser un medicamento de referencia para la solicitud de un medicamento genérico. No existe una base de datos unificada que identifique los medicamentos que las agencias consideran como medicamento de referencia ni identifique si la base legal de los medicamentos es la de expediente completo.

En Europa, además, cabe tener en consideración la problemática especial en relación a los **medicamentos de referencia autorizados en Estados miembros antes de su acceso a la Unión Europea**. El medicamento de referencia en estos casos, debe haber sido autorizado dando cumplimiento al *Acquis Comunitario*, es decir, el expediente de registro del medicamento ha sido actualizado para cumplir con la normativa europea. Por tanto este es un aspecto que el solicitante del medicamento genérico debe confirmar en caso necesario con las autoridades sanitarias si desea utilizar como base de su solicitud un medicamento de referencia autorizado en un Estado miembro antes de su acceso a la Unión Europea.

En Estados Unidos, el "*Orange Book*" lista todos los medicamentos autorizados en Estados Unidos en base a criterios de seguridad y eficacia, e identifica entre todos ellos los que deben ser medicamento de referencia. Este medicamento es un medicamento con una autorización efectiva basada en estudios propios de seguridad y eficacia, es decir, un medicamento innovador. En este sentido, el "*Orange Book*" ofrece una información clara y accesible a todas las compañías que desarrollan medicamentos genéricos sobre el medicamento que deben tomar de referencia como base de su solicitud.

En la **Tabla 14** se muestra una comparativa con las diferencias del medicamento de referencia entre Europa y Estados Unidos.

Tabla 14: Comparativa entre el medicamento de referencia en Europa y Estados Unidos

	Condiciones del medicamento de referencia	
	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Autorización	✓ Debe estar autorizado	✓ Debe estar autorización de forma efectiva
Expediente de registro	✓ Debe tener un expediente de registro completo: <ul style="list-style-type: none"> - medicamento innovador (art. 8) - uso bien establecido (art 10 a) - asociación de principio activos (art. 10 b) - consentimiento informado (art. 10 c) ✓ Debe cumplir el <i>Acquis comunitario</i> (registro actualizado cumpliendo con la normativa europea)	✓ Debe ser un expediente de registro completo basada en la demostración de seguridad y eficacia: medicamento innovador
Elección	✓El medicamento de referencia es identificado por la compañía	✓El medicamento de referencia es identificado por la FDA en el " <i>Orange Book</i> " donde hay además una lista de equivalencias terapéuticas

En la **Tabla 15** se muestra una comparativa entre Europa y Estados Unidos con en el análisis conceptual de medicamento genérico y medicamento de referencia

Tabla 15: Tabla comparativa entre Europa y Estados Unidos en el análisis conceptual de medicamento genérico y medicamento de referencia

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
PRINCIPIO ACTIVO	Mismo principio activo y misma dosis que el medicamento de referencia	
	Diferentes naturalezas en el principio activo se pueden considerar el mismo principio activo	Sólo la misma naturaleza se considera el mismo principio activo
FORMA FARMACÉUTICA	Misma forma farmacéutica que el medicamento de Referencia, excepto las diferentes las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que se considerarán una misma forma farmacéutica	Misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia
EXCIPIENTES	Sin restricciones	Restricciones en uso parenteral, oftálmico y ótico
CARACTERÍSTICAS (forma, ranuras, color, sabor, caducidad, almacenamiento)	Pueden ser diferentes al medicamento de referencia	
EQUIVALENCIA	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad (en algunos casos no son necesarios y podrán sustituirse por estudios <i>in vitro</i> subrogados, si se cumplen ciertos requisitos)	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad u otros estudios aceptados (estudios farmacodinámicos, estudios clínicos comparativos y los estudios <i>in-vitro</i>)
ETIQUETADO E INDICACIONES	Mismo etiquetado que el medicamento de referencia con algunas excepciones permitidas (fecha de caducidad, formulación, declaración del fabricante del medicamento) y excepción aquellas partes que se refieren a indicaciones que estén aun patentadas	
IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO DE REFERENCIA	El medicamento de referencia es identificado por la compañía	El medicamento de referencia es identificado por la FDA en el " <i>Orange Book</i> " donde hay además una lista de equivalencias terapéuticas

3

ANÁLISIS JURÍDICO DEL MEDICAMENTO GENÉRICO

Los medicamentos genéricos deben, además de cumplir con los requisitos conceptuales desarrollados en el capítulo anterior, cumplir con unos requisitos legales relacionados con el estado de las patentes y los periodos de exclusividad del medicamento de referencia.

El objetivo de este capítulo es analizar estos los requisitos legales que debe cumplir el medicamento genérico en Europa y en Estados Unidos con la finalidad de determinar las similitudes y las diferencias entre ambas regiones a partir de un estudio comparado de la legislación vigente.

3.1. Requisitos para la autorización de comercialización en Europa

3.1.1. Las patentes

Las patentes son concedidas a nivel nacional o bien a nivel europeo por la Oficina Europea de Patentes por un periodo de 20 años desde la fecha de solicitud de la misma. La patente concede el derecho para la explotación en exclusiva de una determinada invención. El periodo de protección de 20 años que concede la patente es insuficiente para poder recuperar las costosas inversiones económicas de la investigación de un nuevo medicamento ya que la solicitud de la patente suele llevarse a cabo bastantes años antes de que se pueda empezar comercializar el nuevo medicamento. Por este motivo, el mismo sistema permite para los medicamentos, un periodo de protección adicional de 15 años a partir de la primera autorización en la Unión Europea, pero nunca se concederá protección por un periodo superior a 5 años desde el final de la protección de la patente.

En el caso de los medicamentos, la patente no proporciona al propietario el derecho de comercializarlos, sino que los medicamentos están sujetos a un procedimiento de autorización por parte de las autoridades sanitarias nacionales o la EMA previo a su comercialización.

Según lo establecido en el artículo 10.6 de la Directiva 2001/83, una compañía farmacéutica puede realizar todas las pruebas experimentales para el desarrollo de un medicamento genérico dentro del periodo de protección de la patente del medicamento de referencia.

Artículo 10

6. La realización de los estudios necesarios para la aplicación de los apartados 1, 2, 3 y 4 y los consiguientes requisitos prácticos no se considerarán contrarios al derecho sobre patentes ni a los certificados de protección complementaria para medicamentos.

La presentación del expediente de registro a las autoridades sanitarias y la obtención de la autorización son actos de naturaleza administrativa que tampoco violan la protección de la patente del medicamento de referencia, y que por tanto se considera que entran en el ámbito de aplicación de este artículo. Por tanto, un medicamento genérico puede ser registrado y autorizado por las autoridades sanitarias antes del vencimiento de la patente del medicamento de referencia.

3.1.2. El estado de la autorización del medicamento de referencia

3.1.2.1. Autorización del medicamento de referencia

Según lo establecido en el artículo 10.2 de la Directiva 2001/83 se define el medicamento de referencia como:

Artículo 10

2. b) *Medicamento de referencia* "todo medicamento **autorizado** con arreglo al artículo 6, de conformidad con el artículo 8.

El artículo 6 hace referencia a que ningún medicamento puede ser comercializado en un Estado miembro sin haber obtenido una autorización:

Artículo 6

1. (primer párrafo). *No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una **autorización de comercialización** con arreglo a la presente Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento (CE) no 726/2004, leído en relación con el Reglamento (CE) no 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico (1), y el Reglamento (CE) no 1394/2007.*

Por tanto, el medicamento de referencia debe ser un medicamento **autorizado** por una autoridad competente. Cualquier medicamento que cumpla con las condiciones de este artículo (autorización en base a un expediente completo) puede ser el medicamento de referencia elegido por el solicitante del medicamento genérico.

En el caso de los medicamentos autorizados en Estados Miembros con anterioridad a la fecha de acceso a la Unión Europea, de acuerdo al documento de preguntas y respuestas sobre solicitudes de medicamentos genéricos, "CMDh Questions & answers generic applications"⁴⁸, la fecha de acceso del Estados Miembros se considera como la fecha de autorización del medicamento. En la **Tabla 16** se muestran los Estados miembros de la Unión Europea y sus años de acceso.

Tabla 16: Estados miembros de la Unión Europea y años de acceso

ESTADO MIEMBRO	AÑO DE ACCESO	ESTADO MIEMBRO	AÑO DE ACCESO
AUSTRIA	1 Enero 1995	ITALIA	23 Julio 1952
BELGICA	23 Julio 1952	LETONIA	1 Mayo 2004
BULGARIA	1 Enero 2007	LITUANIA	1 Mayo 2004
CHIPRE	1 Mayo 2004	LUXEMBURGO	23 Julio 1952
REPÚBLICA CHECA	1 Mayo 2004	MALTA	1 Mayo 2004
DINAMARCA	1 Enero 1973	HOLANDA	23 Julio 1952
ESTONIA	1 Mayo 2004	POLONIA	1 Mayo 2004
FINLANDIA	1 Enero 1995	PORTUGAL	1 Enero 1986
FRANCIA	23 Julio 1952	ROMANIA	1 Enero 2007
ALEMANIA	23 Julio 1952	REPÚBLICA ESLOVACA	1 Mayo 2004
GRECIA	1 Enero 1981	ESLOVENIA	1 Mayo 2004
HUNGRIA	1 Mayo 2004	ESPAÑA	1 Enero 1986
IRLANDA	1 Enero 1973	SUECIA	1 Enero 1995

El "Volume 2A Procedures for marketing authorization. Chapter 1 marketing authorisation"^{A2} de la Comisión Europea establece algunas aclaraciones a la condición de autorización del medicamento de referencia. En concreto, establece que el medicamento de referencia es un medicamento que debe estar "autorizado" y que esto significa que la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento genérico no se puede realizar simultáneamente a la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento de referencia.

3.2.1.2. El medicamento de referencia autorizado/comercializado y concepto de medicamento de referencia Europeo

Según lo establecido en el artículo 10.1 de la Directiva 2001/83, el medicamento de referencia puede estar autorizado o puede haber estado autorizado con anterioridad aunque en el momento de la solicitud de autorización de comercialización del medicamento genérico ya no lo esté en ningún Estado miembro:

Artículo 10

*1. (primer párrafo) No obstante lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8, y 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 genérico de **un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado** con arreglo al artículo 6 desde hace ocho años como mínimo en un Estado miembro o en la Comunidad.*

Por tanto, aunque la autorización de un medicamento genérico está basada en un medicamento de referencia, la anulación de la autorización de comercialización del medicamento de referencia por voluntad de su compañía o bien por aplicación de la "Sunset clause" (artículo 24.4 y 24.5 de la Directiva 2001/83) no impide la autorización de comercialización del medicamento genérico:

4. Any authorisation which within three years of its granting is not followed by the actual placing on the market of the authorised product in the authorising Member State shall **cease to be valid**.
5. When an authorised product previously placed on the market in the authorising Member State is no longer actually present on the market for a period of three consecutive years, the authorisation for that product shall **cease to be valid**

En el caso de los Estados miembros de "nuevo acceso", en los que por razones históricas o económicas, algunos medicamentos de referencia no se registraron nunca o que su autorización de comercialización caducó sin llegar a renovarse es importante que un medicamento de referencia que existe en otro Estado miembro pueda servir de referencia para una nueva solicitud para un genérico. La ausencia de esta normativa podría haber implicado la obligación de retirar del mercado medicamentos genéricos que se ajustan perfectamente a las exigencias de calidad, seguridad y eficacia.

Además, en base al mismo artículo 10.1, la autorización del medicamento de referencia debe estar o haber estado como mínimo en un Estado Miembro o en la Unión Europea, aunque ese Estado Miembro no sea en el que se presenta la solicitud para la autorización del medicamento genérico:

Artículo 10

1. (segundo párrafo) Lo dispuesto en el primer párrafo será asimismo de aplicación **cuando el medicamento de referencia no estuviera autorizado en el Estado miembro en que se presente la solicitud para un medicamento genérico**. En tal caso, el solicitante deberá indicar en el impreso de solicitud el nombre del Estado miembro en que esté o haya sido autorizado el medicamento de referencia. A petición de la autoridad competente del Estado miembro en que se presente la solicitud, la autoridad competente del otro Estado miembro transmitirá en el plazo de un mes una **confirmación 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 pertinente**.

En referencia a este artículo, el Capítulo 1 sobre "Marketing Authorisation"^{A2} del *Volume 2A - Procedures for marketing authorisation* de la Comisión Europea define el concepto de **medicamento de referencia Europeo**, que es un medicamento que está o ha sido autorizado en un Estado miembro diferente del Estado miembro en que se presenta la solicitud del medicamento genérico debido a que en el Estado miembro donde se presenta la solicitud, el medicamento de referencia no ha sido nunca autorizado. La Directiva 2001/83 establece para esta situación, que el Estado Miembro dónde se presenta la solicitud del medicamento genérico, puede solicitar al otro Estado Miembro que en el plazo de un mes le remita una confirmación de que el medicamento de referencia está o estuvo autorizado en ese Estado miembro junto con su composición completa y cualquier otra documentación que estime pertinente.

Esta cuestión ha sido tratada en mayor profundidad dentro del ámbito del CMDh en su documento *"CMDh working document - information to be submitted by the member state of the European Reference medicinal product (Doc. Ref.: CMDh/088/2006/Rev1)"*⁴⁹. En el Anexo II del citado documento, el CMDh detalla la mínima información que debe proporcionar el Estado miembro dónde el medicamento de referencia Europeo está o estuvo autorizado, y se resume a continuación:

- ✓ Confirmación de que el medicamento de referencia está actualmente autorizado o lo estuvo en el pasado, incluyendo:
 - La fecha de autorización
 - La fecha de caducidad, retirada de la autorización por parte del titular, o retirada por parte del Estado miembro.
 - En el caso en que la autorización ha sido retirada, confirmación de que no fue por razones de seguridad o por un cambio en el ratio beneficio/riesgo
- ✓ Composición completa (cualitativa y cuantitativa) del medicamento de referencia Europeo.

En cuanto a *"cualquier otra información pertinente"*, el CMD(h) recomienda que el Estado miembro intente resolver de forma autónoma todas las preguntas sobre el medicamento de referencia a través fuentes públicas (por ejemplo, el Resumen de las Características del Producto u otra información pública disponible) y evitar en la medida de lo posible, solicitar intercambio de documentación muy antigua, que en muchas ocasiones incluso se encuentra solo en idioma nacional, consumiendo recursos de las agencias sanitarias de manera innecesaria. Es decir, que la información que se solicite se realmente la imprescindible y la relevante para la evaluación del medicamento genérico.

3.1.3. Los periodos de exclusividad del medicamento de referencia

En Europa hay dos periodos que protegen el medicamento de referencia:

- ✓ El **periodo de exclusividad de datos** es aquel periodo de tiempo durante el cual las autoridades sanitarias reguladoras de un Estado miembro o de la Unión Europea no están autorizadas a consultar el expediente de registro del medicamento de referencia al que se refiere un medicamento genérico en su solicitud de registro, con el fin de verificar la seguridad y la eficacia de este último.
- ✓ El **periodo de exclusividad de mercado** es aquel periodo de tiempo después del cual un medicamento autorizado puede ser comercializado.

La referencia normativa en cuanto a periodo de exclusividad de datos es diferente para medicamentos de referencia que disponen de una autorización comunitaria y medicamentos de referencia con una autorización nacional aunque los periodos de exclusividad son iguales en ambos casos.

Para los medicamentos que disponen de una **autorización comunitaria** otorgada para la EMA en base a un expediente de registro completo, la referencia a los periodos de exclusividad de datos y de mercado se encuentra descritos en el artículo 14.11 del Reglamento 726/2004/CE:

Artículo 14

*Sin perjuicio de la legislación relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial, los medicamentos de uso humano autorizados con arreglo a lo dispuesto en el presente Reglamento se beneficiarán de **un período de protección de los datos de ocho años y de un período de protección de la comercialización de diez años**. Este último se ampliará hasta un máximo de once años si, en el curso de los primeros ocho años de esos diez años, el titular de la autorización de comercialización obtiene una autorización para una o varias indicaciones terapéuticas que, durante la evaluación científica previa a su autorización, se considera que aportan un beneficio clínico considerable en comparación con las terapias existentes.*

Para los medicamentos que disponen de una **autorización nacional** otorgada por las autoridades nacionales de los distintos Estados miembro en base a un expediente de registro completo, la referencia a los periodos de exclusividad de datos y de mercado se encuentra descritos en el artículo 10 de la Directiva 2001/83:

Artículo 10

*1. No obstante lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8, y 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 genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo al artículo 6 desde **hace ocho años como mínimo en un Estado miembro o en la Comunidad**.*

*Los medicamentos genéricos autorizados con arreglo a la presente disposición **no se comercializarán hasta transcurridos diez años** desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia.*

(...)

*El período de diez años a que se hace referencia en el párrafo segundo **se ampliará hasta un máximo de once años** si, durante los primeros ocho años del período de diez años, el titular de la autorización de comercialización obtiene una autorización para una o varias **nuevas indicaciones terapéuticas** 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.*

A continuación se realiza un análisis detallado de ambos periodos de exclusividad del medicamento de referencia:

3.1.3.1. El periodo de exclusividad de datos

Ambas normativas establecen en un único periodo de exclusividad de los datos de **8 años desde la fecha de autorización del medicamento de referencia** con autorización comunitaria o autorización nacional. Por tanto, la solicitud de autorización de un medicamento genérico puede ser presentada a las autoridades sanitarias a partir de los 8 años siguientes a la obtención de la autorización de comercialización del medicamento de referencia.

3.1.3.2. El periodo de exclusividad de mercado

Ambas normativas establecen en un único periodo de exclusividad de mercado de **10 años desde la fecha de autorización del medicamento de referencia** con autorización comunitaria o autorización nacional. Por tanto, el medicamento genérico se puede comercializar a partir de los 10 años siguientes a la obtención de la autorización de comercialización del medicamento de referencia.

3.1.3.3. El periodo de exclusividad adicional para nuevas indicaciones

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 normativa establece un beneficio de máximo **1 año adicional** de protección para el medicamento innovador (en total 11 años = 10 + 2 + 1) en el caso de que obtenga una autorización para una o más nuevas indicaciones terapéuticas que aporten un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias, durante los 8 primeros años desde la obtención de la autorización de dicho periodo de 10 años, existentes. Este periodo adicional de protección no es proporcional al número de indicaciones. Las autoridades sanitarias son las que determinarán si la nueva indicación supone un beneficio clínico significativo a través de una decisión de la Comisión Europea (en el caso de medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado) o de la decisión del Estado miembro de referencia en el caso de medicamentos autorizados por procedimiento descentralizado o de reconocimiento mutuo. En ambos casos, la autoridad sanitaria debe incluir en su informe de evaluación una declaración clara de los motivos por los que considera que la nueva indicación supone un beneficio clínico significativo. El "*Volume 2C - Regulatory Guideline*" define en la "*Guidance on elements required to support the significant clinical benefit in comparison with existing therapies of a new therapeutic indication in order to benefit from an extended (11-year) marketing protection period*"⁵⁰. Por tanto, el medicamento genérico, tanto si incluye como si no incluye en su Resumen de las Características del Producto la nueva indicación protegida, no puede ser comercializado hasta transcurrido este periodo adicional de protección.

El Capítulo 1 sobre "*Marketing Authorisation*"^{A2} del *Volume 2A - Procedures for marketing authorisation* de la Comisión Europea define el concepto y aclara que la fecha que determina la aplicación de todos estos periodos de exclusividad es la fecha de presentación de las solicitudes para obtener la autorización de comercialización del medicamento genérico y no las fechas de validación de la documentación por parte de las autoridades sanitarias que determina el inicio del procedimiento de evaluación. En ese sentido, el documento "*Mutual recognition and decentralised procedures finalised in 2006-2010 with new active substances*" (CMDh/246/2011, Rev0)⁵¹ del CMDh permite consultar para los medicamentos con procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado finalizados entre 2006 y 2010 si se presentaron antes o después de la fecha de entrada en vigor de la Directiva. En los procedimientos posteriores al 2010, las fechas de presentación deben constar en los informes de evaluación que son públicos.

El mismo Capítulo también aclara como aplicar el **periodo de exclusividad en el caso de los medicamentos europeo de referencia**: el medicamento de referencia autorizado en otro Estado miembro diferente del Estado miembro donde se presenta la solicitud de autorización del medicamento genérico debe estar fuera del periodo de exclusividad en el Estado miembro donde se encuentra autorizado.

Otro aspecto importante es el periodo de exclusividad los **medicamentos de referencia que fueron autorizados antes del acceso del Estado miembro a la Unión Europea**, cuestión tratada dentro del ámbito del CMDh en el documento de preguntas y respuestas sobre solicitudes de medicamentos genéricos, "*CMDh Questions & answers generic applications, question 6*" (Doc. Ref.: CMDh/272/2012). La fecha de inicio para empezar a contar dicho periodo de exclusividad está ligada a la fecha en que se autorizó el medicamento de referencia en base al *Acquis Comunitario* en la Unión Europea. En este sentido, pueden suceder dos situaciones:

1. El medicamento de referencia se autorizó en el Estado Miembro antes de su acceso en la Unión Europea pero la autorización cumple los requerimientos del *Acquis Comunitario*. El periodo de protección cuenta desde la fecha de acceso del Estado Miembro a la Unión Europea (ver **Tabla 16**).
2. El medicamento de referencia se autorizó en el Estado Miembro antes de su acceso en la Unión Europea y la autorización no cumple los requerimientos del *Acquis Comunitario*. El medicamento no puede considerarse medicamento de referencia hasta que el Estado miembro después de su acceso le otorgue una autorización que cumple con el *Acquis comunitario*. El periodo de protección contará desde la fecha en que se concedió una autorización de comercialización de acuerdo al *Acquis comunitario*.

En la mayoría de los "nuevos Estados miembros", con el fin de mantener las autorizaciones de comercialización vigentes, las autorizaciones de acuerdo al *Acquis comunitario* se concedieron en el mismo momento de su acceso. No obstante, algunos Estados miembros (Chipre, Lituania, Malta, Polonia y Eslovenia)⁵² otorgaron periodos de transición para la adaptación de las autorizaciones al *Acquis comunitario* (hasta la presentación de la renovación de las autorizaciones o bien hasta una fecha límite). Por tanto, en estos Estados miembros se deben consultar las autoridades competentes para saber la fecha exacta en la que un medicamento fue autorizado cumpliendo con los requisitos del *Acquis comunitario*.

3.1.3.4. Los periodos de exclusividad de medicamentos autorizados con anterioridad a la normativa en vigor

Según lo establecido en los artículos 89 y 90 del Reglamento 726/2004, los periodos de exclusividad antes citados no aplican a los medicamentos con autorización comunitaria cuyas solicitudes de autorización de comercialización fueron presentadas a la EMA antes de la entrada en vigor de dicho Reglamento (es decir, el 20 de noviembre de 2005):

Artículo 89

*Los periodos de protección establecidos en el apartado 11 del artículo 14 y en el apartado 10 del artículo 39 no se aplicarán a los medicamentos de referencia para los que se haya **presentado** una solicitud de autorización en una fecha anterior a la que se prevé en el segundo párrafo del artículo 90."*

"Artículo 90

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el Diario Oficial de la Unión Europea.

*Como excepción a lo dispuesto en el primer párrafo, los títulos I, II, III y V serán de aplicación a partir de **20 de noviembre de 2005**, y los guiones quinto y sexto del punto 3 del anexo serán de aplicación a partir de 20 de mayo de 2008.*

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Según lo establecido en los artículos artículos 2 y 3 de la Directiva 2004/27, los periodos de exclusividad antes citados no aplican a los medicamentos con autorización nacional cuyas solicitudes de autorización de comercialización fueron presentadas antes de la entrada en vigor de dicha Directiva (es decir, el 30 de octubre de 2005):

Artículo 2

*Los periodos de protección establecidos en el punto 8 del artículo 1, que modifica el apartado 1 del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE, no se aplicarán a los medicamentos de referencia para los que se ha **presentado** una solicitud de autorización antes de la fecha de incorporación al Derecho nacional mencionada en el párrafo primero del artículo 3".*

"Artículo 3

*Los Estados miembros adoptarán las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a la presente Directiva a más tardar el **30 de octubre de 2005**. Informarán inmediatamente de ello a la Comisión.*

Los periodos de exclusividad que aplican a los medicamentos cuya solicitud de autorización de comercialización se presentó antes de la entrada en vigor del Reglamento 726/2004 y de la Directiva 2004/27, son los establecidos en el artículo 10 a) iii) de la Directiva 2001/83:

Artículo 10 a)

*iii) bien que el medicamento es esencialmente similar a algún otro medicamento autorizado en la Comunidad, según las disposiciones comunitarias vigentes, desde hace **seis años** como mínimo y comercializado en el Estado miembro para el que se curse la solicitud; el citado período se elevará a **diez años** cuando se trate de medicamentos de alta tecnología autorizados de acuerdo con el procedimiento establecido por el apartado 5 del artículo 2 de la Directiva 87/22/CEE del Consejo (1); además, **los Estados miembros podrán igualmente ampliar el citado período a diez años, mediante una decisión única que cubra todos los medicamentos comercializados en sus respectivos territorios**, cuando estimen que así lo exigen las necesidades de la salud pública. Los Estados miembros podrán suspender la aplicación del período de seis años una vez pasada la fecha del agotamiento de la patente que ampare el medicamento original.*

Los periodos de exclusividad según la citada Directiva hacen distinción entre los medicamentos con autorización comunitaria (10 años de protección) y los medicamentos con autorización nacional, y además distingue entre estos últimos, por Estado miembro:

- 6 años en Austria, Dinamarca, Finlandia, España, Irlanda, Portugal, España, Grecia, Polonia, República Checa, Hungría, Lituania, Latvia, Eslovenia, Eslovaquia, Malta, Estonia, Chipre y también Noruega, Liechtenstein y Islandia
- 10 años en Bélgica, Alemania, Francia, Italia, Holanda, Suecia, Reino Unido y Luxemburgo

Por tanto, la normativa actual supone la supresión de divergencias entre los distintos procedimientos de registro de medicamentos (Centralizado, Reconocimiento Mutuo y Nacional) y la supresión de las divergencias entre los distintos Estados Miembros de la Unión Europea, alcanzando así una situación armonizada de una única fórmula de protección (8+2+1) de los medicamentos de referencia con independencia del procedimiento de registro y el Estado miembro dónde estuviera autorizado. Con la nueva fórmula de 8+2+1 se reduce el periodo de exclusividad de datos de 10 a 8 años de los medicamentos con autorización comunitaria, se reduce el periodo de 10 a 8 años de los medicamentos con autorización nacional en Bélgica, Luxemburgo, Francia, Italia, Alemania, Holanda, Suecia y Reino Unido, y se amplía de 6 a 8 años de los medicamentos con autorización nacional en Austria, Dinamarca, Finlandia, España, Irlanda, Portugal, Grecia y aquellos incorporados más recientemente a la Unión Europea (Chipre, Eslovenia, Estonia, Hungría, Latvia, Lituania, Malta, Polonia, República Checa, República Eslovaca).

La aplicación de los periodos de exclusividad de datos y de mercado según la normativa actual empezará a repercutir a partir del año 2016, que es cuando encontraremos los primeros medicamentos genéricos comercializados procedentes de medicamentos de referencia cuyas solicitudes se presentaron después del 30 de octubre de 2005.

En conclusión, los periodos de exclusividad no son aplicables directamente para todos los medicamentos de referencia sino que hay que distinguir entre la aplicación de dos normativas y hay que distinguir entre medicamentos con autorización comunitaria y el resto de medicamentos con autorización nacional. En la **Tabla 17** se adjunta un resumen de la aplicación de estos periodos.

Tabla 17: Periodos de protección de datos y de mercado

		PERIODO DE PROTECCIÓN	
Medicamentos con autorización comunitaria (Procedimiento CENTRALIZADO)	Solicitudes presentadas ANTES del 20 de noviembre de 2005	10 años desde la autorización	
	Solicitudes presentadas DESPUÉS del 20 de noviembre de 2005	Periodo de exclusividad de datos	8 años desde la autorización
		Periodo de exclusividad de mercado	10 años desde la autorización
		Nueva indicación terapéutica (obtenida durante los 8 primeros años)	11 años desde la autorización
Medicamentos con autorización NACIONAL (Procedimiento nacional, Reconocimiento Mutuo o Descentralizado)	Solicitudes presentadas ANTES del 30 de octubre de 2005	Belgica, Alemania, Francia, Italia, Holanda, Suecia, Reino Unido, Luxemburgo	10 años desde la autorización
		Austria, Dinamarca, Finlandia, Irlanda, Portugal, España, Grecia, Polonia, República Checa, Hungría, Lituania, Latvia, Eslovenia, Eslovaquia, Malta, Estonia, Chipre, Noruega, Liechtenstein y Islandia	6 años desde la autorización
	Solicitudes presentadas DESPUÉS del 30 de octubre de 2005	Periodo de exclusividad de datos	8 años desde la autorización
		Periodo de exclusividad de mercado	10 años desde la autorización
		Nueva indicación terapéutica (obtenida durante los 8 primeros años)	11 años desde la autorización

3.1.3.5. El concepto de autorización global de comercialización

El artículo 6.2 de la Directiva 2001/83 introduce el concepto de autorización global de comercialización que tiene importante repercusión en los periodos de exclusividad y por tanto en la comercialización del medicamento genérico.

Artículo 6

*1. (segundo párrafo). Cuando un medicamento haya obtenido una **autorización de comercialización inicial** de acuerdo con el primer párrafo, **toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales**, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan deberán también obtener una autorización con arreglo al párrafo primero o incluirse en la autorización de comercialización inicial. Todas estas autorizaciones de comercialización se consideraran pertenecientes a la **misma autorización global de comercialización**, en particular a los efectos de la aplicación del apartado 1 del artículo 10.*

Cuando un medicamento obtiene una autorización de comercialización inicial, cualquier nueva dosis, forma farmacéutica, vía de administración o presentación adicionales, se consideraran parte de la misma autorización inicial a efectos de la aplicación de los periodos de exclusividad. Por tanto, cualquier nueva dosis, forma farmacéutica, vía de administración o presentación no inicia un nuevo periodo de exclusividad sino que mantiene el periodo de exclusividad basado en la primera autorización.

El Capítulo 1 del Volumen 2A de las Normas sobre medicamentos de uso humano de la Unión Europea aclara que el concepto de autorización global de comercialización es también aplicable en los siguientes casos:

- ✓ Cuando la nueva dosis, forma farmacéutica, vía de administración o presentación se presenten y autorice a través de un **procedimiento de registro diferente** al del medicamento inicial, siempre que el Titular de la autorización de comercialización sea el mismo.
- ✓ Cuando la nueva dosis, forma farmacéutica, vía de administración o presentación tengan **distinto nombre comercial** al del medicamento inicial, siempre que el Titular de la autorización de comercialización sea el mismo.
- ✓ Cuando se presenten **solicitudes múltiples** de un mismo medicamento, siempre que el Titular de la autorización de comercialización sea el mismo.
- ✓ El periodo adicional de protección para nuevas indicaciones también se rige por el concepto de la autorización global de comercialización. En estos casos, el medicamento genérico, tanto si incluye como si no incluyen en su ficha técnica la nueva indicación terapéutica protegida, no puede ser comercializado hasta que expire el periodo de protección referido a la autorización inicial del medicamento de referencia.

3.1.3.6. Información sobre periodos de exclusividad en la solicitud del medicamento genérico

En el expediente de registro para realizar la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento genérico se debe incluir la siguiente información acerca de su medicamento de referencia:

- ✓ Medicamento que está o ha sido autorizado de acuerdo a las provisiones en vigor de la Unión Europea desde hace no menos de 6/10 (según Directiva 2001/83 y Reglamento 2309/93) o 8 años (según Directiva 2004/27 y Reglamento 726/2004) en Europa.
Corresponde al primer medicamento de referencia que se autorizó en algún Estado miembro o en la Unión Europea (según el concepto de autorización global de comercialización) y que debe respetar el periodo de exclusividad de datos.
- ✓ Medicamento autorizado en la Unión Europea/Estado miembro dónde se presenta la solicitud o medicamento de referencia europeo.
Corresponde medicamento de referencia autorizado en el Estado miembro dónde se presenta la solicitud o en caso de no estar autorizado, corresponde al medicamento de referencia Europeo. Este medicamento no es necesario que cumpla con el periodo de exclusividad de datos.
- ✓ Medicamento que está o ha sido autorizado de acuerdo a las provisiones en vigor de la Unión Europea y con el que la bioequivalencia se ha demostrado con estudios adecuado de biodisponibilidad.
Corresponde al medicamento de referencia con el que se han realizado los estudios de biodisponibilidad adecuados para demostrar bioequivalencia. Este medicamento no es necesario que cumpla con el periodo de exclusividad de datos.

Por tanto, pueden existir hasta tres versiones del medicamento de referencia para una única solicitud del medicamento genérico, y sólo una de ellas es la versión que debe cumplir con el periodo de exclusividad de datos.

3.2. Requisitos para la autorización de comercialización en Estados Unidos

3.2.1. Las patentes

Las patentes son concedidas por la *United States Patent and Trademark Office (USPTO)* por un periodo de 20 años desde la fecha de solicitud de la misma. La patente garantiza a su propietario el derecho a excluir a otros el uso, la venta o la importación en Estados Unidos de la invención patentada. En el caso de los medicamentos, la patente no proporciona al propietario el derecho de comercializarlos, sino que los medicamentos están sujetos a un procedimiento de autorización por parte de la FDA previo a su comercialización. Además, el mismo sistema permite una extensión máxima del periodo de patente de 5 años y el tiempo de exclusividad de mercado no puede exceder de 14 años.

En relación al desarrollo de los medicamento genéricos, de acuerdo al artículo 271.e)1) del Título 35 *Patents*, no se considera infracción de las patentes, la fabricación, el uso, la venta, o la importación de una invención patentada cuando se destinen exclusivamente a usos relacionados con el desarrollo y la presentación de información conforme a la normativa de medicamentos:

It shall not be an act of infringement to make, use, offer to sell, or sell within the United States or import into the United States a patented invention solely for uses reasonably related to the development and submission of information under a Federal law which regulates the manufacture, use, or sale of drugs or veterinary biological products.

Aunque la normativa protege a los medicamentos genéricos durante la preparación de la solicitud para obtener la autorización, el alcance de esta disposición es imprecisa.

Además, el registro y la autorización de un medicamento genérico dependen del estado de las patentes del medicamento de referencia. Esto significa que la FDA tiene competencia en materia de patentes y en función de las mismas va a conceder la autorización del medicamento genérico.

3.2.1.1. Información sobre patentes en la solicitud de autorización del medicamento de referencia

Los medicamentos innovadores deben incluir en la solicitud de autorización, información sobre cada una de las patentes que serian infringidas por la comercialización de otro medicamento antes de que expiraran estas patentes. Las patentes que se deben listar de forma obligatoria son:

- ✓ **Patentes de principio activo**
- ✓ **Patentes de producto terminado (formulación y composición)**
- ✓ **Patentes de uso (indicación o condiciones de uso)**

Las patentes de método de fabricación no es necesario incluirlas.

La sección 314.53 *Patent Information* del CFR establece la información que se debe incluir sobre las patentes (en el momento de la solicitud o bien máximo durante los 30 días posteriores a la autorización del medicamento es la siguiente) (ver **Tabla 18**). Hay un formulario oficial para la cumplimentación de la información sobre patentes⁵³ (FDA form 3542) con una primera página general sobre la patente, y el resto de las cuatro páginas es información detallada sobre la patente que se presenta y una declaración firmada al final sobre la veracidad de la información.

En el momento en que se autoriza el medicamento, una parte de esta información sobre las patentes es publicada en el "*Orange Book*", dentro de su apartado "*Patent and Exclusivity Section*" (ver **Tabla 18**). De esta manera, el "*Orange Book*" proporciona de forma pública la información sobre las patentes que afectan a cada medicamento y que repercute en la presentación de las solicitudes de los medicamentos genéricos. La FDA no autoriza ningún medicamento que no hay presentado la información sobre patentes de forma adecuada.

En el caso de que otra compañía esté en desacuerdo sobre la información de patentes publicada en el "*Orange Book*", lo debe notificar a la FDA indicando los puntos de desacuerdo para que la FDA pueda contrastar con el titular de la autorización del medicamento que la información es correcta. La FDA no procede a modificar dicha información a menos que el titular en respuesta a la solicitud de la FDA decida modificar la información sobre patentes.

Tabla 18: Información sobre las patentes del medicamento innovador

Información sobre patentes a presentar en el momento de la solicitud de un medicamento a la FDA (según FDA Form 3542)	Información que publica la FDA en el <i>Orange Book</i> en el momento de la autorización del NDA
• Número de la patente	✓ SI
• Fecha de vencimiento de la patente.	✓ SI
• Tipo de patente (patente de principio activo o patente de medicamento, o patentes de uso)	✓ SI
• Nombre del propietario de la patente	× NO
• Nombre del agente que representa al propietario de la patente	× NO

3.2.1.2. Información sobre patentes en la solicitud de autorización del medicamento genérico

De acuerdo a lo establecido en la sección 314.94 (12) *Patent certification* del CFR, los medicamentos genéricos deben incluir en la solicitud de autorización, información sobre cada una de las patentes del medicamento de referencia:

(12) Patent certification —(i) Patents claiming drug, drug product, or method of use. (A) Except as provided in paragraph (a)(12)(iv) of this section, a certification with respect to each patent issued by the United States Patent and Trademark Office that, in the opinion of the applicant and to the best of its knowledge, claims the reference listed drug or that claims a use of such listed drug for which the applicant is seeking approval under section 505(j) of the act and for which information is required to be filed under section 505(b) and (c) of the act and § 314.53. (...)

En concreto, se debe incluir una certificación con respecto a cada una de las patentes del medicamento de referencia que se citan en el "*Orange Book*", que en la opinión del solicitante de la autorización del medicamento genérico pueden afectar al medicamento de referencia.

Para cada patente afectada se debe presentar la siguiente información:

- ✓ El número de patente del medicamento de referencia
- ✓ Un **certificado** en el que se constate que "en su opinión y su conocimiento" declara una de las siguientes circunstancias con respecto a la patente del medicamento de referencia. Según el tipo de circunstancia declarada, se adjunta un tipo de certificación en la solicitud. (ver **Tabla 19**).

La solicitud de autorización del medicamento genérico debe presentar una certificación para cada una de las patentes del medicamento de referencia, aun estando en desacuerdo con la información publicada en el "*Orange Book*".

Tabla 19: Tipos de certificación en la solicitud de autorización de un medicamento genérico sobre las patentes del medicamento de referencia

Tipo de certificación	Lo que certifica el solicitante de la autorización del medicamento genérico
Certificación de Párrafo I	✓ El solicitante certifica que no hay patentes relevantes o que a pesar de tener conocimiento de la existencia de patentes, dicha información no ha sido presentada a la FDA
Certificación de Párrafo II	✓ El solicitante certifica que la patente ha expirado
Certificación de Párrafo III	✓ El solicitante certifica la fecha en que la patente va a expirar
Certificación de Párrafo IV	✓ El solicitante certifica que la patente es no válida o considera que no será infringida por la solicitud del medicamento genérico que se presenta

La **certificación de Párrafo IV** debe incluir en la **etapa de solicitud** de la autorización, la siguiente información adicional.

- ✓ una declaración conforme el solicitante notificará al propietario de la patente patentes o su representante y al titular del medicamento sobre la presentación de su solicitud con la intención de que le sea autorizado el medicamento genérico antes del vencimiento de la patente. La notificación debe detallar los motivos legales por los que el solicitante opina que la patente no es infringida o no es válida.

Esta notificación al propietario de la patente patentes o su representante y al titular del medicamento se debe realizar en la **etapa de validación de la solicitud** del medicamento genérico. En la **Tabla 20** se indica la información que debe contener esta notificación.

Tabla 20: Contenido de la notificación del titular del medicamento genérico al propietario de la patente y al titular del medicamento de referencia con respecto a la Certificación de Párrafo IV

Contenido de la notificación al propietario de la patente o su representante y al titular del medicamento de referencia en la Certificación de párrafo IV	
✓	El número de solicitud del medicamento genérico
✓	El nombre propuesto del medicamento genérico
✓	El principio activo, la dosis y la forma farmacéutica del medicamento genérico
✓	Una declaración de que la FDA ha recibido la solicitud del medicamento genérico conteniendo los datos requeridos sobre biodisponibilidad o bioequivalencia.
✓	El número de la patente y la fecha en que expira tal y como consta en el " <i>Orange Book</i> "
✓	Una declaración detallada de la base legal en la que se sustenta la opinión del solicitante para declarar que la patente es no válida o que no se infringe.

En paralelo, el solicitante de la autorización del medicamento genérico debe modificar el expediente de registro para incluir la declaración de que ha procedido a la notificación y debe volver a modificarlo para incluir el acuse de recibo de la notificación por parte del propietario de la patente o su representante y del titular del medicamento de referencia.

El propietario de la patente o su representante dispone de 45 días desde la recepción de la notificación para iniciar una **acción por infracción de patente**. Para los actos de infracción de patente, la Corte puede proceder:

- ✓ Ordenando que la autorización del medicamento genérico no se emita antes de que venza la patente.
- ✓ Ordenando la emisión de una orden judicial contra el infractor de la patente para evitar la fabricación, uso o comercialización del medicamento genérico, o,
- ✓ Ordenando una compensación económica contra el fabricante del medicamento genérico en caso que esté haya fabricado, utilizado o comercializado el medicamento.

En cuanto a las patentes de uso (indicaciones), si el etiquetado del medicamento genérico incluido en la solicitud no presenta ninguna de las indicaciones patentadas por el medicamento de referencia, el expediente de registro debe incluir una declaración conforme la patente no afecta a ninguna de las indicaciones propuestas. En caso contrario, el expediente de registro debe presentar la certificación que corresponda (**Certificación de Párrafo I a IV**).

En los casos en que la solicitud del medicamento genérico hace referencia a un medicamento o una indicación patentada pero dicho solicitante tiene un **acuerdo de licencia con el propietario de la patente**, entonces debe emitir una Certificación de Párrafo IV junto con una declaración de que le ha sido autorizada una licencia de dicha patente.

Como veremos a continuación, el tipo de certificación va a determinar la fecha en que la autorización del medicamento genérico va a ser efectiva y por tanto la fecha en que se va a comercializar el medicamento genérico.

3.2.1.3. Autorización efectiva del medicamento genérico en relación al estado de las patentes del medicamento de referencia

La autorización de un medicamento genérico pasa a ser efectiva y por tanto puede ser comercializado, en función de la fecha de vencimiento de las **patentes** y el **periodo de exclusividad** del medicamento de referencia.

La sección 314.108 b) 3) describe cuando se considera efectiva la autorización de un medicamento genérico en función del estado de las patentes del medicamento de referencia.

(b) Submission of and effective date of approval of an abbreviated new drug application submitted under section 505(j) of the act or a 505(b)(2) application.
*3) The approval of a 505(b)(2) application or abbreviated application described in paragraph (b)(2) of this section **will become effective as provided in 314.107(b)(1) or (b)(2)**, unless the owner of a patent that claims the drug, the patent owner's representative, or exclusive licensee brings suit for patent infringement against the applicant during the **1-year period beginning 48 months after the date of approval of the new drug application** for the new chemical entity and within 45 days after receipt of the notice described at 314.52 or 314.95, in which case, approval of the 505(b)(2) application or abbreviated application **will be made effective as provided in 314.107(b)(3)**.*

Se pueden dar cuatro situaciones diferentes:

Situación 1 y 2: El medicamento de referencia no está protegido por ninguna patente y el solicitante del medicamento genérico aporta un Certificado de párrafo I o II

Cuando el medicamento de referencia no está protegido por ninguna patente, el solicitante del medicamento genérico aporta en la solicitud un Certificado de párrafo I (cuando no hay patente) o un Certificado de párrafo II (cuando la patente del medicamento de referencia ya ha vencido).

En este caso, de acuerdo a la sección 314.107 b) (1) *Date of approval letter* del CFR, el medicamento genérico será autorizado inmediatamente tras la evaluación y emisión de la autorización por parte de la FDA:

314.107 Effective date of approval of a 505(b)(2) application or abbreviated new drug application under section 505(j) of the act.

*(1) **Date of approval letter.** Except as provided in paragraphs (b)(3), (b)(4), and (c) of this section, approval will become effective on the date FDA issues an approval letter under § 314.105 if the applicant certifies under § 314.50(i) or § 314.94(a)(12) that:*

- (i) There are no relevant patents; or*
- (ii) The applicant is aware of a relevant patent but the patent information required under section 505 (b) or (c) of the act has not been submitted to FDA; or*
- (iii) The relevant patent has expired; or*
- (iv) The relevant patent is invalid, unenforceable, or will not be infringed.*

Situación 3: El medicamento de referencia está protegido por una patente y el solicitante del medicamento genérico aporta un Certificado de párrafo III

Cuando el medicamento de referencia está protegido por una o más patentes, el solicitante del medicamento genérico aporta en la solicitud un Certificado de párrafo III (cuando la patente del medicamento de referencia aún no ha caducado).

En este caso, de acuerdo a la sección 314.107 b) (2) *Patent expiration* del CFR, el medicamento genérico será autorizado en la fecha en que venza la patente del medicamento de referencia:

314.107 Effective date of approval of a 505(b)(2) application or abbreviated new drug application under section 505(j) of the act.

*(2) **Patent expiration.** If the applicant certifies under § 314.50(i) or § 314.94(a)(12) that the relevant patent will expire on a specified date, approval will become effective on the specified date.*

En este caso, la FDA emite una autorización en la que consta una fecha efectiva posterior a la fecha de emisión. Por tanto, el medicamento genérico tendría una autorización provisional y no podría ser comercializado hasta que la fecha en la que autorización sea efectiva.

Situación 4: El medicamento de referencia está protegido por patente y el solicitante del medicamento genérico aporta un Certificado de párrafo IV

Cuando el medicamento de referencia está protegido por patente y el solicitante del medicamento genérico aporte en la solicitud un Certificado de párrafo IV (el solicitante se opone a la patente del medicamento de referencia) pueden suceder dos situaciones:

- ✓ El propietario de la patente decide **no** iniciar un juicio por infracción de patente
- ✓ El propietario de la patente decide iniciar un juicio por infracción de patente

Situación 4.1: El propietario de la patente decide NO iniciar una acción judicial por infracción de patente

De acuerdo a la sección 314.108 b) (3) del CFR, cuando el propietario de la patente no inicia un juicio por infracción de patente dentro de los 45 días posteriores a la recepción de la notificación de certificación por parte del solicitante del medicamento genérico, el medicamento genérico será autorizado inmediatamente tras la evaluación y emisión de la carta de autorización por parte de la FDA:

314.108 New drug product exclusivity.

(3) The approval of a 505(b)(2) application or abbreviated application described in paragraph (b)(2) of this section will become effective as provided in §314.107(b)(1) or (b)(2), unless the owner of a patent that claims the drug, the patent owner's representative, or exclusive licensee brings suit for patent infringement against the applicant during the 1-year period beginning 48 months after the date of approval of the new drug application for the new chemical entity and within 45 days after receipt of the notice described at §314.52 or §314.95, in which case, approval of the 505(b)(2) application or abbreviated application will be made effective as provided in §314.107(b)(3).

Situación 4.2: El propietario de la patente decide iniciar una acción judicial por infracción de patente

Este caso viene regulado por la 314.107 b) (3) "Disposition of patent litigation", A) y B):

314.107 Effective date of approval of a 505(b)(2) application or abbreviated new drug application under section 505(j) of the act.

*(3) **Disposition of patent litigation.** (i)(A) Except as provided in paragraphs (b)(3)(ii), (b)(3)(iii), and (b)(3)(iv) of this section, if the applicant certifies under § 314.50(i) or § 314.94(a)(12) that the relevant patent is invalid, unenforceable, or will not be infringed, and the patent owner or its representative or the exclusive patent licensee brings suit for patent infringement within 45 days of receipt by the patent owner of the notice of certification from the applicant under § 314.52 or § 314.95, approval may be made effective **30 months after the date of the receipt of the notice of certification by the patent owner or by the exclusive licensee** (or their representatives) unless the court has extended or reduced the period because of a failure of either the plaintiff or defendant to cooperate reasonably in expediting the action; or*

*(B) If the patented drug product qualifies for 5 years of exclusive marketing under § 314.108(b)(2) and the patent owner or its representative or the exclusive patent licensee brings suit for patent infringement during the 1-year period beginning 4 years after the date the patented drug was approved and within 45 days of receipt by the patent owner of the notice of certification, **the approval may be made effective at the expiration of the 7 1/2 years from the date of approval of the application for the patented drug product.***

(ii) If before the expiration of the 30-month period, or 7 1/2 years where applicable, the court issues a final order that the patent is invalid, unenforceable, or not infringed, approval may be made effective on the date the court enters judgment:

(iii) If before the expiration of the 30-month period, or 7 1/2 years where applicable, the court issues a final order or judgment that the patent has been infringed, approval may be made effective on the date the court determines that the patent will expire or otherwise orders; or

Cuando el propietario de la patente decide iniciar una acción por infracción de patente dentro de los 45 días posteriores a la recepción de la notificación de certificación por parte del solicitante del medicamento genérico, la autorización del medicamento genérico queda automáticamente en suspenso.

La suspensión de la autorización del medicamento genérico permanece en vigor hasta que la Corte tome una decisión, que como máximo debe ser antes de 30 meses desde que el propietario de la patente decide iniciar una acción judicial:

➔ La Corte **decide** que la patente no es válida o no ha sido infringida

Si antes del periodo de 30 meses, la Corte decide que la patente no es válida, no es aplicable o no es infringida, la suspensión de la autorización del medicamento genérico finaliza en la fecha en que la Corte toma dicha decisión y el medicamento genérico puede ser inmediatamente autorizado.

➔ La Corte **decide** que la patente ha sido infringida

Si antes del periodo de 30 meses, la Corte decide que se está infringiendo la patente del medicamento de referencia, la suspensión de la autorización del medicamento genérico finaliza en la fecha en que la Corte determine que vence la patente y el medicamento genérico puede ser autorizado en dicha fecha.

➔ La Corte toma una decisión a los 30 meses desde el inicio de la acción judicial por parte del propietario de la patente

En este caso, la suspensión de la autorización del medicamento genérico finaliza a los 30 meses desde el inicio de la acción judicial por parte del propietario de la patente, que corresponde a **7 años y medio** desde que se autorizó el medicamento de referencia:

5 años de exclusividad del medicamento de referencia + 30 meses de la toma de decisión de la Corte:

7 años y medio desde que se autorizó el medicamento de referencia

En los casos en los que la solicitud para el medicamento genérico se presentó a los 4 años desde la fecha de autorización del medicamento de referencia (en lugar de 5 años), la suspensión de la autorización del medicamento genérico finaliza justo a los **7 años y medio** desde que se autorizó el medicamento de referencia, en lugar de los 30 meses desde el inicio de la acción judicial por parte del propietario de la patente:

4 años de exclusividad del medicamento de referencia + 1 año + 30 meses de la toma de decisión de la Corte:

7 años y medio desde que se autorizó el medicamento de referencia

En el caso que la Corte no se pronunciara transcurridos los 30 meses, la FDA podría emitir la autorización del medicamento genérico aunque la acción judicial siguiera en curso.

De acuerdo a la sección 314.107 letras b) (4) "*Multiple certification*", en los casos en que más de una patente sea aplicable a la solicitud del medicamento genérico, la autorización efectiva del medicamento será determinada en la fecha última aplicable.

314.107 Effective date of approval of a 505(b)(2) application or abbreviated new drug application under section 505(j) of the act.
(4) Multiple certifications. If the applicant has submitted certifications under § 314.50(i) or § 314.94(a)(12) for more than one patent, the date of approval will be calculated for each certification, and the approval will become effective on the last applicable date.

En todos estos casos de posible infracción de una patente, la FDA puede emitir una **autorización provisional** para el medicamento genérico y enviar más tarde al solicitante la autorización efectiva indicando que la solicitud ha recibido la autorización final.

Tabla 21: Fechas de autorización efectiva de los medicamentos genéricos en función de las patentes del medicamento de referencia

Certificación presentada por el solicitante del medicamento genérico		Fecha de autorización efectiva del medicamento genérico
Certificación de párrafo I	1. El medicamento de referencia no está protegido por ninguna patente	Fecha de emisión de la carta de autorización por parte de la FDA
Certificación de párrafo II	2. La patente del medicamento de referencia ha expirado.	
Certificación de párrafo III	3. El medicamento de referencia está protegido por una patente.	Fecha en que vence la patente del medicamento de referencia
Certificación de párrafo IV	4. El solicitante del medicamento genérico reta la patente del medicamento de referencia	
	4.1. El propietario de la patente no inicia una acción judicial por infracción de patente	Fecha de emisión de la carta de autorización por parte de la FDA
	4.2. El propietario de la patente inicia una acción judicial por infracción de patente	
	✓ La Corte decide que la patente no es válida o no ha sido infringida	Fecha en que la Corte toma dicha decisión
	✓ La Corte decide que la patente ha sido infringida	Fecha en que vence la patente del medicamento de referencia
	✓ La Corte toma una decisión a los 30 meses desde el inicio de la acción judicial por parte del propietario de la patente	A los <u>7 años y medio</u> desde la autorización del medicamento de referencia.

3.2.2. El estado de la autorización del medicamento de referencia

3.2.2.1. Autorización del medicamento de referencia

En la sección 314.3 "*Definitions*", se define el medicamento de referencia como sigue a continuación:

Reference listed drug means the listed drug identified by FDA as the drug product upon which an applicant relies in seeking approval of its abbreviated application.

De acuerdo a la sección 314.3 "*Definitions*" se entiende por **medicamento de la lista**.

314.3 "Definitions"

Listed drug means a new drug product that has an **effective approval** under section 505(c) of the act for safety and effectiveness or under section 505(j) of the act, which has not been withdrawn or suspended under section 505(e)(1) through (e)(5) or (j)(5) of the act, and which has not been withdrawn from sale for what FDA has determined are reasons of safety or effectiveness. Listed drug status is evidenced by the drug product's identification as a **drug with an effective approval** in the current edition of FDA's "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" (the list) or any current supplement thereto, as a drug with an effective approval. **A drug product is deemed to be a listed drug on the date of effective approval of the application or abbreviated application for that drug product.**

Por tanto, el medicamento de referencia debe ser un medicamento **con una autorización efectiva** en base a la demostración de seguridad y eficacia. Los medicamentos de referencia que disponen de una autorización efectiva se publican en el "*Orange Book*" en la fecha en que es **efectiva** la autorización de la solicitud.

En general, una autorización pasa a ser una **autorización efectiva** en el momento en que se emite la autorización (*approval letter*) por parte de la FDA, aunque hay casos en los que se emite la carta de autorización que indica una fecha efectiva posterior y que por tanto no pueden ser comercializados hasta dicha fecha en que la autorización sea efectiva. La sección 314.3 "*Definitions*" del CFR define el término "autorización" como sigue:

Approval letter means a written communication to an applicant from FDA approving an application or an abbreviated application.

Los medicamentos con autorizaciones provisionales no se publican en el "*Orange Book*" hasta que obtengan una autorización definitiva.

De entre los medicamentos con autorización efectiva, la FDA identifica los que considera que son medicamentos de referencia.

Por tanto, la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento genérico no se puede realizar simultáneamente a la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento de referencia.

3.2.2.2. Comercialización del medicamento de referencia

De acuerdo a lo establecido en la sección 314.122 "*Submitting an abbreviated application for, or a 505(j)(2)(C) petition that relies on, a listed drug that is no longer marketed*", se puede solicitar la autorización de un medicamento genérico de un medicamento de referencia que no se encuentra **comercializado**.

En estos casos, se debe presentar previamente o con la solicitud de autorización del medicamento genérico, una petición con información que demuestre que el medicamento de referencia fue autorizado por su seguridad y eficacia, y todas las evidencias disponibles sobre la razón por la cual se cesó su comercialización y es la FDA quien debe determinar si el medicamento de referencia no se comercializa por razones de seguridad y eficacia.

Cuando una compañía decide retirar un medicamento del mercado, la FDA debe pronunciarse acerca de si es por razones de seguridad o eficacia:

- ✓ Antes de la autorización del medicamento genérico basado en el medicamento que ha sido retirado, o bien,
- ✓ Cuando existe un medicamento genérico ya autorizado, o bien,
- ✓ Cuando se realiza una petición por alguna compañía, que irá acompañada de todas las evidencias disponibles acerca de los motivos de la retirada.

Si la FDA determina que el medicamento de referencia no se comercializa por razones diferentes a su seguridad y eficacia, el medicamento continúa publicado en el "*Orange Book*" pero en el apartado de "*Discontinued Drug Product List*" y el medicamento genérico puede ser autorizado.

Si la FDA determina que el medicamento de referencia no se comercializa por razones de seguridad y eficacia, procederá a la publicación en el *Federal Register*, el medicamento será retirado del "*Orange Book*" y no se autorizará el medicamento genérico. Si existen medicamentos genéricos ya autorizados se inicia un procedimiento para la suspensión dichas autorizaciones. A medida que se publican estas determinaciones en el *Federal Register*, se va actualizando la lista en el "*Orange Book*".

Además, algunos medicamentos que fueron retirados de su comercialización antes del 24 de septiembre de 1984 (y no por razones de seguridad y eficacia) no se encuentran incluidos en el "*Orange Book*". En estos casos, en el momento en que el solicitante realiza la petición a la FDA y ésta determina que es viable presentar una solicitud de autorización del medicamento genérico, se publican en el medicamento en el "*Orange Book*".

Por tanto, el "Orange Book" incluye también una lista acumulada de medicamentos autorizados que nunca han sido comercializados, o se ha discontinuado su comercialización, o se han retirado sus autorizaciones por razones diferentes a su seguridad y eficacia. Estos medicamentos aparecen en la sección "Discontinued section" del "Orange Book". Estos medicamentos también pueden ser un medicamento de referencia.

Cada cuatro meses se publica una lista de medicamentos que no se comercializan por motivos diferentes a razones de seguridad y eficacia con una referencia de la fecha de publicación de la nota en el *Federal Register (FR Safety and Effectiveness determinations list)*⁵⁴ y se van incorporando al "Orange Book".

3.2.3. Los periodos de exclusividad del medicamento de referencia

En Estados Unidos hay un único periodo que protege al medicamento de referencia:

- ✓ El **periodo de exclusividad de datos** es aquel periodo de tiempo durante el cual la FDA no está autorizada a consultar el dossier de registro del medicamento de referencia al que se refiere un medicamento genérico en su solicitud de registro, con el fin de verificar la seguridad y la eficacia de este último medicamento de referencia

La referencia normativa en cuanto a periodo de exclusividad de datos es diferente para medicamentos de referencia con principios activos nuevos y medicamentos de referencia con principios activos conocidos y los periodos de exclusividad son distintos en ambos casos.

3.2.3.1. El periodo de exclusividad de datos de los medicamentos con principios activos nuevos

Para los medicamentos de referencia con principios activos nuevos, el periodo de exclusividad de datos se encuentra descrito en el apartado b) de la sección 314.108 "New Drug Products Exclusivity" del CFR:

*b) Submission of and effective date of approval of an abbreviated new drug application submitted under section 505(j) of the act or a 505(b)(2) application. (1) [Reserved]
(...)
(2) If a drug product that contains a **new chemical entity** was approved after September 24, 1984, in an application submitted under section 505(b) of the act, no person may submit a **505(b)(2) application or abbreviated new drug application** under section 505(j) of the act for a drug product that contains the same active moiety as in the new chemical entity for **a period of 5 years from the date of approval of the first approved new drug application, except that the 505(b)(2) application or abbreviated application may be submitted after 4 years if it contains a certification of patent invalidity or noninfringement** described in 314.50(i)(1)(i)(A)(4) or 314.94(a)(12)(i)(A)(4).*

La normativa establece un único periodo de exclusividad de **5 años desde la primera fecha de autorización del medicamento de referencia**. Por tanto, la solicitud de autorización de un medicamento genérico (o de un medicamento con el mismo principio activo presentado a través de una solicitud de medicamento bien establecido con estudios publicados) puede ser presentada a las autoridades sanitarias a partir de los 5 años siguientes a la obtención de la autorización de comercialización del medicamento de referencia.

En el caso que la solicitud de autorización del medicamento genérico esté acompañada de una certificación de Párrafo IV (en la que el solicitante del medicamento genérico se opone a la patente del medicamento innovador), la normativa establece un único periodo de exclusividad de **4 años desde la primera fecha de autorización del medicamento de referencia**. Por tanto, la solicitud de autorización de un medicamento genérico presentada con una certificación de párrafo IV, puede ser presentada a las autoridades sanitarias a partir de los 4 años siguientes a la obtención de la autorización de comercialización del medicamento de referencia.

Los medicamentos deben cumplir con los requisitos siguientes pueden beneficiarse de los periodos de exclusividad citados:

- ✓ Debe ser un medicamento que contenga **una nueva entidad química**

La misma sección 314.108 (a) "*Definitions*" define una nueva entidad química como:

*New chemical entity means a drug that contains no **active moiety** that has been approved by FDA in any other application submitted under section 505(b) of the act.*

Active moiety means the molecule or ion, excluding those appended portions of the molecule that cause the drug to be an ester, salt (including a salt with hydrogen or coordination bonds), or other noncovalent derivative (such as a complex, chelate, or clathrate) of the molecule, responsible for the physiological or pharmacological action of the drug substance.

Es decir, deben ser medicamentos que contengan un principio activo nuevo no autorizado previamente por la FDA (entendiendo, la parte activa de la molécula, con independencia de la naturaleza en que se presente esta parte activa)

- ✓ Debe estar autorizado en base a un expediente de registro con estudios propios de seguridad y eficacia.
- ✓ Debe estar autorizado con posterioridad al 24 de septiembre de 1984.

Cabe destacar, que el titular de una autorización para un medicamento innovador puede renunciar a su derecho de protección por un periodo de exclusividad, en cuyo caso las solicitudes de medicamentos genéricos pueden ser autorizadas sin tener en consideración dicha exclusividad.

3.2.3.2. El periodo de exclusividad de datos de los medicamentos con principios activos conocidos

Para los medicamentos de referencia con principios activos conocidos, el periodo de exclusividad de datos se encuentra descrito en el mismo apartado b) de la sección 314.108 "New Drug Products Exclusivity" del CFR:

b) Submission of and effective date of approval of an abbreviated new drug application submitted under section 505(j) of the act or a 505(b)(2) application. (1) [Reserved]
(...)
(4) If an application:
(i) Was submitted under section 505(b) of the act;
(ii) Was approved after September 24, 1984;
(iii) Was for a drug product that contains an active moiety that has been previously approved in another application under section 505(b) of the act; and
*(iv) Contained reports of new clinical investigations (other than bioavailability studies) conducted or sponsored by the applicant that were essential to approval of the application, the agency will not make effective for a period of **3 years after the date of approval of the application** the approval of a 505(b)(2) application or an abbreviated new drug application for the conditions of approval of the original application, or an abbreviated new drug application submitted pursuant to an approved petition under section 505(j)(2)(C) of the act that relies on the information supporting the conditions of approval of an original new drug application.*

La normativa establece un único periodo de exclusividad de **3 años desde la primera fecha de autorización del medicamento de referencia**. Por tanto, la solicitud de autorización de un medicamento genérico puede ser presentada a las autoridades sanitarias a partir de los 5 años siguientes a la obtención de la autorización de comercialización del medicamento de referencia.

Los medicamentos deben cumplir con los requisitos siguientes pueden beneficiarse de los periodos de exclusividad citados:

- ✓ Contiene un principio activo que ya ha sido previamente autorizada por la FDA en otra solicitud.
- ✓ No ha sido autorizado en base a un expediente de registro con estudios completos de seguridad y eficacia.
- ✓ Se han realizado estudios clínicos nuevos (diferentes que los estudios de biodisponibilidad) esenciales para la autorización de la solicitud. Por ejemplo, nuevas dosis, nuevas formas farmacéuticas, nuevas vías de administración).
- ✓ Debe estar autorizado con posterioridad al 24 de septiembre de 1984.

De la misma manera que se ha comentado anteriormente, el titular de una autorización para un medicamento innovador puede renunciar a su derecho de protección por un periodo de exclusividad, en cuyo caso las solicitudes de medicamentos genéricos pueden ser autorizadas sin tener en consideración dicha exclusividad.

3.2.3.3. El concepto de autorización global de comercialización

El concepto de autorización global de comercialización no existe. Es decir, después de una primera autorización para un medicamento, cualquier modificación del mismo (nueva dosis, nueva forma farmacéutica, nueva vía de administración, nueva presentación, etc.) se consideraran otra autorización de comercialización diferente a nivel de periodos de exclusividad. Cualquier dosis, forma farmacéutica o vía de administración y las indicaciones nuevas que supongan la realización de estudios clínicos tendrán un periodo de exclusividad propio de 3 años no ligado con la del primer medicamento autorizado.

3.2.3.4. Información sobre exclusividad en la solicitud de autorización del medicamento genérico

De acuerdo a lo establecido en la sección 314.94 apartado (3) "Basis for abbreviated new drug application submission", punto (ii), la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento genérico debe incluir una declaración acerca de si el medicamento de referencia dispone de un **periodo de exclusividad** conforme a la información publicada en "Orange Book":

(ii) A statement as to whether, according to the information published in the list, the reference listed drug is entitled to a **period of marketing exclusivity** under section 505(j)(4)(D) of the act.

En el momento en que se autoriza un medicamento, si éste ha sido cualificado para tener exclusividad de mercado, la información sobre su periodo de exclusividad se publica en el "Orange Book" dentro del apartado "Patent and Exclusivity Section" (ver **Tabla 22**). De modo que el "Orange Book" proporciona de forma pública la información sobre el periodo de exclusividad que afecta al medicamento y que repercute en la presentación de las solicitudes de los genéricos.

Tabla 22: Información sobre la exclusividad de datos del medicamento innovador

Información que publica la FDA en el <i>Orange Book</i> en el momento de la autorización del NDA
• Número de la solicitud
• Código de exclusividad (*)
• Fecha de vencimiento de la exclusividad

(*)Códigos de exclusividad:

CÓDIGO	SIGNIFICADO DEL CÓDIGO	
NC	<i>New combination</i>	Nueva combinación
NCE	<i>New chemical entity</i>	Nueva entidad química
NDF	<i>New dosage form</i>	Nueva forma farmacéutica
NR	<i>New route</i>	Nueva vía de administración
NS	<i>New strength</i>	Nueva dosis
PED	<i>Paediatric exclusivity</i>	Exclusividad pediátrica
W	<i>Exclusivity on this application expiring on this date has been waived by sponsor</i>	Código para los medicamentos cuyo titular ha renunciado al periodo de exclusividad

3.2.3.5. Autorización efectiva del medicamento genérico en relación al periodo de exclusividad del medicamento de referencia

La fecha de autorización efectiva del medicamento genérico depende del **periodo de exclusividad** del medicamento de referencia. Cuando la fecha efectiva de autorización está afectada por el estado de las patentes y por el periodo de exclusividad del medicamento de referencia, la fecha efectiva de autorización será la más tardía de ambas.

3.2.4. El periodo de exclusividad de mercado del primer medicamento genérico

La normativa concede un periodo de exclusividad de mercado al primer medicamento genérico. En concreto, de acuerdo a lo establecido en la sección 314.107 "*Effective date of approval of a 505(b)(2) application or abbreviated new drug application under section 505(j) of the act*", en su letra c):

*(c) Subsequent abbreviated new drug application submission. (1) If an abbreviated new drug application contains a certification that a relevant patent is invalid, unenforceable, or will not be infringed and the application is for a generic copy of the same listed drug for which one or more substantially complete abbreviated new drug applications were previously submitted containing a certification that the same patent was invalid, unenforceable, or would not be infringed, approval of the subsequent abbreviated new drug application **will be made effective no sooner than 180 days** from whichever of the following dates is earlier:*

(i) The date the applicant submitting the first application first commences commercial marketing of its drug product; or

(ii) The date of a decision of the court holding the relevant patent invalid, unenforceable, or not infringed.

El **primer medicamento genérico** autorizado que contenga en su expediente de registro una **certificación de Párrafo IV**, es decir, el solicitante se opuso a la patente del medicamento de referencia por considerarla no válida, no aplicable o que no sería infringida por el medicamento genérico tiene un periodo de exclusividad de **180 días (unos 6 meses)** durante los cuales, ninguna autorización de otro medicamento genérico en base al mismo medicamento de referencia será efectiva a contar desde la fecha más temprana de las que se presentan a continuación:

- ✓ 180 días desde la fecha de inicio de la comercialización del medicamento genérico. En este caso, el solicitante debe notificar a la FDA la fecha en que inicia la comercialización del medicamento genérico, o bien
- ✓ 180 días desde la fecha en la que la Corte decidió que la patente del medicamento de referencia era no válida o no había sido infringida.

De esta forma, se compensa al Titular del primer medicamento genérico de los gastos y esfuerzos que supone oponerse a la patente del medicamento de referencia.

3.3. Discusión: Análisis comparativo

A continuación se realiza un análisis comparativo entre Europa y Estados Unidos de los diferentes aspectos estudiados en este capítulo:

1. En relación a los **requisitos legales que debe cumplir un medicamento genérico** para poder ser autorizado y comercializado, tanto en Europa como en Estados Unidos, estos deben respetar las patentes, unos requisitos respecto al estado de la autorización del medicamento de referencia y los periodos de protección del mismo. Por tanto, ambas regiones están basadas en los mismos principios, aunque ambos sistemas presentan diferencias sustanciales en cuanto a dichos requisitos.

2. En referencia al **sistema de patentes relacionado con el desarrollo y registro de un medicamento genérico**, tanto en Europa como en Estados Unidos, la normativa establece 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 periodo de protección de la patente del medicamento de referencia. En este aspecto, la normativa no es suficientemente específica acerca de si se incluyen todos los trámites necesarios antes del lanzamiento del medicamento genérico el día inmediatamente posterior al vencimiento de la patente del medicamentos genéricos, como son la presentación del expediente de registro, la obtención de la autorización y cualquier otro aspecto necesario como los trámites de precio y reembolso necesarios en algunos países.

3. En Europa un medicamento genérico puede ser autorizado por una agencia sanitaria con independencia del estado de las patentes del medicamento de referencia, es decir, las autoridades no tienen competencia en materia de patentes. Por el contrario, en Estados Unidos, la obtención de la autorización del medicamento genérico por la FDA está condicionada al estado de las patentes del medicamento de referencia y por ello, las solicitudes de los medicamentos innovadores y de los medicamentos genéricos deben incluir **información sobre las patentes medicamento de referencia** para justificar el respecto de las mismas:

- ✓ Los medicamentos innovadores deben incluir de forma obligatoria información sobre las patentes en el expediente de registro y cuando estos medicamentos son autorizados por la FDA, dicha información es publicada en el "*Orange Book*". Por tanto, el "*Orange Book*" ofrece una información clara y accesible a todas las compañías que desarrollan medicamentos genéricos de las patentes que afectan a un medicamento y que pueden repercutir en la autorización y comercialización de su medicamento genérico.
- ✓ Los medicamentos genéricos, con la información del "*Orange Book*", deben incluir en el expediente de registro una certificación con respecto a cada una de las patentes del medicamento de referencia. En las certificaciones de Tipo I, II y III, la solicitud del medicamento genérico respeta las patentes del medicamento de referencia y hasta que la patente no venza, la FDA no concede una autorización efectiva al medicamento genérico.

- ✓ En la **certificación de párrafo IV**, el solicitante del medicamento genérico se opone a las patentes del medicamento de referencia y declara que la patente no es válida o considera que no será infringida por el medicamento genérico que solicita.

4. Respecto a **concesión de la autorización de comercialización del medicamento genérico**, la normativa de Estados Unidos liga el estado de las patentes del medicamento de referencia a la concesión de la autorización del medicamento genérico:

- ✓ Cuando no existe patente o ésta está vencida, la FDA emite la autorización de forma inmediatamente tras la evaluación de la solicitud del medicamento genérico.
- ✓ Cuando el medicamento de referencia aún está protegido por patente, la FDA emitirá la autorización con fecha efectiva aquella fecha en la que venza la patente.
- ✓ Cuando el medicamento de referencia aún está protegido por patente pero el solicitante del medicamento genérico se opone a dicha patente por considerarla no válida o que no afecta a su solicitud, la fecha de autorización del medicamento genérico es variable.

En este último caso, el mismo procedimiento de registro del medicamento genérico desencadena una acción judicial por infracción de patente. Este procedimiento especializado deja en suspenso la autorización del medicamento genérico hasta la resolución de la acción judicial. Por tanto, la normativa permite la resolución judicial de las infracciones de patentes y la evaluación de su validez un tiempo máximo de 30 meses, y antes de que el medicamento genérico se comercialice.

Esta normativa permite a los solicitantes de medicamentos genéricos oponerse a las patentes del medicamento de referencia a través del procedimiento de registro. La solicitud de autorización del medicamento genérico que contenga un Certificación de Párrafo IV desencadena una acción judicial por infracción de patente del medicamento de referencia. Esta acción judicial con una duración máxima de 30 meses, deja en suspenso la autorización del medicamento genérico hasta la resolución por la Corte. Este procedimiento evita situaciones como perder un juicio por infracción de patente una vez comercializado el medicamento genérico. Al mismo tiempo, la norma permite a los Titulares de medicamentos de referencia ser notificados por parte del solicitante del medicamento genérico sobre la oposición a su patente, y tener el derecho de desafiar a través de una acción judicial a las compañías del medicamento genérico retrasando así la autorización del medicamento genérico hasta 30 meses.

5. Con respecto al **medicamento de referencia que sirve de base a la solicitud**, tanto en Europa como en Estados Unidos, el medicamento de referencia debe estar **autorizado y no es necesario que se encuentre comercializado**. Por tanto, no se acepta la presentación de una solicitud de autorización de un medicamento genérico mientras el medicamento de referencia no haya sido autorizado por las autoridades sanitarias.

En Europa, el medicamento de referencia debe ser un medicamento autorizado (y que este o no comercializado) o que estuvo autorizado con anterioridad en algún Estado miembro de la Unión Europea, aunque en el momento de la solicitud de autorización del medicamento genérico ya no lo esté. En el caso de que el medicamento de referencia no esté autorizado en el Estado miembro dónde se presenta la solicitud del medicamento genérico, la normativa establece un procedimiento de comunicación entre agencias sanitarias de ambos Estados miembros para comprobar la validez de la autorización del medicamento de referencia en un Estado Miembro (medicamento de referencia europeo), en el momento en que se presenta la solicitud del medicamento genérico en otro Estado miembro. En Europa, además, cabe tener en consideración la problemática especial en relación a los **medicamentos de referencia autorizados en Estados miembros antes de su acceso a la Unión Europea**. La fecha de acceso del Estados Miembros se considera como la fecha de autorización del medicamento.

En Estados Unidos, el medicamento de referencia es un medicamento con una autorización efectiva y puede o no estar comercializado. De entre los medicamentos con autorización efectiva, la FDA identifica en el "*Orange Book*" el que considera que es el medicamento de referencia. En el caso que no esté comercializado, si el medicamento de referencia no se encuentra listado en el apartado "*discontinued*" del "*Orange Book*" (apartado reservado para los medicamentos con autorización efectiva pero no comercializados), hay un procedimiento recogido en la normativa americana que consiste en la presentación de una solicitud a la FDA por parte del solicitante del medicamento genérico de evidencias de que el medicamento de referencia no se está comercializando pero por razones diferentes a la seguridad y eficacia.

En la **Tabla 23** se muestra una comparativa con las diferencias del medicamento de referencia entre Europa y Estados Unidos.

Tabla 23: Comparativa entre el medicamento de referencia en Europa y Estados Unidos

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Autorización del medicamento de referencia	✓ Debe estar autorizado o haber sido autorizado con anterioridad en mínimo un Estado Miembro del la Unión Europea (<i>medicamento de referencia europeo</i> cuando el medicamento de referencia está o fue autorizado en un Estado miembro diferente del Estado miembro donde se presenta el medicamento genérico)	✓ Debe estar autorización de forma efectiva (y no provisional) en Estados Unidos
Comercialización del medicamento de referencia	✓ Puede no estar actualmente comercializado en ningún Estado miembro.	✓ Puede no estar actualmente comercializado (por motivos distintos a seguridad y eficacia).
Elección del medicamento de referencia	✓ Es identificado por el solicitante y puede haber más de un medicamento de referencia	✓ Es un único medicamento identificado por la FDA como "medicamento de referencia" en el " <i>Orange Book</i> ".

6. En referencia a los **periodos de exclusividad**, es el aspecto en el que se encuentran más diferencias entre Europa y Estados Unidos:

En Europa, todos los medicamentos autorizados en base a un expediente de registro completo (medicamentos innovadores, medicamentos cuyo principio activo tenga un uso médico bien establecido, medicamentos con principios activos combinados y medicamentos con consentimiento informado) gozan de un periodo de exclusividad que les protege frente a la solicitud de un medicamento genérico.

En cambio, en Estados Unidos sólo los medicamentos con principio activos nuevos o bien con principio activos conocidos pero que hayan realizado estudios clínicos propios esenciales para su autorización (distintos de los estudios de biodisponibilidad) pueden beneficiarse de un periodo de exclusividad que les protege frente a la solicitud de un medicamento genérico o frente a la solicitud de un medicamento cuyo principio activo tenga un uso médico bien establecido). Por tanto, el sistema de Estados Unidos recompensa aquellos medicamentos para los que se una compañía farmacéutica ha invertido en la realización de ensayos clínicos como base de su autorización y es la FDA quien cualifica a los medicamentos para tener el beneficio de la exclusividad.

En cuanto al detalle específico del sistema de compensación de los periodos de exclusividad, en Europa hay dos periodos que protegen al medicamento de referencia: el periodo de exclusividad de datos y el periodo de exclusividad de mercado que en total suman 10 años de protección para el medicamento de referencia: 8 años durante los cuales no se pueden presentar la solicitud de un medicamento genérico y 2 años más durante el cual el medicamento genérico autorizado no puede ser comercializado. Por tanto, en Europa la protección del medicamento de referencia tiene en cuenta un periodo de 2 años destinado a que se pueda llevar a cabo el procedimiento de registro y se obtenga la autorización, y la protección real de exclusividad de comercialización del medicamento de referencia son 10 años.

En cambio, en Estados Unidos, hay un único periodo de exclusividad del medicamento de referencia pero éste es diferente para los medicamentos con principio activos nuevos y los medicamentos con principio activos conocidos pero que han realizado estudios clínicos nuevos como base de su autorización. En el caso de medicamentos con principio activos nuevos, el periodo de exclusividad de mercado es un total de 4 o 5 años de protección para el medicamento de referencia: 5 años durante los cuales no se pueden presentar la solicitud de un medicamento genérico (y este periodo se reduce a 4 años en el caso que la solicitud del medicamento genérico incluya una certificación de párrafo IV por la cual se opone a las patentes del medicamento de referencia). En el caso de medicamentos con principio activos conocidos pero que han realizado estudios clínicos nuevos, el periodo de exclusividad de mercado es un total de 3 años de protección para el medicamento de referencia. Por tanto, en Estados Unidos no se desdobra el periodo de protección para tener en cuenta el procedimiento de registro en primera instancia y después la comercialización. El sistema de exclusividad de Estados Unidos es menor que Europa: 4/5 años en Estados Unidos frente a los 10 años en Europa.

En cuanto al concepto de cómo aplicar estos periodos de protección, cabe destacar, que en Europa, cuando un medicamento ha obtenido una autorización de comercialización inicial, cualquier dosis, forma farmacéutica o vía de administración adicional se consideraran pertenecientes a la misma **autorización global de comercialización** a efectos de periodo de exclusividad de datos. Esto significa que para un determinado medicamento, el inicio de su periodo de exclusividad de datos y de mercado es la fecha en que su principio activo obtuvo su **primera autorización de comercialización en la Unión Europea**, y las modificaciones no amplían el periodo de exclusividad inicial. Sólo para las nuevas indicaciones, la normativa establece 1 año de protección adicional, siempre y cuando el medicamento de referencia obtenga durante los 8 primeros años desde la obtención de la autorización, una autorización para una o más nuevas indicaciones terapéuticas que la autoridad considere que aportan un beneficio clínico significativo.

En Estados Unidos, no existe el concepto de autorización global de comercialización sino que cualquier dosis, forma farmacéutica o vía de administración, y también las indicaciones nuevas que supongan la realización de estudios clínicos tienen el periodo de exclusividad propio de 3 años antes citado. En la

Tabla 24 se muestran una tabla comparativa de todos los aspectos relacionados con los periodos de exclusividad entre Europa y Estados Unidos.

Tabla 24: Comparativa entre los periodos de exclusividad entre Europa y Estados Unidos.

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Medicamentos con periodo de exclusividad	Medicamento autorizado en base a un expediente de registro completo (innovador, uso bien establecido, principios activos combinados y consentimiento informado)	✓ Medicamento con una nueva entidad química autorizado con estudios de seguridad y eficacia propios, o medicamentos con principios activos conocidos pero con estudios clínicos propios
Periodo de exclusividad de datos (Tiempo para la presentación de la solicitud del medicamento genérico)	✓ 8 años desde la primera autorización del principio activo del medicamento de referencia ✓ (autorización global de comercialización)	✓ Medicamentos con principio activos nuevos: 4 o 5 años desde la autorización del medicamento de referencia. ✓ Medicamentos con principios activos conocidos y con estudios clínicos propios: 3 años desde la autorización del medicamento de referencia
Periodo de exclusividad de mercado (Tiempo para poder comercializar el medicamento genérico)	✓ 10 años desde la primera autorización del principio activo del medicamento de referencia ✓ (autorización global)	
Nueva dosis, forma farmacéutica o vía de administración	✓ No amplían el periodo de exclusividad	✓ 3 años desde la autorización del medicamento de referencia en la nueva dosis, forma farmacéutica, vía de administración o indicación
Nueva indicación terapéutica	✓ 11 años desde la primera autorización del medicamento de referencia (autorización global de comercialización). Debe haber sido autorizada durante los primeros 8 años	

A efectos de periodo de exclusividad en Europa, cabe destacar otros aspectos que añaden complicación en su aplicación por parte de los solicitantes de medicamentos genéricos:

En el caso de los medicamentos de referencia europeos (medicamento autorizado en otro Estado miembro diferente del Estado miembro donde se presenta la solicitud de autorización del medicamento genérico), estos deben estar fuera del periodo de exclusividad en el Estado miembro dónde se encuentran autorizados.

Otro aspecto importante es el periodo de exclusividad de los medicamentos de referencia que fueron autorizados antes del acceso del Estado miembro a la Unión Europea, dónde la fecha de inicio para empezar a contar dicho periodo de exclusividad está ligada a la fecha en que se autorizó el medicamento de referencia en base al *Acquis Comunitario* en la Unión Europea.

Por último, cabe destacar además la coexistencia de dos periodos distintos de aplicación de los periodos de exclusividad del medicamento de referencia en función de la fecha de presentación de las solicitudes para obtener el registro de dichos medicamentos. Los periodos según la normativa actual: Directiva 2004/27 y Reglamento 726/2004, aplican a los medicamentos genéricos presentados desde final de 2013 que están basados en medicamentos de referencia cuyas solicitudes se presentaron después del 30 de octubre o del 20 de noviembre de 2005, respectivamente. Para los medicamentos de referencia presentados antes de dichas fecha aplican aún los periodos referidos en la normativa anterior a la actual (Directiva 2001/83 y Reglamento 2309/93).

7. Tanto en Europa como en Estados Unidos, las solicitudes de los medicamentos genéricos deben incluir **información sobre los periodos de exclusividad del medicamento de referencia** para justificar el cumplimiento de los mismos.

En Europa, la solicitud de autorización de un medicamento genérico debe identificar el medicamento de referencia e indicar la información sobre el periodo de exclusividad: medicamento que está o ha sido autorizado de desde hace no menos de 6/10 años (según la normativa anterior) u 8 años (según la normativa actual) en un Estado miembro de la Unión Europea. Pero además, se solicita información para **dos versiones más del medicamento de referencia**: deben identificar el medicamento autorizado en el Estado miembro dónde se presenta la solicitud y el medicamento con el que la bioequivalencia se ha demostrado. Estas dos versiones del medicamento de referencia no es necesario que respeten los periodos de exclusividad.

En Estados Unidos, cuando la solicitud de autorización de un medicamento genérico debe incluir una declaración del periodo de exclusividad del medicamento de referencia, de acuerdo a la información publicada el "*Orange Book*". El "*Orange Book*" proporciona una información clara a todas las compañías que desarrollan medicamentos genéricos del periodo de exclusividad del medicamento de referencia.

8. Respecto a **concesión de la autorización de comercialización del medicamento genérico** en relación al periodo de exclusividad del medicamento de referencia, tanto en Europa como en Estados Unidos, las autoridades sanitarias no aceptan las solicitudes para obtener la autorización del medicamento genérico si no han vencido los periodos de exclusividad.

9. Por último destacar la existencia en Estados Unidos, a diferencia de Europa, de una **protección exclusividad para el primer medicamento genérico**. La normativa americana además del proteger al medicamento de referencia, otorga un periodo de **exclusividad para el primer medicamento genérico** siempre que se cumpla la condición de que en su expediente de registro contenga una certificación de Párrafo IV, es decir, que el solicitante considera que la patente del medicamento de referencia no es válida, no aplicable o que no será infringida por el medicamento genérico. El periodo de exclusividad otorgado es de 180 días (unos 6 meses). Con esta normativa, El se incentivar a la industria de los medicamentos genéricos para oponerse a las patentes de los medicamentos de referencia ofreciendo una compensación de exclusividad de mercado para recuperar la inversión de los costes de las acciones judiciales resultado de oponerse a las patentes del medicamento innovador, además de tener la primera posición en el mercado.

4

EXPEDIENTE DE REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

La forma que tiene una compañía farmacéutica de demostrar calidad, seguridad y eficacia de un medicamento y obtener la autorización de comercialización es a través de la preparación y presentación de un expediente de registro a las autoridades sanitarias competentes.

El objetivo de este capítulo es analizar las partes que componen el expediente de registro de los medicamentos genéricos en el seno de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y determinar las similitudes y las diferencias entre expediente de registro en Europa y en Estados Unidos.

4.1. El Common Technical Document (CTD) de la ICH

4.1.1. La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y el CTD⁵⁵

El formato de expediente de registro nace en el contexto de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Hasta el desarrollo del *Common Technical Document* (CTD) por parte de la ICH, Europa, Estados Unidos y Japón disponían de una normativa específica y distinta de presentación de los datos generados para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de un nuevo medicamento en el expediente de registro.

El CTD es un acuerdo a nivel internacional sobre el formato de presentación de solicitudes de autorización de comercialización dirigidas a las autoridades reguladoras de cualquiera de las tres regiones ICH (Europa, Estados Unidos y Japón). Este expediente de registro común garantiza la calidad, seguridad y eficacia del medicamento y es aceptado en las agencias evaluadoras de las 3 regiones.

La armonización del formato del expediente de registro se plasmó en lo que se conoce como el Documento Técnico Común (CTD del inglés *Common Technical Document*). El CTD se planteó en el contexto de la ICH una vez conseguida la armonización de los datos científicos y técnicos a generar para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de un nuevo medicamento en cualquiera de las tres regiones ICH. Fue entonces, cuando pareció el momento idóneo para ver la viabilidad de desarrollar un documento común para presentar estos datos a las autoridades reguladoras.

El CTD no proporciona información sobre los estudios requeridos para obtener el aprobado regulatorio sino que hace referencia al formato de presentación de los expedientes de registro.

Hay 4 recomendaciones publicadas por ICH sobre el CTD codificadas dentro del M4 - *Documento Técnico Común para el registro de medicamentos de uso humano*:

- ✓ **ICH M4 (R3)** *Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceutical for human*⁵⁶
- ✓ **ICH M4Q (R1)** *The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Quality – M4Q/ Quality Overall Summary of Module 2*⁵⁷
- ✓ **ICH M4S (R2)** *The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Safety – M4S / Nonclinical overview and nonclinical summaries of Module 2*⁵⁸
- ✓ **ICH M4E (R1)** *The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Efficacy – M4E / Clinical overview and clinical summary of Module 2*⁵⁹

La guía "*Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceutical for human*" establece el acuerdo alcanzado entre las 3 regiones ICH en la organización de la información a presentar en las solicitudes de registro de nuevos medicamentos dentro del expediente de registro en formato CTD. Esta guía no hace ninguna mención específica al formato de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos.

Es guía tiene anexo un documento de preguntas y respuestas "*The M4 General Questions & Answers (R3)*"⁶⁰ de junio de 2004, cuya pregunta n° 10 de fecha septiembre de 2010 es relativa al formato de presentación de un expediente de registro para un medicamento genérico (ver **Tabla 25**). En su respuesta, la ICH deriva las cuestiones específicas de determinados tipos de solicitudes (como los medicamentos genéricos) a los requisitos específicos que defina cada una de las regiones ICH. Esto significa que para conocer las particularidades en la presentación de un expediente de registro para un medicamento genérico es necesario consultar los requisitos que dictamine la Comisión Europea en Europa y la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos y que la ICH no aporta recomendación al respecto.

Tabla 25: Documento de preguntas y respuestas M4. Pregunta n°10 relativa al formato de presentación de los expedientes de registro de medicamentos genéricos

Pregunta n° 10 del documento de preguntas y respuestas M4	Respuesta de la ICH
<p>Information for Generic Drug Applications <i>Should the preclinical and clinical summary sections of the CTD be included in applications for generic drug approvals? More specifically, are Module 4 and 5 of the CTD applicable to Abbreviated New Drug Applications (ANDA) in the US and Abridged Marketing Authorization applications in the EU? Both categories of applications apply to generic drug applications, which ordinarily provide preclinical and clinical data based on available literature.</i></p>	<p><i>The CTD provides a format for the submission of information to regulatory authorities. It does not define content. Please refer to region-specific requirements to determine content requirements for the specific submission type.</i></p>

La guía "*The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Quality – M4Q/ Quality Overall Summary of Module 2*" establece el acuerdo alcanzado entre las 3 regiones ICH en la organización de los datos de calidad y la visión general de calidad dentro del expediente de registro en formato CTD para simplificar la preparación y revisión de los expedientes de registro de principios activos y medicamentos de nuevas entidades químicas y biotecnológicas y asegurar que están completos. La misma guía establece que puede ser aplicable a otros tipos de medicamentos pero que para determinar su aplicabilidad, el solicitante debe consultar con las autoridades reguladoras de su respectiva región. Es guía tiene anexo un documento de preguntas y respuestas "*The M4 Quality Questions & Answers (R1)*"⁶¹ de julio de 2003. Estas guías no hacen ninguna mención específica al formato de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos.

La guía "*The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Safety – M4S / Nonclinical overview and nonclinical summaries of Module 2*" establecen el acuerdo alcanzado entre las 3 regiones ICH en la organización de los informes de los estudios no clínicos y los resúmenes y visiones generales de seguridad dentro del expediente de registro en formato CTD para simplificar la preparación y revisión de los expedientes de registro de principios activos y medicamentos de nuevas entidades químicas y biotecnológicas y asegurar que están completos. Es guía tiene anexo un documento de preguntas y respuestas "*The M4 Safety Questions & Answers (R4)*"⁶². Estas guías no hacen ninguna mención específica al formato de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos.

La guía "*The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Efficacy – M4E / Clinical overview and clinical summary of Module 2*" establecen el acuerdo alcanzado entre las 3 regiones ICH en la organización de los informes de los estudios clínicos y los resúmenes y visiones generales de clínica dentro del expediente de registro en formato CTD para simplificar la preparación y revisión de los expedientes de registro de principios activos y medicamentos de nuevas entidades químicas y biotecnológicas y asegurar que están completos. Es guía tiene anexo un documento de preguntas y respuestas "*The M4 Efficacy Questions & Answers (R4)*"⁶³. Estas guías no hacen ninguna mención específica al formato de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos.

Estas guías alcanzaron la aprobación por parte del Comité directivo de la ICH en julio de 2000. En la Fase 3 de consulta, las guías fueron publicadas por las agencias reguladoras de las tres regiones ICH (Europa, Estados Unidos y Japón) para que agencias reguladoras e industria farmacéutica pudieran realizar sus comentarios hasta septiembre de 2000. En la Fase 4 de noviembre de 2000, el Comité directivo de la ICH recomendó su adopción a las autoridades reguladoras de las tres regiones ICH. La versión de noviembre del 2000 del "*Common Technical Document*" superó la Fase 5 de implantación en las tres regiones ICH y el texto armonizado se incorporó a las legislaciones nacionales de acuerdo al procedimiento habitual de cada región: en Europa, las guías se publicada por la Comisión Europea en las Normas sobre medicamentos de uso humano de la Unión Europea, y en Estados Unidos, las guías se publicaron en el Federal Register (ver **Tabla 26**).

Tabla 26: Implantación de las guías de la ICH del CTD en la legislación nacional de Europa y Estados Unidos

Documento	Región ICH	Implementación en Europa y Estados Unidos
ICH M4 (R3) <i>Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceutical for human</i>	Europa	Adoptada por el CHMP en noviembre de 2003 (CPMP/ICH/2887/99 rev.2)
	Estados Unidos	Publicado en la web de la FDA en agosto de 2001
ICH M4 Questions & Answers (R3)	Europa	Adoptada por el CHMP en junio de 2004 (CHMP/ICH/5552/02)
	Estados Unidos	Publicado en la web de la FDA en diciembre de 2004
ICH M4Q (R1) <i>The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Quality – M4Q/ Quality Overall Summary of Module 2</i>	Europa	Adoptada por el CHMP en marzo de 2003 (CPMP/ICH/2887/99 rev.1 Quality)
	Estados Unidos	Publicado en la web de la FDA en agosto de 2001
ICH M4 Quality Questions & Answers (R1)	Europa	Adoptada por el CHMP en agosto de 2003 (CPMP/ICH/4680/02)
	Estados Unidos	Publicado en la web de la FDA en junio de 2004
ICH M4S (R2) <i>The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Safety – M4S / Nonclinical overview and nonclinical summaries of Module 2</i>	Europa	Adoptada por el CHMP en marzo de 2003 (CPMP/ICH/2887/99 rev.1)
	Estados Unidos	Publicado en la web de la FDA en agosto de 2001
ICH M4 Safety Questions & Answers (R4)	Europa	Adoptada por el CHMP en noviembre 2003 (CPMP/ICH/5549/02)
	Estados Unidos	Publicado en la web de la FDA en febrero de 2003
ICH M4E (R1) <i>The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Efficacy – M4E / Clinical overview and clinical summary of Module 2</i>	Europa	Adoptada por el CHMP en marzo de 2003 (CPMP/ICH/2887/99 rev.1)
	Estados Unidos	Publicado en la web de la FDA en agosto de 2001
ICH M4 Efficacy Questions & Answers (R4)	Europa	Adoptada por el CHMP en junio de 2004 (CHMP/ICH/5551/02)
	Estados Unidos	Publicado en la web de la FDA en diciembre 2004

4.1.2. El Common Technical Document (CTD)⁶⁴

El CTD se estructura en 5 módulos. El Módulo 1 es específico en cuanto a formato y contenido en cada región mientras que los Módulos 2, 3, 4 y 5 son propiamente el formato común en las tres regiones de la ICH:

El **MÓDULO 1: Información administrativa e información de prescripción** contiene datos administrativos del medicamento. Debido a que este módulo es completamente distinto en formato y contenido en cada una de las regiones ICH, no se considera parte del CTD, en el sentido que no está armonizado en el contexto de la ICH. Por este motivo, la ICH no publica sus requisitos sino que hace mención a que el contenido y formato de este módulo deben ser especificados por las autoridades competentes de cada una de las regiones.

El **MÓDULO 2: Resúmenes** contiene resúmenes y revisiones preparados por personas cualificadas sobre los datos químicos, farmacéuticos y biológicos, los datos fármaco-toxicológicos y los datos clínicos presentados en el Módulo 3 de calidad, el Módulo 4 de informes de estudios no clínicos y el Módulo 5 de informes de estudios clínicos. Este módulo es mayoritariamente común a las tres regiones ICH aunque contiene algunos apartados regionales.

El Módulo 2 está estructurado en 7 apartados principales:

- 2.1. Índice general CTD (Módulo 2 – 5)
- 2.2. Introducción
- 2.3. Resumen general de calidad
- 2.4. Revisión preclínica
- 2.5. Revisión clínica
- 2.6. Resumen preclínico
- 2.7. Resumen clínico

El Módulo 2 se inicia con un índice general del CTD y una introducción al medicamento, hallándose la documentación principal en los resúmenes y revisiones de calidad, de seguridad y de clínica de los apartados 2.3 a 2.7. En la **Tabla 28** se adjunta de forma detallada el formato y una breve descripción del contenido de este módulo.

El **MÓDULO 3: Calidad** contiene la documentación química, farmacéutica y biológica que avala la calidad del medicamento. Este módulo es mayoritariamente común a las tres regiones ICH aunque contiene algunos apartados regionales.

El Módulo 3 de Calidad está subdividido en 3 apartados principales:

- 3.1. Índice
- 3.2. Contenido de la información (3.2.S. Principio activo Y 3.2.P. Producto terminado)
- 3.3. Referencias bibliográficas

El Módulo 3 se inicia con un índice y finaliza con las referencias bibliográficas hallándose la documentación principal de calidad localizada en el apartado 3.2. Contenido de la información. Este apartado se encuentra subdividido en cuatro subapartados: Principio activo, producto terminado, apéndices e información regional. En el apartado 3.2.S de Principio activo se debe adjuntar toda la información referente a la calidad del principio activo, y en el caso de medicamentos con más de un principio activo, los apartados 3.2.S se deben proporcionar completos para cada uno de los principios activos. En el apartado 3.2.P de Producto terminado se debe adjuntar toda la información referente a la calidad del producto terminado, y en el caso de medicamentos con disolventes para reconstitución, los apartados 3.2.P se deben proporcionar completos para el diluyente y el medicamento. En la **Tabla 29** y **Tabla 30** se adjunta de forma detallada el formato y una breve descripción del contenido de este módulo.

El **MÓDULO 4: Informes no clínicos** contiene los informes sobre los estudios no clínicos realizados. El Módulo 4 junto al resumen escrito preclínico del Módulo 2 constituyen la documentación toxicológica y farmacológica del expediente de registro. Este módulo es completamente común a las tres regiones ICH.

El Módulo 4 de Seguridad está subdividido en 3 apartados principales:

- 4.1. Índice**
- 4.2. Informes de los estudios**
- 4.3. Referencias bibliográficas**

El Módulo 4 se inicia con un índice y finaliza con las referencias bibliográficas hallándose la documentación principal de seguridad localizada en el apartado 4.2. Informes de los estudios. Este apartado se encuentra subdividido en tres subapartados: Farmacología, farmacocinética y toxicología. En la **Tabla 31** se adjunta de forma detallada el formato y una breve descripción del contenido de este módulo.

El **MÓDULO 5: Informes sobre los estudios clínicos** contiene los informes sobre los estudios clínicos realizados. El Módulo 5 junto al resumen escrito clínico del Módulo 2 constituyen la documentación clínica del expediente de registro. Este módulo es mayoritariamente común a las tres regiones ICH aunque contiene algunos apartados regionales.

El Módulo 5 de Eficacia está subdividido en 4 apartados principales:

- 5.1. Índice de informes de estudios clínicos.**
- 5.2. Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos.**
- 5.3. Informes de los estudios clínicos.**
- 5.4 Referencias bibliográficas**

El Módulo 5 se inicia con un índice y un listado tabulado de todos los estudios clínicos que se presentan en el expediente y finaliza con las referencias bibliográficas hallándose la documentación principal de eficacia localizada en el apartado 5.3. Informes de los estudios clínicos. Este apartado se encuentra subdividido en siete subapartados. En la **Tabla 32** se adjunta de forma detallada el formato y una breve descripción del contenido de este módulo.

En su representación gráfica en forma de pirámide (ver **Tabla 27**), el Módulo 1 se encuentra localizado en la punta de la pirámide del CTD. El Módulo 3, Módulo 4 y Módulo 5 son la base de la pirámide porque contiene los resultados de los estudios de calidad, de seguridad y de eficacia. El Módulo 2 se encuentra en mitad de la pirámide representando los resúmenes y revisiones del Módulo 3, Módulo 4 y Módulo 5.

Tabla 27: Representación gráfica del expediente de registro en formato CTD.

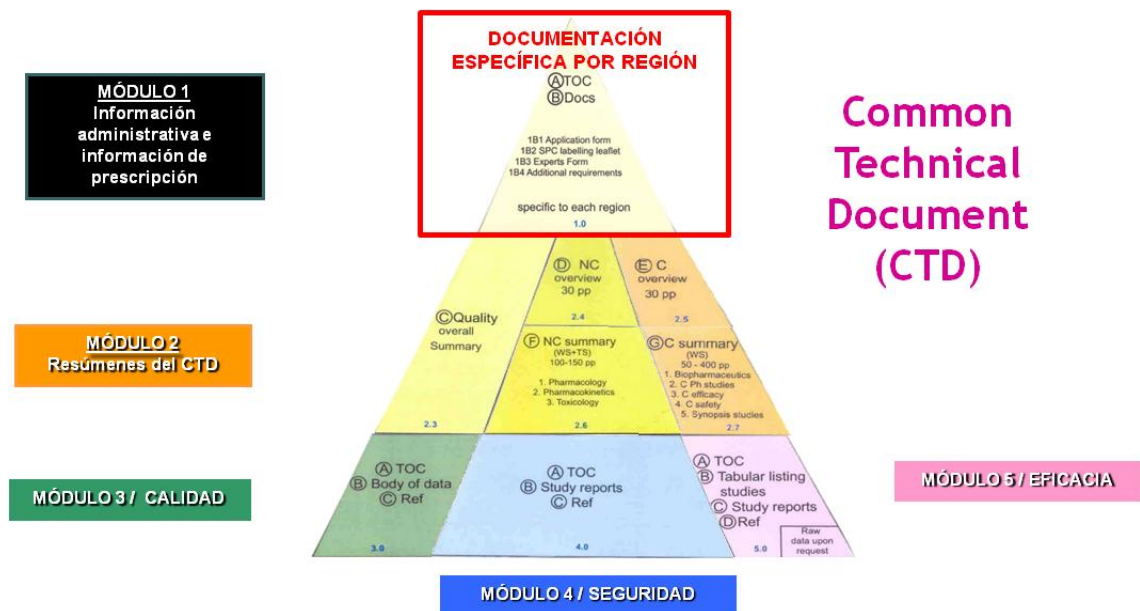


Tabla 28: Formato y breve descripción del contenido del **Módulo 2** de Resúmenes del Expediente de registro en formato CTD.

Apartados	Subapartados	Resumen del contenido
2.1 Overall CTD Table of Contents of Modules 2, 3, 4, and 5		Índice de la documentación presentada en los módulos 2 a 5.
2.2 Introduction		Se debe indicar la clase farmacológica, el modo de acción y la utilización clínica propuesta del medicamento
2.3 Quality Overall Summary	<p><i>2.3.S Drug Substance</i></p> <p><i>2.3.S.1 General Information</i></p> <p><i>2.3.S.2 Manufacture</i></p> <p><i>2.3.S.3 Characterisation</i></p> <p><i>2.3.S.4 Control of drug substance</i></p> <p><i>2.3.S.5 Reference standards or materials</i></p> <p><i>2.3.S.6 Container closure system</i></p> <p><i>2.3.S.7 Stability</i></p> <p><i>2.3.P Drug Product</i></p> <p><i>2.3.P.1 Description and composition of the drug product</i></p> <p><i>2.3.P.2 Pharmaceutical Development</i></p> <p><i>2.3.P.3 Manufacture</i></p> <p><i>2.3.P.4 Control of excipients</i></p> <p><i>2.3.P.5 Control of drug product</i></p> <p><i>2.3.P.6 Reference Standards or Materials</i></p> <p><i>2.3.P.7 Container Closure System</i></p> <p><i>2.3.P.8 Stability</i></p> <p><i>2.3.A Appendices</i></p> <p><i>2.3.A.1 Facilities and equipment</i></p> <p><i>2.3.A.2 Adventitious agents safety evaluation</i></p> <p><i>2.3.A.3 Excipients</i></p> <p>2.3.R Regional Information</p>	Resumen global de la calidad, en el que se examina la información relacionada con los datos químicos, farmacéuticos y biológicos, es decir, se exponen las líneas generales de los datos detallados que se presentan en el Módulo 3.
2.4 Non-clinical Overview	<p><i>Overview of the nonclinical testing strategy</i></p> <p><i>Pharmacology</i></p> <p><i>Pharmacokinetics</i></p> <p><i>Toxicology</i></p> <p><i>Integrated overview and conclusions</i></p> <p><i>List of literature references</i></p>	Valoración integrada y crítica de los datos no clínicos en animales / <i>in vitro</i> incluidos en el resumen no clínico y el Módulo 4.
2.5 Clinical Overview	<p><i>2.5.1 Product development rationale</i></p> <p><i>2.5.2 Overview of biopharmaceutics</i></p> <p><i>2.5.3 Overview of clinical pharmacology</i></p> <p><i>2.5.4 Overview of efficacy</i></p> <p><i>2.5.5 Overview of safety</i></p> <p><i>2.5.6 Benefits and risks conclusions</i></p> <p><i>2.5.7 Literature references</i></p>	Análisis crítico de los datos clínicos incluidos en el resumen clínico y el Módulo 5.
2.6 Non-clinical Summary	<p><i>2.6.1 Pharmacology Written Summary</i></p> <p><i>2.6.2 Pharmacology Tabulated Summary</i></p> <p><i>2.6.3 Pharmacokinetics Written Summary</i></p> <p><i>2.6.4 Pharmacokinetics Tabulated Summary</i></p> <p><i>2.6.5 Toxicology Written Summary</i></p> <p><i>2.6.6 Toxicology Tabulated Summary</i></p>	Resultados de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología realizados en animales/ <i>in vitro</i> presentados como resúmenes objetivos escritos y tabulados.
2.7 Clinical Summary	<p><i>2.7.1 Summary of biopharmaceutics and associated analytical methods</i></p> <p><i>2.7.2 Summary of clinical pharmacology studies</i></p> <p><i>2.7.3 Summary of clinical efficacy</i></p> <p><i>2.7.4 Summary of clinical safety</i></p> <p><i>2.7.5 Synopses of Individual Studies</i></p>	Resultados de todos los estudios biofarmacéuticos, de los estudios clínicos de farmacología y de los estudios clínicos sobre eficacia y seguridad.

Tabla 29: Formato y breve descripción del contenido del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD. Principio activo

Apartados	Subapartados	Resumen del contenido
3.1. Table of contents of Module 3		Índice de la documentación del módulo 3
3.2. Body of data		
3.2.S. Drug Substance		
3.2.S.1 General Information	<i>3.2.S.1.1 Nomenclature</i> <i>3.2.S.1.2 Structure</i> <i>3.2.S.1.3 General properties</i>	Información general sobre el principio activo: nomenclatura, estructura y propiedades generales
3.2.S.2 Manufacture	<i>3.2.S.2.1 Manufacturer</i> <i>3.2.S.2.2 Description of manufacturing process and process controls</i> <i>3.2.S.2.3 Control of materials</i> <i>3.2.S.2.4 Controls of critical steps and intermediates</i> <i>3.2.S.2.5 Process validation and/or evaluation</i> <i>3.2.S.2.6 Manufacturing process development</i>	Información referente a la fabricación del principio activo (fabricantes, proceso de fabricación, controles, etc.).
3.2.S.3 Characterisation	<i>3.2.S.3.1 Elucidation of structure and other characteristics</i> <i>3.2.S.3.2 Impurities</i>	Estructura del principio activo e información sobre las posibles impurezas susceptibles de aparecer en el principio activo.
3.2.S.4 Control of drug substance	<i>3.2.S.4.1 Specification</i> <i>3.2.S.4.2 Analytical Procedures</i> <i>3.2.S.4.3 Validation of analytical procedures</i> <i>3.2.S.4.4 Batch analyses</i> <i>3.2.S.4.5 Justification of Specification</i>	Información referente al principio activo: especificaciones, procedimiento de análisis, etc
3.2.S.5 Reference standards or materials		Información sobre los estándares o materiales de referencia utilizados para el análisis del principio activo.
3.2.S.6 Container closure system		Describir el envase primario y breve descripción del envase secundario.
3.2.S.7 Stability	<i>3.2.S.7.1 Stability summary and conclusions</i> <i>3.2.S.7.2 Post-approval stability protocol and stability commitment</i> <i>3.2.S.7.3 Stability data</i>	Datos de estabilidad del principio activo.

Tabla 30: Formato y breve descripción del contenido del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD. Producto terminado

Apartados	Subapartados	Resumen del contenido
3.2.P Drug Product		
3.2.P.1 Description and composition of the drug product		Descripción del producto terminado y su composición.
3.2.P.2 Pharmaceutical Development	<i>3.2.P.2.1 Components of the drug product</i> <i>3.2.P.2.2 Drug Product</i> <i>3.2.P.2.3 Manufacturing process development</i> <i>3.2.P.2.4 Container closure system</i> <i>3.2.P.2.5 Microbiological attributes</i> <i>3.2.P.2.6 Compatibility</i>	Estudios de desarrollo realizados para establecer la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación el envase y las características microbiológicas.
3.2.P.3 Manufacture	<i>3.2.P.3.1 Manufacturer</i> <i>3.2.P.3.2 Batch formula</i> <i>3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls</i> <i>3.2.P.3.4 Controls of critical steps and intermediates</i> <i>3.2.P.3.5 Process validation and / or evaluation</i>	Información referente a la fabricación del producto terminado (fabricantes, proceso de fabricación, controles, etc.).
3.2.P.4 Control of excipients	<i>3.2.P.4.1 Specifications</i> <i>3.2.P.4.2 Analytical procedures</i> <i>3.2.P.4.3 Validation of analytical procedures</i> <i>3.2.P.4.4 Justification of specifications</i> <i>3.2.P.4.5 Excipients of human or animal origin</i> <i>3.2.P.4.6 Novel Excipients (ref to A 3)</i>	Información referente a los excipientes que contiene el producto terminado: especificaciones, procedimientos analíticos y validación.
3.2.P.5 Control of drug product	<i>3.2.P.5.1 Specification(s)</i> <i>3.2.P.5.2 Analytical Procedures</i> <i>3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures</i> <i>3.2.P.5.4 Batch analyses</i> <i>3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities</i> <i>3.2.P.5.6 Justification of specification(s)</i>	Información referente al producto terminado: especificaciones, procedimiento de análisis, etc.
3.2.P.6 Reference Standards or Materials		Información sobre los estándares o materiales de referencia utilizados para el análisis del producto terminado.
3.2.P.7 Container Closure System		Descripción del material de acondicionamiento primario y breve descripción del material de acondicionamiento secundario.
3.2.P.8 Stability	<i>3.2.P.8.1 Stability summary and conclusions</i> <i>3.2.P.8.2 Post-approval stability protocol and stability commitment</i> <i>3.2.P.8.3 Stability data</i>	Datos de estabilidad del producto terminado.
3.2.A. Appendices	<i>3.2.A.1 Facilities and Equipment</i>	Información sobre los equipos y lugar de fabricación, en el caso de biotecnológicos
	<i>3.2.A.2 Adventitious agents safety evaluation</i>	Evaluación del posible riesgo por contaminación de agentes adventicios
	<i>3.2.A.3 Excipients</i>	Información sobre excipientes nuevos
3.2.R Regional information		Información específica para cada región ICH
3.3. Literature reference		Copias de las referencias bibliográficas citadas

Tabla 31: Formato y breve descripción del contenido del **Módulo 4** de Seguridad del Expediente de registro en formato CTD.

Apartados	Subapartados	Resumen del contenido
4.1. Table of contents of Module 4		Índice de la documentación presentada en el módulo 4
4.2. Study Reports		
4.2.1 Pharmacology	<i>4.2.1.1 Primary Pharmacodynamics</i> <i>4.2.1.2 Secondary Pharmacodynamics</i> <i>4.2.1.3 Safety Pharmacology</i> <i>4.2.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions</i>	Informes de los estudios que evalúan las acciones relacionadas con el uso terapéutico propuesto, las posibles repercusiones farmacodinámicas no deseadas de la sustancia en las funciones fisiológicas y interacciones.
4.2.2 Pharmacokinetics	<i>4.2.2.1 Analytical Methods and Validation</i> <i>4.2.2.2 Absorption</i> <i>4.2.2.3 Distribution</i> <i>4.2.2.4 Metabolism</i> <i>4.2.2.5 Excretion</i> <i>4.2.2.6 Pharmacokinetic Drug Interactions (nonclinical)</i> <i>4.2.2.7 Other Pharmacokinetic Studies</i>	Informes de los estudios del conjunto de procesos que sufre el principio activo y sus metabolitos en el organismo. Comprende el estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo (biotransformación) y la excreción de las sustancias.
4.2.3 Toxicology	<i>4.2.3.1 Single-Dose Toxicity</i> <i>4.2.3.2 Repeat-Dose Toxicity</i> <i>4.2.3.3 Genotoxicity</i> <i>4.2.3.3.1 In vitro</i> <i>4.2.3.3.2 In vivo</i> <i>4.2.3.4 Carcinogenicity</i> <i>4.2.3.4.1 Long-term studies</i> <i>4.2.3.4.2 Short- or medium-term studies</i> <i>4.2.3.4.3 Other studies</i> <i>4.2.3.5 Reproductive and Developmental Toxicity</i> <i>4.2.3.5.1 Fertility and early embryonic development</i> <i>4.2.3.5.2 Embryo-fetal development</i> <i>4.2.3.5.3 Prenatal and postnatal development, including maternal function</i> <i>4.2.3.5.4 Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated.</i> <i>4.2.3.6 Local Tolerance</i> <i>4.2.3.7 Other Toxicity Studies (if available)</i> <i>4.2.3.7.1 Antigenicity</i> <i>4.2.3.7.2 Immunotoxicity</i> <i>4.2.3.7.3 Mechanistic studies</i> <i>4.2.3.7.4 Dependence</i> <i>4.2.3.7.5 Metabolites</i> <i>4.2.3.7.6 Impurities</i> 4.2.3.7.7 Other	Informes de los estudios que evalúan las reacciones tóxicas que pueden derivarse de la administración única el principio o principios activos contenidos en el medicamento y los estudios de tolerancia.
4.3. Literature reference		Copias de las referencias bibliográficas citadas en la visión general o resumen no clínico, o en los estudios individuales.

Tabla 32: Formato y breve descripción del contenido del **Módulo 5** de Eficacia del Expediente de registro en formato CTD

Apartados	Subapartados	Resumen del contenido
5.1. Table of contents of Module 5		Índice de la documentación presentada en el módulo 4
5.2. Tabular listing of all clinical studies		Listado tabulado de los estudios clínicos
5.3. Clinical Study Reports		
5.3.1 Reports of Biopharmaceutic Studies	<i>5.3.1.1 Bioavailability (BA) Study Reports</i> <i>5.3.1.2 Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports</i> <i>5.3.1.3 In vitro-In vivo Correlation Study Reports</i> <i>5.3.1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies</i>	Informes de los estudios de biodisponibilidad, que evalúan la velocidad y el grado de liberación del principio activo a partir del medicamento.
5.3.2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials	<i>5.3.2.1 Plasma Protein Binding Study Reports</i> <i>5.3.2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies</i> <i>5.3.2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials</i>	Informes de los estudios que utilizan biomateriales humanos, es decir, proteínas, células, tejidos y materiales relacionados de origen humano, para evaluar las propiedades farmacocinéticas de los fármacos.
5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies	<i>5.3.3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports</i> <i>5.3.3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports</i> <i>5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports</i> <i>5.3.3.4 Extrinsic Factor PK Study Reports</i> <i>5.3.3.5 Population PK Study Reports</i>	Informes de los estudios de evaluación de la farmacocinética del medicamento en sujetos sanos y/o pacientes, necesarios para el diseño de las estrategias de dosis, para anticipar los efectos del uso concomitante de fármacos y para interpretar las diferencias farmacodinámicas observadas.
5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies	<i>5.3.4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports</i> <i>5.3.4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports</i>	Informes de los estudios llevados a cabo con el objetivo primario de determinar los efectos farmacodinámicos de un medicamento en humanos.
5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies	<i>5.3.5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication</i> <i>5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies</i> <i>5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More Than One Study</i> <i>5.3.5.4 Other Clinical Study Reports</i>	Informes de los estudios de eficacia y seguridad realizados con el medicamento, llevados a cabo por el promotor o no, incluyendo todos los estudios completados y en curso, en las indicaciones propuestas y no propuestas.
5.3.6 Reports of Post-Marketing Experience		Solo aplicable a medicamentos comercializados y se deben incluir los informes que resuman la experiencia de comercialización (incluyendo todas las observaciones de seguridad significativas).
5.3.7 Case Report Forms and Individual Patient Listings		En Estados Unidos se exige incluir los formularios de los informes de los casos. En Japón se exige incluir los listados individuales de pacientes. En Europa se debería indicar "No aplicable" por no requerirse la presentación de esta información.
5.4. Literature reference		Copias de las referencias bibliográficas citadas en la visión general o resumen clínico, o en los estudios clínicos.

4.2. El CTD de los medicamentos genéricos en Europa

4.2.1. Regulación del CTD de los medicamentos genéricos

La Directiva 2003/63/CE¹⁴ es la normativa que modificó la Directiva 2001/83/CE¹² para introducir el CTD establecido en el marco de la ICH en Europa. En concreto, en su Capítulo I: Autorización de comercialización, artículo 8.3 establece que:

Art. 8.3
La solicitud irá acompañada de los siguientes datos y documentos presentados con arreglo al Anexo I

El Anexo I sobre “Normas y protocolos analíticos, toxicológicos farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos” fue revisado para sustituir el anterior formato de presentación de los expedientes de registro formados por cuatro partes por el formato CTD con 5 módulos.

La misma Directiva establecía en su artículo 2 que los Estados miembros debían adoptar las disposiciones necesarias para cumplirla a partir del 1 de julio de 2003 y como máximo el 31 de octubre de 2003. Por tanto, actualmente en todos los Estados Miembros de Europa se presenta el expediente de registro en formato CTD. Por ejemplo en España, la Directiva fue transpuesta a través de la Orden SCO/3461/2003⁶⁵.

Asimismo, en Julio de 2003 se modificó el “*Volume 2B - Presentation and content of the dossier*”²⁶ para adaptar los datos y la documentación de los expedientes de registro al Documento técnico común (CTD). Esta publicación incluye además el formato y contenido del Módulo 1 específico en Europa, las recomendaciones de presentación del expediente para los diferentes tipos de solicitud, entre las que cabe destacar las solicitudes de medicamentos genéricos y una referencia a cada una de las recomendaciones de la ICH y de la EMA que aplican para completar la información de cada apartado del CTD. Posteriormente, se publicó un documento de preguntas y respuestas al Volumen 2B⁶⁶ que también aclara algunos aspectos sobre el formato de presentación de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos.

Tanto la “Introducción y principios generales” del Anexo I de la Directiva 2003/63/CE como el Volumen 2 B establecen que el nuevo formato CTD es de aplicación universal, es decir:

- ✓ A todas las solicitudes con independencia del tipo de procedimiento (nacional, reconocimiento mutuo y centralizado)
- ✓ A las solicitudes de todos los tipos de medicamentos (nuevas entidades químicas, radiofármacos, plantas medicinales, etc)
- ✓ Tanto a las **solicitudes completas como a las solicitudes abreviadas** (entre ellas, las solicitudes de medicamentos genéricos)

El CTD es un formato de registro aplicable a las solicitudes de medicamentos genéricos. Sin embargo, los medicamentos genéricos presentan características específicas que hacen necesaria la adaptación del formato CTD con 5 módulos a una presentación abreviada. Estas adaptaciones del formato CTD para la presentación de los expediente de registro de los medicamentos genéricos se describen en el apartado 2 b) de la Parte II "Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos" del Anexo I de la Directiva 2003/63/CE y también en el Volumen 2 B de las Normas sobre medicamentos de uso humano de la Unión Europea, sobre presentación y formato del expediente de registro.

4.2.2. El CTD de los medicamentos genéricos

Las solicitudes de medicamentos genéricos constan de un expediente de registro abreviado formado por:

- ✓ **Módulo 1 Información administrativa e información de prescripción**
- ✓ **Módulo 2 Resúmenes del Common Technical Document**
- ✓ **Módulo 3 Calidad**
- ✓ **Módulo 5 Bioequivalencia**

El expediente de registro CTD de los medicamentos genéricos en Europa no contiene Módulo 4.

4.2.2.1. Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción

El **contenido del Módulo 1 específico para Europa** se encuentra descrito en la Parte I del Anexo I de la Directiva 2003/63¹⁴ y en el "*Volume 2B - Presentation and content of the dossier*"²⁶ de la Comisión Europea.

La estructura del Módulo 1 en apartados y subapartados se adjunta en la **Tabla 33**. Los expedientes de registro de los medicamentos genéricos deben contener **todos** los apartados del Módulo 1. Algunos de estos apartados plantean particularidades con respecto a los medicamentos genéricos:

- ✓ **1.2 Formulario de solicitud**
- ✓ **1.3 Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto**
- ✓ **1.5 Requisitos especiales para los distintos tipos de solicitudes**
- ✓ **1.6 Evaluación del riesgo para el medio ambiente**
- ✓ **1.8 Información relativa a la farmacovigilancia**
- ✓ **1.10 Información relativa a pediátricos**
- ✓ **Datos adicionales**

Tabla 33: Contenido del **Módulo 1** de Información administrativa de registro en formato CTD para Europa.

Apartados	Sub-apartados	Breve descripción contenido
Cover Letter		Carta de solicitud de la autorización de comercialización
Comprehensive table of content		Índice exhaustivo de la documentación científica presentada en los módulos 1 a 5.
1.2 Application Form		Formulario de solicitud de la autorización de comercialización establecido para Europa.
1.3 Product Information	<i>1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet</i> <i>1.3.2 Mock-up / 1.3.3 Specimen</i> <i>1.3.4 Consultation with Target Patient Groups</i> <i>1.3.5 Product Information already approved in the MS</i> <i>1.3.6 Braille</i>	Propuestas de ficha técnica, prospecto, etiquetado, maquetas, muestras del medicamento,
1.4 Information about the Experts	<i>1.4.1 Quality / 1.4.2 Non-clinical /1.4.3 Clinical</i>	Información sobre la cualificación de los expertos que firman los informes del Módulo 2.
1.5 Specific Requirements for different types of applications	<i>1.5.1 Information for bibliographical applications</i> <i>1.5.2 Information for Generic, "Hybrid" or Bio-similar Applications</i> <i>1.5.3 (Extended) Data/Market Exclusivity</i> <i>1.5.4 Exceptional Circumstances</i> <i>1.5.5 Conditional Marketing Authorisation</i>	Requisitos específicos para las solicitudes bibliográficas, híbridas, de medicamentos genéricos, biosimilares y otras circunstancias especiales para las que se solicita la autorización del medicamento.
1.6 Environmental risk assessment	<i>1.6.1 Non-GMO</i> <i>1.6.2 GMO</i>	Evaluación del riesgo del medicamento para el medioambiente
1.7 Information relating to Orphan Market Exclusivity	<i>1.7.1 Similarity</i> <i>1.7.2 Market Exclusivity</i>	Justificación para los medicamentos que solicitan una indicación ya autorizada para un medicamento huérfano cuyo periodo de exclusividad está en vigor.
1.8 Information relating to Pharmacovigilance	<i>1.8.1 Pharmacovigilance System</i> <i>1.8.2 Risk-management System</i>	Descripción del sistema de farmacovigilancia y del sistema de gestión de riesgos.
1.9 Information relating to Clinical Trials		Información relativa al cumplimiento de los requisitos éticos para los estudios realizados fuera de la Unión Europea.
1.10 Information relating to Paediatrics		Resultados de los estudios en población pediátrica
Responses to Questions		Respuestas a deficiencias planteadas por las autoridades reguladoras durante la evaluación del expediente de registro.
Additional Data		Los medicamentos genéricos deben presentar una revisión de las secciones relevantes de la ficha técnica, prospecto y etiquetado del medicamento de referencia en los Estados miembros donde se presenta la solicitud

Módulo 1. 1.2 Formulario de solicitud

El formulario de solicitud se encuentra publicado en la página web de la Comisión Europea⁶⁷ y es común para cualquier tipo de medicamento.

En el apartado 1.4 del formulario de solicitud se debe indicar la base legal de la solicitud de autorización de comercialización, que en el caso de los medicamentos genéricos es el artículo 10(1) de la Directiva 2001/83, que corresponde al apartado 1.4.2 del formulario de solicitud. Dentro del apartado 1.4.2 del formulario se solicita además la siguiente información acerca de su medicamento de referencia.

- ✓ Medicamento que está o ha sido autorizado de acuerdo a las provisiones en vigor de la Unión Europea desde hace no menos de 6/10 (según Directiva 2001/83 y Reglamento 2309/93) o 8 años (según Directiva 2004/27 y Reglamento 726/2004) en Europa.
Corresponde al primer medicamento de referencia que se autorizó en algún Estado miembro o en la Unión Europea (según el concepto de autorización global de comercialización) y que debe respetar el periodo de exclusividad de datos.
- ✓ Medicamento autorizado en la Unión Europea/Estado miembro dónde se presenta la solicitud o medicamento de referencia europeo.
Corresponde medicamento de referencia autorizado en el Estado miembro dónde se presenta la solicitud o en caso de no estar autorizado, corresponde al medicamento de referencia Europeo.
- ✓ Medicamento que está o ha sido autorizado de acuerdo a las provisiones en vigor de la Unión Europea y con el que la bioequivalencia se ha demostrado con estudios adecuado de biodisponibilidad.
Corresponde al medicamento de referencia con el que se han realizado los estudios de biodisponibilidad adecuados para demostrar bioequivalencia.

Módulo 1. 1.3 Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

Con respecto al formato y contenido de la ficha técnica, etiquetado y prospecto, el "*Volume 2B - Presentation and content of the dossier*"²⁶, no indica ningún requisito diferente para los medicamentos genéricos. En el subapartado "*1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet*" dentro del apartado "*1.3 Product Information*" se debe presentar una propuesta de cada uno de los 3 documentos.

Sin embargo, hay algunos aspectos a destacar específicos de las solicitudes de medicamentos genéricos que si pueden afectar a este apartado 1.3.1. del expediente de registro.

- ✓ La armonización de fichas técnicas de los medicamentos innovadores de referencia en los distintos Estado miembros de la Unión Europea.
- ✓ Las indicaciones y formas farmacéuticas protegidas por patente de los de los medicamentos de referencia en el momento de presentar la solicitud del medicamento genérico.

La **armonización de fichas técnicas de los medicamentos de referencia** es un aspecto muy importante para la industria de los medicamentos genéricos en Europa que afecta a los procedimientos de registro europeos que incluyen varios Estados miembros. Es un hecho muy común que las fichas técnicas de los medicamentos de referencia no estén armonizadas en los diferentes Estados miembros de Europa, incluso en ocasiones en cuanto a indicaciones.

Las diferencias entre las fichas técnicas, prospectos y etiquetado autorizadas en los distintos Estados Miembros con respecto a un mismo medicamento de referencia no deben suponer un inconveniente para la presentación de una solicitud de un medicamento genérico en varios Estados Miembros siempre que estas diferencias no tengan implicaciones terapéuticas (diferencias en eficacia y seguridad).

En este sentido, cabe destacar que artículo 30.2 de la Directiva 2001/83/CE establece la creación de un plan de armonización progresivo de resúmenes de las características del producto para los medicamentos autorizados desde hace más de 10 años, es decir, creando así un marco legal para la armonización de fichas técnicas, y por extensión, prospecto y etiquetado:

Artículo 30

2. A fin de fomentar la armonización de los medicamentos autorizados en la Comunidad, los Estados miembros transmitirán cada año al grupo de coordinación una lista de los medicamentos para los cuales deberán elaborarse resúmenes armonizados de las características del producto.

El grupo de coordinación establecerá una lista teniendo en cuenta las propuestas presentadas por todos los Estados miembros y la transmitirá a la Comisión.

La Comisión o un Estado miembro, de acuerdo con la Agencia y teniendo en cuenta los puntos de vista de las partes interesadas, podrá someter estos medicamentos al Comité con arreglo al apartado 1

En cumplimiento de este artículo, hay publicada en la página web del Grupo de coordinación (CMDh) formado por representantes de la agencias reguladoras de la Unión Europea, una lista de las fichas técnicas que ya han sido armonizadas⁶⁸ y el texto armonizado para estos medicamentos es publicado en la página web de la EMA⁶⁹. En la guía del CMDh "*Recommendations on implementation of Article 30 Decisions cf. Directive 2001/83/EC, as amended for Generic/Hybrid/Biosimilar Medicinal Products approved through MRP/DCP*"⁷⁰ se recomienda que los medicamentos genéricos se adapten a los textos armonizados.

Esta medida es importante para que los medicamentos genéricos no encuentren un obstáculo en los procedimientos europeos, pero no soluciona la situación porque la medida no es obligatoria para todos los medicamentos, sino que depende de la iniciativa de las agencias nacionales.

A este mismo respecto y en el caso de diferencias en las indicaciones, la guía del CMD(h) "*CMD(h) Position paper on processing of generic applications when the generic has more indications or fewer indications than the reference product in the CMS*"⁷¹ establece que:

- ✓ Cuando el Estado Miembro Concernido en el que se presenta la solicitud del medicamento genérico hubiera evaluado previamente los datos para la indicación y la rechazo o cuando el solicitante del medicamento de referencia retiró la indicación, puede decidir que existe un riesgo potencial para la salud, o puede considerar que existe mayor experiencia o nuevos datos que permiten autorizar dicha indicación.
- ✓ Cuando el Estado Miembro Concernido no dispone de datos para la indicación, debe ser el Estado Miembro de referencia quien debe proporcionar mayor información. En el Informe de Evaluación del Estado Miembro de referencia deben haber evidencias que soporten la indicación que no está en otros Estado Miembros

En materia de ficha técnica, es importante analizar como se ve ésta afectada cuando la ficha técnica del medicamento de referencia presenta **indicaciones o formas farmacéuticas que están aún protegidas por patente**. En este sentido, el artículo 11.2. de la Directiva 2001/83 establece:

Artículo 11

2. para autorizaciones conforme al artículo 10, no es necesario que se incluyan aquellas partes del resumen de las características 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 fue comercializado.

Los medicamentos genéricos no es necesario que incluyan aquellas partes del resumen de las características del medicamento de referencia que se refieren a indicaciones o formas farmacéuticas que estén aun patentadas en el momento en que el medicamento genérico se comercialice.

El documento de preguntas y respuestas sobre solicitudes de medicamentos genéricos, "*CMDh Questions & answers generic applications*"⁴⁸, trata esta misma cuestión. Los medicamentos genéricos pueden ser autorizados en base al artículo 11.2 de la Directiva 2001/83/CE, aunque parte de la ficha técnica del medicamento de referencia esté protegida por una patente. Estos medicamentos se autorizarán excluyendo de la ficha técnica, prospecto y etiquetado aquellas partes de información que se refieran a indicación o formas farmacéuticas aún protegidas por una patente.

Otros aspectos como posología, contraindicaciones o advertencias que también estén ligados con una indicación patentada deben justificarse y discutirse con la autoridad sanitaria del Estado miembro que concierna, debido a que este aspecto no está contemplado en la normativa.

De hecho, las autoridades sanitarias pueden autorizar ficha técnica, prospecto y etiquetado incluyendo todas las indicaciones o formas farmacéuticas patentadas, y es un tema del solicitante el informar a las autoridades sobre las modificaciones que van a sufrir estos textos por motivo del vencimiento de las patentes de sus medicamentos innovadores.

En este mismo documento se plantea otra cuestión importante para los pacientes, quienes en los casos de indicaciones patentadas pueden encontrar prospectos diferentes para el medicamento de referencia y el medicamento genérico. En este sentido, el CMD(h) destaca que es competencia de las autoridades nacionales, la opción de incluir algún texto para indicar al paciente que el medicamento genérico tiene menos indicaciones o formas farmacéuticas que su innovador y propone un texto estándar que puede ser adoptado por los Estados miembros:

“(Active substance) which is contained in (product) (may also be/is also) authorised to treat other conditions which are not mentioned in this leaflet. Ask your doctor or pharmacist if you have further questions.”*
** (as appropriate for the national market)*

Esta medida es importante para que los medicamentos genéricos para evitar que algunos Estados Miembros decidieran no autorizar el medicamento genérico por diferir su ficha técnica de la ficha técnica del medicamento de referencia, aunque solo sea en la indicación patentada.

Con respecto apartado “1.3.4 Consultation with Target Patient Groups”, los artículos 59.3 y 61.1 de la Directiva 2001/83, establecen:

Artículo 59
3. El prospecto deberá reflejar los resultados de las consultas con grupos diana de pacientes para garantizar su legibilidad, claridad y facilidad de utilización.

Artículo 61
1. Al solicitar la autorización para la comercialización, se presentará a las autoridades competentes en materia de autorización de comercialización una o varias maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario, así como el proyecto de prospecto. Por otra parte se proporcionarán a la autoridad competente los resultados de las evaluaciones realizadas en cooperación con grupos diana de pacientes.

El “Volume 2B - Presentation and content of the dossier”²⁶ indica que toda nueva solicitud de autorización de comercialización debe presentar los resultados de ésta consulta pero que también es aceptable una justificación indicando el motivo de su no presentación. Por tanto todos los prospectos deberán someterse a una evaluación excepto si se demuestra que el prospecto que se presenta es igual a otro que ya ha sido evaluado previamente.

Debido a que los medicamentos genéricos presentan el mismo o similar prospecto que el medicamento de referencia son posible dos aproximaciones en el expediente de registro:

- ✓ Presentar los resultados de las evaluaciones con los grupos de pacientes o de usuarios con el prospecto propuesto del medicamento genérico.
- ✓ Justificar la ausencia en la presentación de dicha evaluación.

El documento de preguntas y respuestas sobre información de los medicamentos, "*CMDh Questions & answers product information /information on medicinal products*"⁷², trata el hecho relativo a que se puede justificar el cumplimiento con el artículo 59.3 haciendo referencia a los resultados de la consulta realizada con grupos de pacientes y usuarios con el prospecto de otro medicamento (el del medicamento de referencia) en base a los informes de evaluación publicados por las agencias sanitarias de los Estados miembros, si en éstos existe referencia a que el prospecto del medicamento ha superado de forma satisfactoria la evaluación de la consulta con pacientes. Para ello, ambos prospectos deben ser similares en contenido y deben tener en consideración otros aspectos como el diseño y la distribución del texto. El solicitante del medicamento genérico debe presentar una justificación adecuada indicando similitudes y diferencias tanto en contenido como en diseños entre ambos prospectos, y concluir que los resultados del prospecto del medicamento de referencia son extrapolables al del medicamento genérico. En estos casos, el expediente de registro debe aportar en el apartado 1.3.4 la siguiente información:

- ✓ Una justificación incluyendo el nombre y número de procedimiento del medicamento que ha pasado satisfactoriamente la evaluación del prospecto.
- ✓ Evidencia del punto anterior, adjuntando copia del informe de evaluación publicado por la agencia sanitaria correspondiente.
- ✓ Demostración de que el prospecto es igual en contenido, mediante una comparativa entre ambos.
- ✓ Un informe puente en referencia al diseño y la distribución del prospecto.

Módulo 1. 1.5 Requisitos especiales para los distintos tipos de solicitudes

Dentro del apartado "*1.5 Specific Requirements for different types of applications*", el subapartado apartado "*1.5.2 Information for Generic, "Hybrid" or Bio-similar Applications*" está referido a información a proporcionar de forma específica en el caso de expediente de registro de medicamentos genéricos, medicamentos híbridos o medicamentos biosimilares.

El expediente de registro de los medicamentos genéricos debe contener en este subapartado un documento conciso de aproximadamente cinco páginas, resumiendo los motivos y las evidencias utilizadas para demostrar que el medicamento para el que se solicita la autorización de comercialización cumple con la base legal del artículo 10.1 de la Directiva 2001/83/CE de los medicamentos genéricos.

El resumen debe incluir detalles sobre el medicamento, su composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, su forma farmacéutica, y el perfil de seguridad y eficacia de su principio activo en comparación con el principio activo del medicamento de referencia, así como detalles relacionados con la biodisponibilidad y bioequivalencia del medicamento.

Módulo 1. 1.6 Evaluación del riesgo para el medio ambiente

En el apartado "*1.6 Environmental risk assessment*", todos los medicamentos deben incluir una evaluación general de los posibles riesgos para el medio ambiente debido a la utilización y/o eliminación del medicamento y se formularán las propuestas de disposiciones relativas al etiquetado que procedan. Esta evaluación se realiza mediante la preparación del informe "*Environmental risk assessment report*" (ERA) descrito en la guía "*Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*"⁷³ que describe como evaluar el riesgo de un medicamento para el medio ambiente e incluye consideraciones para potenciales precauciones y medidas de seguridad a tomar, y recomendaciones sobre la elaboración del informe.

Para los medicamentos genéricos, dicha guía indica aquellos casos en los que es posible justificar la no presentación del ERA, y uno de estos casos es el de los medicamentos genéricos en los que el experto puede justificar que la comercialización del medicamento no representa un aumento significativo de la exposición del medio ambiente al principio activo del medicamento.

Módulo 1. 1.8 Información relativa a la farmacovigilancia

En los apartados "*1.8.1 Pharmacovigilance System*" y "*1.8.2 Risk-management System*" se debe incluir un resumen del sistema de farmacovigilancia y el sistema de gestión de riesgos que el solicitante vaya a crear para el medicamento propuesto (EU Risk Management Plan (EU-RMP), respectivamente.

El "*Volume 2B - Presentation and content of the dossier*"²⁶ indica que los medicamentos genéricos deben presentar este EU-RMP, pero es un documento abreviado basado solo en el resumen de las características del producto y medicamentos parecidos, excepto si su medicamento de referencia ha identificado una advertencia de seguridad que requiera llevar a cabo actividades adicionales para minimizar un determinado riesgo.

Módulo 1. 1.10 Información relativa a pediátricos

En el apartado "*1.10 Information relating to Paediatrics*" se deben aportar los resultados de los estudios en la población pediátrica de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado o bien una prueba de que se dispone de una justificación de exención o un aplazamiento para realizarlos.

No obstante, según se establece en el artículo 9 del Reglamento 1901/2006⁷⁴, los medicamentos genéricos están exentos de este requisito:

Artículo 9

Los artículos 7 y 8 no se aplicarán a los medicamentos autorizados en virtud de los artículos 10, 10 bis, 13 a 16 ó 16 bis a 16 decies de la Directiva 2001/83/CE

Módulo 1. Datos adicionales

En el apartado de "*Additional Data*", los expedientes de registro de los medicamentos genéricos deben presentar una revisión de las secciones relevantes de la ficha técnica, prospecto y etiquetado del medicamento de referencia en los distintos Estados miembros dónde se presenta la solicitud para ver si hay armonización entre ellos. En concreto, se debe presentar una revisión de las siguientes secciones: indicaciones, posología, contraindicaciones y advertencias especiales, y precauciones de uso.

4.2.2.2. Módulo 2: Resúmenes del CTD

La estructura del Módulo 2 en apartados y subapartados se adjunta en la **Tabla 28**. Los expedientes de registro de los medicamentos genéricos contienen un Módulo 2 abreviado formado por **algunos** apartados:

- ✓ **2.1. Índice general CTD (Módulo 2 – 5)**
- ✓ **2.2. Introducción**
- ✓ **2.3. Resumen general de calidad**
- ✓ **2.4. Visión general de la parte no clínica**
- ✓ **2.5. Visión general de la parte clínica**
- ✓ **2.6. Resumen preclínico, *opcional***
- ✓ **2.7. Resumen clínico, *opcional***

El documento de preguntas y respuestas del Volumen 2B⁶⁶ en su pregunta 8 indica que los apartados **2.6. Resumen no clínico** y **2.7. Resumen clínico** se pueden aportar de forma opcional y sólo son obligatorios si se aportan estudios nuevos en la documentación diferentes del estudio de bioequivalencia. El resumen del estudio de bioequivalencia se puede incluir en el apartado **2.5. Revisión clínica**.

Algunos de estos apartados plantean particularidades con respecto a los medicamentos genéricos.

Módulo 2. 2.4. Visión general de la parte no clínica / 2.5. Visión general de la parte clínica / 2.6. Resumen preclínico / 2.7. Resumen clínico

La visión general de la parte no clínica (2.4 *Non-clinical Overview*) y clínica (2.5 *Clinical Overview*) y los resúmenes no clínico (2.6 *Non-clinical Summary*) y clínico (2.7 *Clinical Summary*) (en el caso en que se aporten) de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos deben centrarse en los siguientes aspectos:

- ✓ Los motivos que justifican que el medicamento pueda considerarse un medicamento genérico.
- ✓ Un resumen de las impurezas presentes en los lotes del principio activo y los lotes de producto terminado (y, cuando proceda, los productos de degradación que se forman durante el almacenamiento del medicamento) con una evaluación de dichas impurezas.
- ✓ Una evaluación de los estudios de bioequivalencia o una justificación de la no necesidad de realizarlos.
- ✓ Una actualización de la bibliografía publicada sobre el medicamento.
- ✓ Cada afirmación que figure en la ficha técnica del medicamento no conocida o deducida a partir de las propiedades del medicamento y/o su grupo terapéutico deberá discutirse en los resúmenes y visiones generales de las partes no clínicas y clínicas, y justificarse mediante la bibliografía publicada o estudios complementarios.
- ✓ si procede, se deben aportar datos adicionales para probar la equivalencia de las propiedades de seguridad y eficacia de las diferentes sales, ésteres o derivados con respecto al principio activo del medicamento de referencia.

Aún así, aunque no sea necesario aportar el apartado **2.7. Resumen clínico**, la EMA con la guía "*Appendix IV of the guideline on the investigation on bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Presentation of biopharmaceutical and bioanalytical data in module 2.7.1*"⁷⁵ proporciona modelos de tablas para ayudar a la preparación del apartado **2.7.1 Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados** en el caso concreto de los medicamentos genéricos. Por tanto, según la EMA, el resumen del estudio de bioequivalencia se debe proporcionar en el apartado 2.7.1.

Las tablas se deben completar con los datos de los lotes utilizados en el estudio de bioequivalencia. En la **Tabla 34** se adjuntan el tipo de tablas para los que la guía proporciona un modelo. Las tablas se clasifican en cuatro apartados principales:

- ✓ Tablas referidas a los datos para demostrar la bioexención para las dosis diferentes a la dosis con la que se ha realizado el estudio de bioequivalencia.
- ✓ Tablas referidas a la información del estudio de bioequivalencia realizado.
- ✓ Tablas con el resumen de los resultados del estudio de bioequivalencia.
- ✓ Tablas con los datos del método bioanalítico utilizado.

En los casos en los que no se presente un estudio de bioequivalencia en el expediente de registro, y se aporte un estudio de bioexención con datos de disolución "*in vitro*", dicho estudio se proporcionará en el Módulo 5.3.1. y el resumen de estos datos en el apartado 2.7.1 del Módulo 2 junto con las referencias bibliográficas necesarias para justificar dicha bioexención.

Tabla 34: Tablas modelo a cumplimentar en el apartados 2.7.1. del **Módulo 2** del CTD.

1. BIOWAIVER REQUEST for DIFFERENT STRENGTHS	
Tabla 1.1	<i>Qualitative and quantitative composition of the Test product.</i>
Tabla 1.2	<i>In vitro dissolution data for biowaiver request.</i>
2. BIOEQUIVALENCE TRIAL INFORMATION	
Tabla 2.1	<i>Test and reference product information</i>
Tabla 2.2	<i>Study Site(s) of <Study ID></i>
Tabla 2.3	<i>Study description of <Study ID></i>
3. RESULTS	
Tabla 3.1	<i>Pharmacokinetic data for <analyte> in <Study ID></i>
Tabla 3.2	<i>Additional pharmacokinetic data for <analyte> in <Study ID></i>
Tabla 3.3	<i>Bioequivalence evaluation of <analyte> in <Study ID></i>
4. BIOANALYTICS	
Tabla 4.1	<i>Bioanalytical method validation</i>
Tabla 4.2	<i>Storage period of study samples</i>
Tabla 4.3	<i>Sample analysis of <Study ID></i>

4.2.2.3. Módulo 3: Calidad

La estructura del Módulo 3 en apartados y subapartados se adjunta en la **Tabla 29** y **Tabla 30**. Los expedientes de registro de los medicamentos genéricos contienen un Módulo 3 completo. Ninguno de estos apartados plantea particularidades con respecto a los medicamentos genéricos.

El Módulo 3 contiene en su apartado 3.2.R información regional específica de cada una de las tres regiones ICH. El **contenido del apartado 3.2.R específico para Europa** se encuentra descrito en el "*Volume 2B - Presentation and content of the dossier*"²⁶. El Módulo 3.2.R está estructurado en 4 apartados principales, y ninguno de ellos es específico para medicamentos genéricos:

- ✓ **3.2.R.1 Esquema del proceso de validación del medicamento**
- ✓ **3.2.R.2 Dispositivo de administración**
- ✓ **3.2.R.3 Certificado de adecuabilidad a la farmacopea europea**
- ✓ **3.2.R.4 Medicamentos que contienen o utilizan en su proceso de fabricación materiales de origen animal o humano.**

4.2.2.4 Módulo 5: Bioequivalencia

La estructura del Módulo 5 en apartados y subapartados se adjunta en la **Tabla 32**. Los expedientes de registro de los medicamentos genéricos contienen un Módulo 5 abreviado formado por **algunos** apartados:

5.2. Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos

5.3. Informes de los estudios clínicos

5.3.1 Informes de estudios biofarmacéuticos

- ✓ 5.3.1.2. Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia
- ✓ 5.3.1.3. Informes de estudios de correlación *in vitro* — *in vivo*
- ✓ 5.3.1.4. Informes de métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos

5.4. Referencias bibliográficas

Módulo 5: 5.2. Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos

El apartado "5.2. *Tabular listing of all clinical studies*" contiene un listado tabulador de los estudios de bioequivalencia presentados en el módulo.

Módulo 5. 5.3. Informes de los estudios clínicos

El subapartado "5.3. *Clinical Study Reports*" contiene el apartado "5.3.1. *Reports of Biopharmaceutic Studies*" que debe incluir los estudios que comparan la velocidad y el grado de liberación del principio activo a partir de medicamentos similares:

- ✓ Estudios que comparan la formulación utilizada en los ensayos clínicos y la formulación que se comercializará.
- ✓ Estudios que comparan la formulación utilizada en los ensayos clínicos y la formulación utilizada en los estudios de estabilidad.
- ✓ *Estudios que comparan medicamentos similares de fabricantes diferentes.*

El apartado "5.3.1. *Reports of Biopharmaceutic Studies*" consta de los siguientes apartados:

5.3.1.2. Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia

El subapartado "5.3.1.2 *Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports*" es el segundo de los 4 subapartados que constituyen el apartado 5.3.1 (*5.3.1 Reports of Biopharmaceutic Studies*) del Módulo 5. El documento de preguntas y respuestas del Volumen 2B⁶⁶ en su pregunta 7 indica que en caso que se presenten datos de bioequivalencia en el expediente de registro, éstos deben presentar como un apartado único en el subapartado "5.3.1.2 *Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports*".

5.3.1.4. Informes de métodos bioanalíticos y analíticos

El subapartado "5.3.1.4 *Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies*" debe incluir los métodos bioanalíticos y/o analíticos utilizados en el estudio de bioequivalencia, así como su validación. En el estudio de bioequivalencia del subapartado 5.3.1.2. se incluirá referencia cruzada a esta sección.

4.3. El CTD de los medicamentos genéricos en Estados Unidos

4.3.1. Regulación del CTD de los medicamentos genéricos

La introducción del CTD establecido en el marco de la ICH no supuso una modificación en la normativa de Estados Unidos. Los requerimientos sobre el contenido y formato del expediente de registro de los medicamentos genéricos están regulados en la sección 314.94 "*Content and format of an abbreviated application*" del CFR. Esta sección consta de una lista exhaustiva de la documentación que debe acompañar a una solicitud de registro de un medicamento genérico pero sin mención al formato de presentación. Por este motivo, la introducción del formato CTD no modificó dicha normativa.

El CTD se introduce en agosto de 2001 a través de la modificación de las dos guías existentes sobre el formato de presentación de los expedientes de registro. En concreto, la "*Guideline on Formatting, Assembling, and Submitting of New Drug and Antibiotic Applications*"⁷⁶ de Febrero 1997 y la "*Guideline for Industry: Organization of and ANDA*"⁷⁷ de febrero de 1998 fueron revisadas y sustituidas por una única guía para sustituir el anterior formato de presentación de los expedientes de registro por el formato CTD con 5 módulos.

La nueva guía de agosto de 2001, "*Guidance for Industry: Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format – General Considerations*"⁷⁸ que aun se encuentra en *borrador*, es una guía única y común para todos los tipos de solicitud. Esta guía incluye el formato y contenido del Módulo 1 específico en Estados Unidos, el ámbito de aplicación del formato CTD, y las recomendaciones de presentación del expediente para los diferentes tipos de solicitud, entre las que cabe destacar las solicitudes de medicamentos genéricos. En concreto, el formato de presentación de los expedientes de registro de medicamentos genéricos se encuentra descrito en el Anexo B de la guía. La guía establece que se pueden presentar las solicitudes en formato CTD para nuevos medicamentos, medicamentos genéricos y medicamentos biotecnológicos, pero no de forma obligatoria. La FDA recomienda que a partir del 2003 los solicitantes de forma regular presenten sus solicitudes en formato CTD.

Posteriormente, en junio de 2014 se publicó una guía específica para la preparación de los CTD de los medicamentos genéricos: "*Guidance for Industry ANDA Submissions — Content and Format of Abbreviated New Drug Applications*"⁷⁹. Esta guía incluye el formato y contenido del Módulo 1 para los medicamentos genéricos en Estados Unidos y una referencia a cada una de las recomendaciones de la ICH y de la FDA que aplican para completar la información de cada apartado del CTD.

El "*ANDA Checklist for Completeness and Acceptability*"⁸⁰ es una publicación de la *Office of Generic Drugs* de la FDA que se revisa de forma cuatrimestral y contiene una lista exhaustiva de documentación a aportar específicamente para los expedientes de registro en formato CTD de los medicamentos genéricos. El objetivo de esta publicación es mejorar el proceso de preparación por parte de la industria y revisión por parte de la FDA de las solicitudes de registro de los medicamentos genéricos.

4.3.2. El CTD de los medicamentos genéricos

Las solicitudes de medicamentos genéricos constan de un expediente de registro abreviado formado por:

- ✓ **Módulo 1 Información administrativa e información de prescripción**
- ✓ **Módulo 2 Resúmenes del Common Technical Document**
- ✓ **Módulo 3 Calidad**
- ✓ **Módulo 5 Bioequivalencia**

El expediente de registro CTD de los medicamentos genéricos en Estados Unidos no contiene Módulo 4.

4.3.2.1. Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción

El **contenido del Módulo 1 específico para Estados Unidos** se encuentra descrito en la "*Guidance for Industry: Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format – General Considerations*"⁷⁸ y la "*Guidance for Industry ANDA Submissions – Content and Format of Abbreviated New Drug Applications*"⁷⁹

Los expedientes de registro de los medicamentos genéricos deben contener **algunos** los apartados del Módulo 1. La estructura del Módulo 1 en apartados y subapartados de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos se adjunta en la **Tabla 35**. Algunos de estos apartados plantean particularidades con respecto a los medicamentos genéricos:

- ✓ **1.1. Formularios**
 - 1.1.1 Formulario de solicitud
 - 1.1.2 GDUFA user fee cover sheet
- ✓ **1.3 Información administrativa**
 - 1.3.5 Información y certificación sobre patentes
- ✓ **1.12 Otra correspondencia**
 - 1.12.11 Declaración de las bases para la presentación de un ANDA
 - 1.12.12 Comparativa entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia
 - 1.12.15 Petición de exención de realización de un estudio *in vivo* de biodisponibilidad / bioequivalencia

- ✓ **Etiquetado**
 - 1.14.1 Etiquetado propuesto del medicamento genérico**
 - 1.14.3 Etiquetado del medicamento de referencia**
- ✓ **1.16 Sistema de gestión de riesgos**
 - 1.16.2 Evaluación de riesgo y sistema de mitigación**

Tabla 35: Contenido del **Módulo 1** de Información administrativa de registro en formato CTD para Estados Unidos.

Apartados	Subapartados	Breve descripción contenido	
1.1 Forms	<i>1.1.1. Application form (Form 356h)</i>	Formulario de solicitud de la autorización de comercialización establecido para Europa.	
	<i>1.1.2. GDUFA user fee cover sheet (Form 3794)</i>	Comprobante del pago de la tasa GDUFA para medicamento genéricos	
1.2 Cover letter		Carta de solicitud de la autorización	
1.3 Administrative information	<i>1.3.1. Agent letter</i>	Si el solicitante no reside en Estados Unidos, una carta del agente en Estados Unidos	
	<i>1.3.2. Field copy certification</i>	Declaración de que se ha proporcionado una copia de la documentación exacta a la copia de archivo y de revisión	
	<i>1.3.3. Debarment certification</i>	Certificación firmada del solicitante de que ninguna persona "no admitida" ha trabajado en dicha solicitud.	
	<i>1.3.4. Financial certification and disclosure (Form 3454 y Form 3455)</i>	Para cada investigador de los estudios clínicos, certificado de que no existe ningún interés económico o la naturaleza de dichos intereses	
	<i>1.3.5. Patent and exclusivity</i>		
	<i>1.3.5.1. Patent information (Form 3542a y Form 3542)</i>	Información sobre patentes del medicamento innovador	
	<i>1.3.5.2. Patent certification</i>	Certificación declarando su intención con respecto a cada una de las patentes del medicamento de referencia	
	<i>1.3.5.3. Exclusivity claim</i>	Declaración de haber notificado al propietario de la patente y al titular del medicamento la certificación de párrafo IV (si aplica). El resto de solicitudes, declaración de si el medicamento debe gozar de periodo de exclusividad tras la autorización	
1.4 References	<i>1.4.1. Letter of authorization</i>	Carta del titular del DMF autorizando a su uso para la evaluación de la solicitud	
	<i>1.4.3. List of authorized persons to incorporate by reference</i>	Lista de cada persona autorizada a incorporar la referencia al DMF, identificando la información a que está autorizada	

Tabla 35: Contenido del **Módulo 1** de Información administrativa de registro en formato CTD para Estados Unidos (continuación)

Apartados	Subapartados	Breve descripción contenido
1.12 Other correspondence	<i>1.12.4. Request for comments and advice</i>	Propuesta del nombre del medicamento para su comercialización
	<i>1.12.10. Generic drug enforcement act statement</i>	Declaración de que ningún persona involucrada en la solicitud ha participado en actividades fraudulentas para obtener la autorización
	<i>1.12.11. ANDA basis for submission statement</i>	Datos del nombre del medicamento de referencia y una declaración de su periodo de exclusividad de mercado.
	<i>1.12.12. Comparison of generic drug and reference listed drug</i>	Comparativa del principio activo, vía de administración, forma farmacéutica del medicamento genérico y de referencia
	<i>1.12.14 Environmental analysis (if applicable)</i>	Análisis del impacto medioambiental por la comercialización del medicamento
	<i>1.12.15 Request for waiver of in vivo bioavailability studies</i>	En bioexención, petición de dicha exención de realizar estudios <i>in vivo</i> de bioequivalencia
1.14 Labeling	<i>1.14.1 Draft labeling</i>	
	<i>1.14.1.1 Draft carton and container labels</i>	Propuesta de cartonaje para el medicamento
	<i>1.14.1.2 Annotated draft labeling text</i>	Propuesta de etiquetado con anotaciones referidas a la información de los partes técnicas del expediente que lo soportan
	<i>1.14.1.3 Draft labeling text</i>	Propuesta de etiquetado del medicamento
	<i>1.14.3 Listed Drug Labeling</i>	
	<i>1.14.3.1 Annotated comparison with listed drug</i>	Comparativa del etiquetado autorizado para el medicamento de referencia y propuesto
	<i>1.14.3.3 Labeling text for reference listed drug</i>	Etiquetado y prospecto autorizados del medicamento de referencia
1.16 Risk management plan	<i>1.16.1 Risk Management (Non-REMS)</i>	Contiene el sistema de gestión de riesgos para medicamentos que requieren herramientas para mitigar ciertos riesgos en su utilización
	<i>1.16.2 Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)</i>	Contiene la evaluación del riesgo y la estrategia de mitigación de dicho riesgo (REMS <i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i>)

Módulo 1. 1.1. Formularios**Módulo 1. 1.1.1. Formulario de solicitud**

El formulario de solicitud ("form 356h") se encuentra publicado en la página web de FDA⁸¹ y es común para cualquier tipo de medicamento.

En el apartado "*Application Description*" del formulario de solicitud se debe indicar la base legal de la solicitud de autorización de comercialización, que en el caso de los medicamentos genéricos corresponde a la sección 314.94 del CFR. En este mismo apartado, se debe identificar el medicamento de referencia de la lista (nombre del medicamento y titular).

Módulo 1. 1.1.2. "Generic Drug User Fee Cover Sheet"

El formulario para el pago de la tasa de los medicamentos genéricos (*Generic Drug User Fee Cover Sheet or GDUFA Cover Sheet - GDUFA, "form 3794"*)⁸² se encuentra publicado en la página web de FDA.

El formulario recoge la mínima información necesaria para determinar la tasa aplicable a la solicitud y proporcionar un control a la FDA sobre el pago de dicha tasa. La evaluación de la solicitud no se inicia hasta que dicha tasa haya sido pagada y se adjunte en este apartado el comprobante del pago.

Módulo 1. 1.3. Información administrativa

Módulo 1. 1.3.5. Información y certificación sobre patentes

En el subapartado *1.3.5. "Patent and exclusivity"* se debe incluir la información sobre el estado de las patentes del medicamento de referencia y una certificación con respecto a dichas patentes. Esta información se debe incluir en los siguientes tres subapartados:

1.3.5.1. Información sobre patentes

En este subapartado se debe incluir la información sobre las patentes listadas para el medicamento de referencia en el "*Orange Book*" junto a su fecha de vencimiento (ver Capítulo 2).

1.3.5.2. Certificación sobre patentes

En este subapartado se debe incluir una certificación declarando su intención con respecto a cada una de las patentes del medicamento de referencia listadas en el apartado anterior (ver Capítulo 2):

- ✓ El medicamento de referencia no está protegido por ninguna patente (Certificación de párrafo I)
- ✓ La patente del medicamento de referencia ha vencido (Certificación de párrafo II)
- ✓ La fecha en que la patente del medicamento de referencia vence (Certificación de párrafo III)
- ✓ La patente no es válida o no será infringida por la fabricación, uso o comercialización del medicamento genérico (Certificación de párrafo IV)

1.3.5.3. Certificado de no validez o no infracción de la patente

En el caso de que el expediente de registro incluya una certificación de Párrafo IV, en este subapartado se debe incluir la declaración de que ha procedido a la notificación al propietario de la patente o a su representante y al titular del medicamento de referencia e incluir el acuse de recibo de la notificación por parte de los mismos.

El resto de solicitudes deben incluir una declaración de si el medicamento debe gozar de periodo de exclusividad después de ser autorizado.

Módulo 1. 1.12 Otra correspondencia

Módulo 1. 1.12.11 Declaración de la base para la presentación de un ANDA

En el subapartado "*1.12.11 ANDA basis for submission statement*" se debe incluir la siguiente información sobre el medicamento de referencia:

- ✓ el nombre del medicamento de referencia, incluyendo su dosis y forma farmacéutica, su número de autorización y el titular de la autorización
- ✓ una declaración de si, en base a la información publicada en el "*Orange Book*", el medicamento de referencia goza de un periodo de exclusividad de mercado.

En el caso en que el medicamento genérico en base a un segundo medicamento de referencia, se debe hacer una petición a la FDA (denominada "*Citizen Petition Procedure*") y en este subapartado debe adjuntar la autorización de dicha petición para poder presentar la solicitud en base a este segundo medicamento de referencia.

En el caso que se presente un medicamento genérico de un medicamento de referencia que no se comercializa, se debe presentar información que demuestre que el medicamento de referencia fue autorizado por su seguridad y eficacia, y todas las evidencias disponibles sobre la razón por la cual se cesó su comercialización. El medicamento genérico no será autorizado hasta que la FDA se pronuncie sobre ello.

Módulo 1. 1.12.12 Comparativa entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia

En el subapartado "*1.12.12 Comparison of generic drug and reference listed drug*" se debe presentar información que demuestre que el medicamento genérico es igual que el medicamento de referencia en relación a los siguientes aspectos:

- ✓ Principios activos
- ✓ Vía de administración
- ✓ Forma farmacéutica
- ✓ Dosis
- ✓ Indicaciones

Para ello, se debe adjuntar la siguiente información:

- ✓ Una declaración de que el **principio activo** o principios activos del medicamento genérico propuesto son los mismos que los del medicamento de referencia y una referencia al etiquetado propuesto y al etiquetado actualmente autorizado para el medicamento de referencia.
- ✓ Una declaración de que la **vía de administración, la forma farmacéutica y la dosis** del medicamento genérico propuesto son las mismas que las del medicamento de referencia y una referencia al etiquetado propuesto y al etiquetado actualmente autorizado para el medicamento de referencia.
- ✓ Una declaración de que las **indicaciones** del medicamento genérico propuestas han sido previamente autorizadas para el medicamento de referencia y una referencia al etiquetado propuesto y al etiquetado actualmente autorizado para el medicamento de referencia

Módulo 1. 1.12.14. Declaración del análisis del impacto medioambiental

En el subapartado "1.12.14 *Environmental analysis*", todos los medicamentos deben incluir una evaluación de riesgo para el medio ambiente evaluación medioambiental o la solicitud de exclusión de dicha evaluación.

Para los medicamentos genéricos, en los que el medicamento no tendrá un efecto medioambiental significativo, se permite la exclusión de presentar la evaluación medioambiental si se puede justificar que:

- ✓ no se incrementa el uso del principio activo, bien,
- ✓ se incrementa el uso del principio activo pero la concentración estimada que entrará en el medio acuático se estima en menos de 1 parte por billón, o bien,
- ✓ son principios activos que ya se encuentran en el medio ambiente y no se alterará de forma significativa las concentración de las mismas.

Módulo 1. 1.12.15. Petición de exención de realización de un estudio *in vivo* de biodisponibilidad / bioequivalencia

Los principios activos o formas farmacéuticas para los que la demostración de bioequivalencia entre medicamentos se considera evidente por sí misma ya sea por la propia forma farmacéutica (por ejemplo, soluciones) o en el caso de formas farmacéuticas sólidas orales, a través de estudios *in vitro* de disolución, deben presentar en este subapartado una justificación de dicha exención.

Módulo 1. 1.14. Etiquetado

Módulo 1. 1.14.1 Etiquetado propuesto del medicamento genérico

El subapartado "*1.14.1. Draft labeling*" incluye el texto del etiquetado propuesto del medicamento genérico (etiqueta del acondicionamiento primario y cartón exterior, y el prospecto para el paciente), y contiene a su vez tres subapartados:

1.14.1.1 Propuesta de etiqueta del acondicionamiento primario y embalaje exterior

El subapartado "*1.14.1.1 Draft carton and container labels*" incluye la propuesta de acondicionamiento primario y el embalaje exterior del medicamento genérico (para cada dosis y material propuesto). El solicitante debe asegurarse que ni el texto ni el diseño propuestos no suponen un posible error en la medicación.

1.14.1.2 Propuesta de etiquetado con comentarios

El subapartado "*1.14.1.2 Annotated draft labeling text*" incluye una comparativa entre el etiquetado del acondicionamiento primario y embalaje exterior del medicamento genérico y el medicamento de referencia. Se deben destacar todas las diferencias.

1.14.1.3 Propuesta de etiquetado

El subapartado "*1.14.1.3 Draft labeling text*" incluye una comparativa entre el texto propuesto del prospecto para el profesional y el prospecto para paciente del medicamento genérico y el medicamento de referencia. Se deben destacar todas las diferencias.

Módulo 1. 1.14.3. Etiquetado del medicamento de referencia

El apartado "*1.14.1.3 Draft labeling text*" contiene el etiquetado (prospecto para el profesional, prospecto para el paciente y guía médica, si procede) del medicamento de referencia y una comparativa con el medicamento genérico propuesto. La guía médica es el texto para el paciente que se utiliza en medicamentos que presentan ciertos riesgos de seguridad en su utilización.

Módulo 1. 1.14.3.1 Comparativa con el medicamento de referencia

El subapartado "1.14.3.1 Annotated comparison with listed drug" es específico para los medicamentos genéricos. En este apartado se debe adjuntar:

- ✓ **Declaración sobre el etiquetado propuesto.** Declaración de que el texto propuesto del etiquetado es el mismo que el del medicamento de referencia excepto aquellas diferencias debidas a que ambos medicamentos son fabricados por distintos fabricantes y ello puede suponer diferencias en el periodo de validez del medicamento, formulación, biodisponibilidad o farmacocinéticas, revisiones del texto realizadas para cumplir nuevas guías publicadas por la FDA, la omisión de indicaciones o otros aspectos del etiquetado protegidos por patente.
- ✓ **Comparativa del etiquetado autorizado y propuesto.** Se debe incluir una comparativa apartado por apartado del etiquetado del medicamento genérico y el medicamento de referencia con todas las diferencias visualmente resaltadas y explicadas.

Módulo 1. 1.14.3.3 Etiquetado del medicamento de referencia

El subapartado "1.14.3.3 Labeling text for reference listed drug" debe incluir el prospecto para el paciente, el prospecto para el profesional, la guía médica (si procede), una etiqueta del acondicionamiento primario, un embalaje exterior del medicamento de referencia, para cada dosis y presentación.

Módulo 1. 1.16. Sistema de gestión de riesgos

Módulo 1. 1.16.2 Evaluación de riesgos y mitigación del plan

El subapartado "1.16.2 Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)" solo es aplicable en el caso que el medicamento de referencia disponga de una estrategia de mitigación de los riesgos asociados con su utilización. En este caso el "REMS" para el medicamento genérico debe tener la misma guía de medicación y el mismo prospecto que el medicamento de referencia.

4.3.2.2. Módulo 2: Resúmenes del CTD

La estructura del Módulo 2 en apartados y subapartados se adjunta en la **Tabla 25**. Los expedientes de registro de los medicamentos genéricos contienen un Módulo 2 abreviado formado por **algunos** apartados:

- ✓ **2.3. Resumen general de calidad**
- ✓ **2.7. Resumen clínico**

Módulo 2. 2.3. Resumen general de calidad

El subapartado **2.3 Resumen general de calidad** debe contener todos los apartados. En este apartado cabe destacar una iniciativa muy interesante de la *Office of Generic Drugs* (OGD) que consiste en el desarrollo de un documento denominado **“Question-based review” (QbR)**, dónde encontramos un *“template”* para la elaboración de esta sección. La FDA introduce en el año 2005 la iniciativa del QbR como herramienta para la revisión de la parte de calidad de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos. El QbR proporciona una guía a los solicitantes para elaborar el resumen general de calidad asegurando que se incluye la información necesaria en el expediente de registro.

Módulo 2. 2.7. Resumen clínico

El subapartado *“2.7. Clinical summary”* contiene un resumen de los datos críticos para la demostración de la bioequivalencia.

La OGD ha desarrollado unos modelos de tablas para ayudar a la preparación del apartado 2.7 en el caso concreto de los medicamentos genéricos⁸³. Estas tablas proporcionan un formato para resumir los diferentes aspectos de los estudios de bioequivalencia: el diseño del estudio, los resultados del estudio y también los resultados del estudio *in vitro* de disolución. Por tanto, según la FDA, el resumen del estudio de bioequivalencia se debe proporcionar en el apartado 2.7.1. y 2.7.4.

Las tablas se deben completar con los datos de los lotes utilizados en el estudio de bioequivalencia. En la **Tabla 36** se adjuntan el tipo de tablas para los que la guía proporciona un modelo y el subapartado dónde se encuentran localizadas.

Este subapartado *“2.7. Clinical summary”* debe contener dos sub-apartados:

- ✓ **2.7.1. Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados**
 - 2.7.1.1 Revisión**
 - 2.7.1.2 Resumen de los resultados de los estudios individuales**
 - 2.7.1.3 Comparativa y análisis de los estudios**
 - 2.7.1.4 Anexos**

- ✓ **2.7.4 Resumen sobre seguridad clínica**

Tabla 36: Tablas modelo a cumplimentar en el apartados 2.7.1. del **Módulo 2** del CTD.

Modelos de Tablas para el 2.7 Resumen clínico		
Tabla 1	<i>Submission Summary</i>	Subapartado 2.7.1.1.
Tabla 2	<i>Summary of Bioavailability Studies</i>	Subapartado 2.7.1.3.
Tabla 3A	<i>Statistical Summary of the Comparative Bioavailability Data for Unscaled Average BE Studies</i>	Subapartado 2.7.1.3.
Tabla 3B	<i>Statistical Summary of the Comparative Bioavailability Data for Reference-Scaled Average BE Studies</i>	Subapartado 2.7.1.3.
Tabla 4	<i>Bioanalytical Method Validation</i>	Subapartado 2.7.1.1.
Tabla 5	<i>Summary of In Vitro Dissolution Studies</i>	Subapartado 2.7.1.2.
Tabla 6	<i>Formulation Data</i>	Subapartado 2.7.1.1.
Tabla 7	<i>Demographic Profile of Subjects Completing the Bioequivalence Study</i>	Subapartado 2.7.4.1.3.
Tabla 8	<i>Incidence of Adverse Events in Individual Studies</i>	Subapartado 2.7.4.2.1.1.
Tabla 9	<i>Reanalysis of Study Samples</i>	Subapartado 2.7.1.2.
Tabla 10	<i>Study Information</i>	Subapartado 2.7.1.1.
Tabla 11	<i>Product Information</i>	Subapartado 2.7.1.1.
Tabla 12	<i>Dropout Information</i>	Subapartado 2.7.1.2.
Tabla 13	<i>Protocol Deviations</i>	Subapartado 2.7.1.2.
Tabla 14	<i>Summary of Standard Curve and QC Data for Bioequivalence Sample Analyses</i>	Subapartado 2.7.1.2.
Tabla 15	<i>SOP's Dealing with Bioanalytical Repeats of Study Samples</i>	Subapartado 2.7.1.4.
Tabla 16	<i>Composition of Non-Standard Breakfast Meal Used in Fed Bioequivalence Study</i>	Subapartado 2.7.1.3.
Tabla 17	<i>Comparative Physicochemical Data of Ophthalmic Solution Drug Products</i>	Subapartado 2.7.1.1.

Módulo 2. 2.7.1. Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados

El subapartado "2.7.1 Summary of biopharmaceutics and associated analytical methods" contiene a su vez cuatro apartados:

2.7.1.1 Revisión

En este apartado se debe proporcionar un resumen de los estudios que se presentan, la validación del método bioanalítico utilizado en los estudios, los datos de la formulación ensayada e información del estudio y del medicamento. En este apartado se deben adjuntar las tablas modelo 1, 4, 6 10, 11 y 17.

2.7.1.2 Resumen de los resultados de los estudios individuales

En este apartado se debe aportar un resumen de los estudios *in vitro* de disolución, los reanálisis de las muestras del estudio de bioequivalencia, la información sobre los abandonos del estudio, las desviaciones al protocolo del estudio y un resumen de la curva estándar y los datos de calidad para el análisis de las muestras de bioequivalencia. En este apartado se deben adjuntar las tablas modelo 5, 9, 12, 13 y 14.

2.7.1.3 Comparativa y análisis de los estudios

En este apartado se debe proporcionar un resumen de los estudios de biodisponibilidad realizados, un resumen estadístico de los datos comparativos de biodisponibilidad, y la composición de la comida utilizada en los estudios de bioequivalencia con alimentos. En este apartado se deben adjuntar las tablas modelo 2, 3 y 16.

2.7.1.4 Anexos

En este apartado se deben proporcionar los procedimientos normalizados de trabajo sobre la repetición del análisis de las muestras del estudio. En este apartado se deben adjuntar la tabla modelo 15.

Módulo 2. 2.7.4 Resumen sobre seguridad clínica

El subapartado "*2.7.4 Summary of clinical safety*" contiene a su vez dos apartados:

2.7.4.1.3 Características demográficas u otras características de la población del estudio

En este apartado se debe aportar el perfil de los sujetos de la población que han completado el estudio de bioequivalencia. En este apartado se deben adjuntar la tabla modelo 7.

2.7.4.2.1.1. Efectos adversos comunes

En este apartado se deben reportar las incidencias de efectos adversos del estudio de bioequivalencia. En este apartado se deben adjuntar la tabla modelo 8.

4.3.2.3: Módulo 3 Calidad

La estructura del Módulo 3 en apartados y subapartados se adjunta en la **Tabla 26** y **Tabla 27**. Los expedientes de registro de los medicamentos genéricos contienen un Módulo 3 completo. Ninguno de estos apartados plantea particularidades con respecto a los medicamentos genéricos.

El Módulo 3 contiene en su apartado 3.2.R información regional específica de cada una de las tres regiones ICH. El **contenido del apartado 3.2.R específico para Estados Unidos** se encuentra descrito en la "*Guidance for Industry ANDA Submissions — Content and Format of Abbreviated New Drug Applications*"⁷⁹. El Módulo 3.2.R está estructurado en 4 apartados principales, y ninguno de ellos es específico para medicamentos genéricos:

3.2.R Principio activo

- ✓ 3.2.R.1.S Guías de fabricación
- ✓ 3.2.R.2.S Protocolos de comparabilidad
- ✓ 3.2.R.3.S Método de validación del acondicionado

3.2.R Producto terminado

- ✓ 3.2.R.1.P.1 Guías de fabricación
- ✓ 3.2.R.1.P.2 Información sobre los componentes
- ✓ 3.2.R.2.P Protocolos de comparabilidad
- ✓ 3.2.R.3.P Método de validación del acondicionado

4.3.2.4. Módulo 5: Bioequivalencia

La estructura del Módulo 5 en apartados y subapartados se adjunta en la **Tabla 29**. Los expedientes de registro de los medicamentos genéricos contienen un Módulo 5 abreviado formado por **algunos** apartados:

5.2. Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos

5.3. Informes de los estudios clínicos

5.3.1 Informes de estudios biofarmacéuticos

- ✓ 5.3.1.2. Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia
- ✓ 5.3.1.4. Informes de métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos

5.4. Referencias bibliográficas

Módulo 5: 5.2. Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos

El apartado "5.2. *Tabular listing of all clinical studies*" contiene un listado tabulador de los estudios de bioequivalencia presentados en el módulo.

Módulo 5. 5.3. Informes de los estudios clínicos

El subapartado "5.3. *Clinical Study Reports*" contiene el apartado "5.3.1. *Reports of Biopharmaceutic Studies*" con los siguientes apartados:

5.3.1.2. Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia

El apartado "5.3.1.2 *Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports*" contiene los informes de los estudios de bioequivalencia realizados. Para cada estudio se deben proporcionar los "Case Report Forms".

5.3.1.4. Informes de métodos bioanalíticos y analíticos

El apartado "5.3.1.4 *Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies*" contiene los informes de los métodos bioanalíticos para cada uno de los estudios que se presentan.

4.4. Discusión: Análisis comparativo

A continuación se realiza un análisis comparativo entre Europa y Estados Unidos de los diferentes aspectos estudiados en este capítulo:

1. A nivel internacional cabe destacar que hasta el desarrollo del formato común de expediente de registro CTD en el seno de la ICH, Europa y Estados Unidos disponían de un formato de presentación del expediente de registro diferente. Estas diferencias suponían que las compañías farmacéuticas tuvieran que duplicar la preparación del expediente de registro para un mismo medicamento para presentar la solicitud de autorización en ambas regiones. A través del proceso de la ICH se han desarrollado las guías para la creación de un formato de registro común, el *Common Technical Document* (CTD).

Aunque el contenido de los expedientes de registro no se modifica por la publicación del CTD, la modificación en la forma en que se preparan facilita la preparación de los expedientes así como el procedimiento de evaluación del mismo. Las compañías farmacéuticas consiguen una reducción en el tiempo y recursos de elaboración de los expedientes de registro debido a que se elimina la necesidad de reformatear la información para la presentación de los expedientes de registros a las autoridades reguladoras de Europa y Estados Unidos, mientras que las agencias reguladoras consiguen una armonización en la revisión de los expedientes de registro y una mayor comunicación entre sí y con las compañías farmacéuticas.

El CTD se estableció a través de la publicación de cuatro guías de la ICH en noviembre de 2000^{60,61,62,63} que han sido todas ellas reconocidas y adoptadas en Europa y Estados Unidos. El CTD pretende ser un expediente de registro común y válido en cualquiera de las regiones ICH para garantizar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento y es aceptado en las agencias evaluadoras de las tres regiones.

En Europa, el CTD es de aplicación universal y obligatoria desde julio de 2003 y por tanto, es de aplicación a los expedientes de registro de medicamentos genéricos. En Estados Unidos, el CTD es de aplicación de forma altamente recomendable desde 2003 para medicamentos nuevos, medicamentos genéricos y medicamentos biotecnológico.

2. El CTD establecido por la ICH consta del **MÓDULO 2: Resúmenes** con resúmenes y revisiones preparados por personas cualificadas sobre los datos químicos, farmacéuticos y biológicos, los datos fármaco-toxicológicos y los datos clínicos; el **MÓDULO 3: Calidad** con la documentación química, farmacéutica y biológica que avala la calidad del medicamento; El **MÓDULO 4: Informes no clínicos** con los informes sobre los estudios no clínicos y el **MÓDULO 5: Informes sobre los estudios clínicos** con los informes sobre los estudios clínicos.

3. La ICH proporciona el formato de presentación común para un expediente de registro completo formado por los Módulos 2, 3, 4 y 5, y deriva las cuestiones específicas del formato de presentación de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos a los requisitos específicos que defina cada una de las autoridades reguladoras de cada región ICH, es decir, la Comisión Europea para Europa y la FDA para Estados Unidos. Por tanto, la presentación en CTD de los medicamentos genéricos está establecida en la normativa particular de cada región.

En Europa los requerimientos sobre el contenido y formato del expediente de registro se hallan regulados en la Directiva 2003/63/CE¹⁴. Esta directiva incorpora a nivel europeo el formato CTD establecido por las guías de la ICH, pero establece también, en la Parte II sobre "Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos" del Anexo I, las particularidades de la presentación del expediente de registro en formato CTD para los medicamentos genéricos. Además, el *"Volume 2B - Presentation and content of the dossier"*²⁶ adapta los datos y la documentación que han de acompañar a toda solicitud de autorización de comercialización al Documento técnico común (CTD) y también incluye el módulo 1, el formato CTD y el contenido de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos.

En Estados Unidos, los requerimientos sobre el contenido y formato del expediente de registro de los medicamentos genéricos se hallan regulados en la sección 314.94 *"Content and format of an abbreviated application"* del CFR. La introducción del CTD establecido por las guías de la ICH, no supuso modificar la normativa del CFR debido a que esta sección consta de una lista exhaustiva de los documentos que deben acompañar a una solicitud de registro de un medicamento genérico, sin mención al formato de presentación. La *"Guidance for Industry: Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format – General Considerations"*⁷⁸ y la *"Guidance for Industry ANDA Submissions – Content and Format of Abbreviated New Drug Applications"*⁷⁹ introducen el módulo 1, el formato CTD y contenido de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos.

En la **Tabla 37** se presenta una comparativa respecto a la aplicación del CTD y la normativa aplicable a nivel internacional en el marco de la ICH, en Europa y de Estados Unidos.

Tabla 37: Tabla comparativa de la introducción del CTD de los medicamentos genéricos en Europa y en Estados Unidos

	El CTD de los medicamentos genéricos en la ICH	El CTD de los medicamentos genéricos en EUROPA	El CTD de los medicamentos genéricos en ESTADOS UNIDOS
Fecha de aplicación del CTD	Noviembre 2000	Desde el 1 de julio de 2003 de forma obligatoria	Desde el 2003 de forma altamente recomendada
Aplicación del CTD para medicamentos genéricos	No se regula	Si	Si
Normativa referente a la introducción del CTD	---	Directiva 2003/63. Anexo I. Parte II. Expediente de autorización de comercialización y requisitos específicos	La introducción del CTD no supuso ninguna modificación en la legislación americana
	- ICH M4 (R3) <i>Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceutical for human use: Quality – M4Q/ Quality Overall Summary of Module 2</i>	- Volume 2B - Presentation and content of the dossier	-“ <i>Guidance for Industry: Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format – General Considerations</i> ”
	- ICH M4Q (R1) <i>The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Quality – M4Q/ Quality Overall Summary of Module 2</i>		-“ <i>Guidance for Industry ANDA Submissions – Content and Format of Abbreviated New Drug Applications</i> ”
	- ICH M4S (R2) <i>The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Safety – M4S / Nonclinical overview and nonclinical summaries of Module 2</i>		
	- ICH M4E (R1) <i>The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Efficacy – M4E / Clinical overview and clinical summary of Module 2</i>		

4. Pese a que la armonización conseguida con el CTD en el contexto de la ICH, la existencia de elementos desarmonizadores demuestra que aún no se ha conseguido una armonización completa (Tabla 38). En primer lugar, el **Módulo 1 Información administrativa e información de prescripción** es completamente distinto en cuanto a formato y contenido para cada una de las regiones ICH. El contenido del Módulo 1 lo establecen las autoridades competentes de cada región ICH y por ello se considera que el Módulo 1 no es parte de CTD. Además, también hay divergencias en cuanto a algunos **apartados regionales** en los Módulos 2 y 3.

Tabla 38: Diferencias regionales del CTD en Europa y en Estados Unidos

Módulo del CTD	Requisitos regionales diferentes en Europa y Estados Unidos
Módulo 1 Información administrativa e información de prescripción	Módulo completamente diferente en Europa y Estados Unidos
Módulo 2 Resúmenes	El apartado 2.3.R es distinto en Europa y Estados Unidos
Módulo 3 Calidad	El apartado 3.2.R es distinto en Europa y Estados Unidos
Módulo 4 Informes no clínicos	Módulo común
Módulo 5 Informes sobre los estudios clínicos	Módulo común

5. Tanto en Europa como en Estados Unidos, los expedientes de registro de los medicamentos genéricos constan de un Módulo 1, un Módulo 2 *abreviado*, un Módulo 3 y un Módulo 5 *abreviado* con los datos demostrando la bioequivalencia del medicamento genérico con el medicamento innovador de referencia.

Estructura del *Common Technical Document* de un medicamento genérico



6. El **Módulo 1 Información administrativa e información de prescripción** es completamente distinto en cuanto a formato y contenido para cada una de las regiones ICH y no se considera parte del CTD, en consecuencia, no está armonizado y la ICH no publica sus requisitos sino que hace mención a que el contenido y formato de este módulo deben ser especificados por las autoridades competentes de cada una de las regiones ICH.

En **Europa**, el Módulo 1 se encuentra descrito en la Directiva 2003/63¹⁴ y en el "*Volume 2B - Presentation and content of the dossier*"²⁶. El contenido y formato del Módulo 1 es el mismo para cualquier tipo de expediente de registro (medicamento innovador o medicamento genérico) y deben completarse todos los apartados del Módulo 1, aun en el caso de que no apliquen (e indicar en este caso "*No aplicable*").

En **Estados Unidos**, el Módulo 1 se encuentra descrito en la "*Guidance for Industry: Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format – General Considerations*"⁷⁸ y la "*Guidance for Industry ANDA Submissions – Content and Format of Abbreviated New Drug Applications*"⁷⁹. El contenido y formato del Módulo 1 es diferente para los expedientes de registro de los medicamentos innovadores y los medicamentos genéricos.

En la **Tabla 39** se realiza una comparativa entre ambos contenidos del Módulo 1 en Europa y en Estados Unidos. La principal diferencia a destacar está en los requisitos sobre patentes del Módulo 1 de Estados Unidos: a diferencia de Europa, los expedientes de registro de los medicamentos genéricos deben incluir información sobre el estado de las patentes del medicamento de referencia en los diferentes subapartados del apartado 1.3 "*Product Information*".

En el resto del Módulo 1 se puede encontrar una correspondencia aproximada entre ambas regiones. Tanto en Europa como en Estados Unidos, el Módulo 1 contiene una carta de presentación (*cover letter*) y un formulario de solicitud (*application form*). Las autorizaciones del DMF que en Estados Unidos corresponde a los apartados específicos del 1.4.1 y 1.4.3 corresponderían con los Anexos 5.10 del formulario de solicitud de Europa.

Además, el Módulo 1 contiene información específica sobre la base de la solicitud como medicamento genérico en ambas regiones. En concreto, en Europa, la justificación de la base legal de la solicitud como medicamento genérico se debe incluir en el apartado "*1.5.2 Information for Generic, "Hybrid" or Bio-similar Applications*"; mientras que en Estados Unidos se separa en diferentes secciones 1.12:

- ✓ 1.12.11. *ANDA basis for submission statement*
- ✓ 1.12.12 *Comparison of generic drug and reference listed drug*
- ✓ 1.12.15 *Request for waiver of in vivo bioavailability studies*

En ambas regiones, el Módulo 1 contiene información sobre riesgo medio-ambiental (en el apartado "*1.6 Environmental Risk Assessment*" en Europa y en el apartado "*1.12.14 Environmental analysis*", en Estados Unidos). Finalmente, en ambas regiones, el Módulo 1 contiene información sobre etiquetado, prospecto y ficha técnica (apartado 1.3 *Product Information* en Europa y apartado "*1.14 Labelling*" en Estados Unidos) aunque sólo en Estados Unidos se pide una comparativa con los materiales del medicamento de referencia.

Tabla 39: Módulo 1 del expediente de registro de un medicamento genérico en Europa y en Estado Unidos.

El módulo 1 del CTD de los medicamentos genéricos en la ICH			
La ICH no publica los requisitos del Módulo 1 sino que hace mención a que el contenido y formato de este módulo deben ser especificados por las autoridades competentes de cada una de las regiones ICH			
El MÓDULO 1 del CTD de los medicamentos genéricos en ESTADOS UNIDOS		El MÓDULO 1 del CTD de los medicamentos genéricos en EUROPA	
El contenido y formato del Módulo 1 no es el mismo para las solicitudes de medicamentos innovadores y las solicitudes de medicamentos genéricos		Los apartados del Módulo 1 son los mismos para cualquier tipo de solicitud y debe completarse todos, aunque sea indicando "No aplicable"	
Apartado	Sub-apartado	Apartado	Sub-apartado
1.1 Forms	1.1. Application form (356h)	1.2 Application Form	Application form
1.2 Cover letter		Cover Letter	
1.3 Administrative information	1.3.2 Field copy certification 1.3.3 Debarment certification 1.3.4 Financial certification and disclosure (3454 & 3455) 1.3.5 Patent and exclusivity 1.3.5.1 Patent information 1.3.5.2 Patent certification 1.3.5.3 Exclusivity claim	Información que no se requiere en las solicitudes presentadas en Europa	
1.4 References	1.4.1 Letter of authorization 1.4.3 List of authorized persons to incorporate by reference	1.2 Application Form	Anexo 5.10 del Application form
1.12 Other correspondence	1.12.4 Request for comments and advice	1.2 Application Form	Application form
	1.12.10 Generic drug enforcement act statement	Información que no se requiere en las solicitudes presentadas en Europa	
	1.12.11. ANDA basis for submission statement	1.5 Specific Requirements for different types of applications	1.5.1 Information for bibliographical applications 1.5.2 Information for Generic, "Hybrid" or Bio-similar Applications 1.5.3 (Extended) Data/Market Exclusivity 1.5.4 Exceptional Circumstances 1.5.5 Conditional Marketing Authorisation
	1.12.12 Comparison of generic drug and reference listed drug		
	1.12.14 Environmental analysis	1.6 Environmental risk assessment	1.6.1 Non-GMO 1.6.2 GMO
	1.12.15 Request for waiver of <i>in vivo</i> bioavailability studies	1.5 Specific Requirements for different types of applications	1.5.2 Information for Generic, "Hybrid" or Bio-similar Applications
1.14 Labeling	1.14.1 Draft labeling 1.14.1.1 Draft carton and container labels 1.14.1.2 Annotated draft labeling text 1.14.1.3 Draft labeling text 1.14.3 Listed Drug Labeling 1.14.3.1 Annotated comparison with listed drug 1.14.3.3 Labeling text for reference listed drug	1.3 Product Information	1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet 1.3.2 Mock-up 1.3.3 Specimen 1.3.4 Consultation with Target Patient Groups 1.3.5 Product Information already approved in the Member States 1.3.6 Braille

7. El **Módulo 2** en el contexto de la ICH, es mayoritariamente común a las tres regiones aunque contiene algunos apartados regionales, para los que es necesario consultar específicamente la normativa de la región que aplica.

En **Europa**, el Módulo 2 de los expediente de registro de los medicamentos genéricos debe contener de forma obligatoria los apartados 2.1. Índice general CTD (Módulo 2 – 5), 2.2. Introducción, 2.3. Resumen general de calidad, 2.4. Visión general de la parte no clínica, 2.5. Visión general de la parte clínica, y de forma opcional, se puede aportar el **2.6. Resumen preclínico** y **2.7. Resumen clínico**. El resumen del estudio de bioequivalencia puede ser parte del apartado **2.5. Revisión clínica** aunque la EMA proporciona tablas modelo para resumir el estudio de bioequivalencia en el subapartado **2.7.1 Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados**.

En **Estados Unidos**, el Módulo 2 de los expediente de registro de los medicamentos genéricos debe contener los apartados 2.3. Resumen general de calidad y algunos de los apartados 2.7. Resumen clínico. En concreto, todos los apartados del *2.7.1. Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados*, y dos apartados del *2.7.4 Resumen sobre seguridad clínica*.

Por tanto, con respecto al Módulo 2 es dónde se observan mayores diferencias en cuanto a la documentación requerida y localización del resumen del estudio de bioequivalencia entre el medicamento genérico y el medicamento innovador. En Estados Unidos el resumen de los diferentes aspectos de los estudios de bioequivalencia se define y localiza de forma más detallada que en Europa. Por el contrario, en Estados Unidos no se requiere la presentación de las revisiones preclínicas ni clínicas, ni el resumen preclínico, es decir, se presentan directamente el resumen del estudio de bioequivalencia sin necesidad de realizar una revisión bibliográfica del medicamento de referencia. En ambas regiones si se requiere la presentación del 2.3. Resumen general de calidad.

8. El **Módulo 3** en el contexto de la ICH, es mayoritariamente común a las tres regiones ICH aunque contiene algunos apartados regionales, para los que es necesario consultar específicamente la normativa de la región que aplica.

En **Europa**, el Módulo 3 de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos se presenta completo, y no presenta ninguna particularidad para los medicamentos genéricos. Cabe destacar el apartado regional 3.2.R con información específica para Europa: 3.2.R.1 Esquema del proceso de validación del medicamento, 3.2.R.2 Dispositivo de administración, 3.2.R.3 Certificado de adecuabilidad a la farmacopea europea, 3.2.R.4 Medicamentos que contienen o utilizan en su proceso de fabricación materiales de origen animal o humano.

En **Estados Unidos**, el Módulo 3 de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos se presenta completo, y no presenta ninguna particularidad para los medicamentos genéricos. Cabe destacar el apartado regional 3.2.R con información específica para Estados Unidos: 3.2.R Principio activo (3.2.R.1.S Guías de fabricación, 3.2.R.2.S Protocolos de comparabilidad, 3.2.R.3.S Método de validación del acondicionado) y 3.2.R Producto terminado (3.2.R.1.P.1 Guías de fabricación, 3.2.R.1.P.2 Información sobre los componentes, 3.2.R.2.P Protocolos de comparabilidad, 3.2.R.3.P Método de validación del acondicionado).

9. El Módulo 4 en el contexto de la ICH, es completamente común a las tres regiones ICH.

En referencia a los expedientes de registro de los medicamentos genéricos, el Módulo 4 no se debe presentar ni en Europa ni en Estados Unidos, debido a que la seguridad del medicamento genérico se respalda en la experiencia del medicamento innovador, y no se deben aportar nuevos estudios fármaco-toxicológicos.

10. El Módulo 5 en el contexto de la ICH, es mayoritariamente común a las tres regiones ICH aunque contiene algunos apartados regionales.

Tanto en Europa como en Estados Unidos, el Módulo 5 se debe completar con algunos apartados, en concreto, los datos del estudio de bioequivalencia del medicamento genérico con el medicamento de referencia se deben adjuntar en el apartado **5.3.1.2 Informes de los estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia** y los métodos bioanalíticos utilizados en el estudio se deben adjuntar en el apartado **5.3.1.4 Informes de los métodos analíticos y bioanalíticos para estudios en humanos**".

En la **Tabla 40** se realiza una comparativa entre el CTD del expediente de registro de un medicamento genérico en Europa y en Estados Unidos.

Tabla 40: El CTD del expediente de registro de un medicamento genérico en Europa y en Estado Unidos.

El CTD de las solicitudes de medicamentos genéricos en la ICH		
La ICH no establece los requisitos de presentación de los expediente de registro de los medicamentos genéricos		
Módulo del CTD	El CTD de los medicamentos genéricos en EUROPA	El CTD de los medicamentos genéricos en ESTADOS UNIDOS
Módulo 2 <i>abreviado</i>	2.1. Índice general CTD 2.2. Introducción 2.3. Resumen general de calidad 2.4. Revisión preclínica 2.5. Revisión clínica 2.6. Resumen preclínico, <i>opcional</i> 2.7. Resumen clínico, <i>opcional</i> 2.7.1. Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados	--- --- 2.3. Resumen general de calidad --- --- ---- 2.7. Resumen clínico 2.7.1. Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados 2.7.1.1 Revisión 2.7.1.2 Resumen de los resultados de los estudios individuales 2.7.1.3 Comparativa y análisis de los estudios 2.7.1.4 Anexos 2.7.4 Resumen sobre seguridad clínica 2.7.4.1.3 Características demográficas o otras características de la población del estudio 2.7.4.2.1.1. Efectos adversos comunes
Módulo 3	Se presenta completo	
Módulo 5 <i>abreviado</i>	5.2. Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos 5.3. Informes de los estudios clínicos 5.3.1 Informes de estudios biofarmacéuticos 5.3.1.2. Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia 5.3.1.4. Informes de métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos 5.4. Referencia bibliográficas	

5

MÓDULO 3: CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

El principal objetivo de la evaluación de la calidad de los medicamentos genéricos por parte de las autoridades sanitarias es el de asegurar que el medicamento es equivalente a un medicamento de referencia y que la compañía dispone de métodos y controles para la fabricación, el control de calidad y el acondicionado del medicamento que de forma adecuada aseguran y preservan la identidad, dosis, calidad y pureza del medicamento propuesto para la comercialización.

El objetivo de este capítulo es analizar los requisitos de calidad de los medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos (la regulación, las recomendaciones y el contenido del Módulo 3 del expediente de registro) con el objetivo de determinar las similitudes y las diferencias entre ambas regiones.

5.1. Calidad de los medicamentos genéricos a nivel internacional

5.1.1. Regulación de la calidad de los medicamentos genéricos

5.1.1.1. Las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)

La regulación de la calidad de los medicamentos a nivel internacional se establece en las guías de calidad de la ICH.

La ICH desde su creación hasta la actualidad ha trabajado en la elaboración de directrices técnicas de calidad para el registro de medicamentos con el fin de poner solución a los desacuerdos existentes en los requerimientos exigidos en Europa, Estados Unidos y Japón.

A continuación se estudian las guías técnicas de la ICH en materia de calidad de los medicamentos:

- ✓ **Las guías de CALIDAD** sobre contenidos técnicos de la calidad de los medicamentos.
- ✓ **El contenido del Módulo 3 de Calidad** del expediente de registro establecido por la guía MULTIDISCIPLINAR M4Q.

5.1.2. Las guías de CALIDAD de la ICH

Las guías de calidad de la ICH están codificadas con la letra **Q** (del inglés "**Quality**") e incluyen temas sobre aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos del medicamento. Actualmente de los 12 temas de calidad (Q1 a Q12) ninguno de ellos es "específico" para medicamentos genéricos (ver **Tabla 1**). A continuación, se revisan aquellas guías que aplican a la calidad de los medicamentos y que aplican también a los medicamentos genéricos y se comprueba si estos textos armonizados han sido incorporados a las legislaciones nacionales de acuerdo al procedimiento habitual de cada región:

- ✓ Guías de estabilidad (**Q1**)
- ✓ Guías de validación analítica (**Q2**)
- ✓ Guías de impurezas (**Q3**)
- ✓ Guías de farmacopeas (**Q4**)
- ✓ Guías de especificaciones (**Q6**)
- ✓ Guías de buenas prácticas de fabricación (**Q7**)
- ✓ Guías de Desarrollo farmacéutico (**Q8**)

5.1.2.1. Guías de ESTABILIDAD (Q1)

La guía "*Stability Testing of New Drug Substances and Products*" Q1A(R2)⁸⁴ es la principal guía de estabilidad y define los datos de estabilidad necesarios para un principio activo o un medicamento nuevo. La guía establece recomendaciones sobre los protocolos de los ensayos de estos estudios, incluyendo la temperatura, la humedad y la duración de los estudios.

La guía "*Photostability Testing of New Drug Substances and Products*" Q1B⁸⁵ es una guía anexa a la guía anterior y establece recomendaciones sobre los protocolos necesarios para evaluar la sensibilidad a la luz y la estabilidad de los principios activos y medicamentos nuevos.

Otra guía anexa a la guía principal es la "*Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products*" Q1D⁸⁶, que describe los principios generales para los ensayos de estabilidad reducidos en los que las muestras no son analizadas a todos los tiempos del ensayo y proporciona ejemplos de diseños de "*bracketing*" y "*matrixing*".

Por último, la "*Evaluation of Stability Data*" Q1E⁸⁷ proporciona recomendaciones sobre como evaluar los datos de estabilidad para proponer el periodo de reensayo del principio activo o el periodo de validez del medicamento. Esta guía describe las posibles situaciones en la que se pueden extrapolar de periodos de reensayos de los principios activos o los periodos de validez de los medicamentos más allá de los datos reales de estabilidad que se dispone, y proporciona ejemplo de aproximaciones estadísticas para el análisis de los datos de estabilidad.

Estas guías elaboradas por la ICH en materia de estabilidad han sido todas ellas incorporadas a la legislación nacional de Europa y Estados Unidos (ver **Tabla 41**).

Tabla 41: Adopción de las guía de estabilidad de la ICH en Europa y Estados Unidos

GUÍAS DE ESTABILIDAD	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
Q1A (R2) <i>Stability Testing of New Drug Substances and Products</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CPMP en marzo de 2003 (CPMP/ICH/2736/99)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 21/11/2003, Vol. 68, No. 225, p. 65717-18
Q1B <i>Photostability Testing of New Drug Substances and Products</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CPMP en diciembre de 1996 (CPMP/ICH/279/95)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 16/05/1997, Vol. 62, No. 95, p. 27115-27122
Q1D <i>Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CPMP en febrero de 2002 (CPMP/ICH/4104/00)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 16/01/2003, Vol. 68, No. 11, p. 2339-2340.
Q1E <i>Evaluation of Stability Data</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CPMP en marzo de 2003 (CPMP/ICH/420/02)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 8/06/2004, Vol. 69, No. 110, p. 32010-11

5.1.2.2. Guía de VALIDACIÓN ANALÍTICA (Q2)

La guía "*Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*" Q2(R1)⁸⁸ identifica los parámetros de validación necesarios para los métodos analíticos y se discuten las características que se deben considerar durante la validación de los procedimientos analíticos.

Esta guía elaborada por la ICH en materia de validación de procedimientos analíticos ha sido incorporada a la legislación nacional de Europa y Estados Unidos (ver **Tabla 42**).

Tabla 42: Adopción de las guía de validación analítica de la ICH en Europa y Estados Unidos

TEMAS DE VALIDACIÓN ANALÍTICA	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
Q2 (R1) <i>Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CPMP una 1ª edición en noviembre de 1994 (CPMP/ICH/381/95)
			Adoptada por el CPMP una 2ª edición en diciembre de 1996 (CPMP/ICH281/95)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada una 1ª edición en el Federal Register el 1/03/1995, Vol. 60, p. 11260
			Publicada una 2ª edición en el Federal Register el 19/05/1997, Vol. 62, No. 96, p. 27463-7

5.1.2.3. Guías de IMPUREZAS (Q3)

Las guías "*Impurities in New Drug Substances*" Q3A(R2)⁸⁹ y "*Impurities in New Drug Products*" Q3B(R2)⁹⁰ proporcionan recomendaciones sobre el contenido y la cualificación de impurezas en principio activos nuevos no registrados previamente y medicamentos. La guía incluye la clasificación e identificación de las impurezas (en los medicamentos, aquellas impurezas que pueden ser productos de degradación del principio activo o que provienen de interacciones entre el principio activo y los excipientes o componentes del acondicionamiento primario), la lista de impurezas que deben constar en las especificaciones del principio activo y del medicamento, define los límites de notificación, identificación y cualificación, y una breve discusión de los procedimientos analíticos; en cuanto a aspectos de seguridad, la guía incluye recomendaciones específicas para la cualificación de impurezas. Los límites se basan en la dosis máxima diaria del principio activo administrado en el medicamento.

La guía "*Impurities: Guideline for Residual Solvents*" Q3C(R5)⁹¹ recomienda el uso de disolventes menos tóxicos en la fabricación de principio activos y medicamentos con el fin de asegurar la seguridad de los pacientes. La guía establece los límites considerados aceptables de estos disolventes (impurezas orgánicas volátiles) en los medicamentos.

Estas guías elaboradas por la ICH en materia de impurezas han sido todas ellas incorporadas a la legislación nacional de Europa y Estados Unidos (ver **Tabla 43**).

Tabla 43: Adopción de las guía de impurezas de la ICH en Europa y Estados Unidos

TEMAS DE ESTABILIDAD	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
Q3A (R2) <i>Impurities in New Drug Substances</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CPMP en octubre de 2006 (CPMP/ICH/142/95)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register en junio de 2008
Q3B (R2) <i>Impurities in New Drug Products</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CPMP en junio de 2006 (CPMP/ICH/2738/99)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 14/11/2003, Vol. 68, No. 220, p. 64628-9
Q3C (R5) <i>Impurities: Guideline for Residual Solvents</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en septiembre de 1997 (CPMP/ICH/283/95)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register, el 24/12/1997, Vol. 62, No. 247, p. 67377;

5.1.2.4. Guías de FARMACOPEAS (Q4)

La guía Q6A sobre las especificaciones de los principios activos provocó que se requiriera una armonización de varios capítulos de ensayos establecido por las farmacopeas de las regiones ICH como aspecto crítico para el éxito del proceso ICH.

Las farmacopeas de las tres regiones ICH (la Ph. Eur de Europa, la USP de los Estados Unidos y la JP de Japón) llevan a cabo su proceso de armonización a través de un programa denominado *Pharmacopeia Discussion Group (PDG)* con representantes de las 3 farmacopeas e informan de forma regular a la ICH sobre su trabajo de armonización. La guía Q4B "*Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial textos for use in the ICH regions*"⁹² es la guía principal y hay 16 anexos que armonizan varios capítulos de las farmacopeas.

Esta guía y sus anexos elaborados por la ICH en materia de farmacopeas han sido incorporados a la legislación nacional de Europa y Estados Unidos (ver **Tabla 44**).

Tabla 44: Adopción de la guía de armonización de farmacopea de la ICH en Europa y Estados Unidos

TEMAS DE FARMACOPEAS	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
Q4B <i>Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial textos for use in the ICH regions</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en diciembre de 2007 (EMEA/CHMP/ICH/222007/2006)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 21 de Febrero de 2008, Vol. 73, No. 35, p.9575-6
Q4B Annex 1 (R1) <i>Residue on Ignition/Sulphated Ash General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en diciembre de 2007 (EMEA/CHMP/ICH/222063/2006)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 21/02/2008, Vol. 73, No. 35, p. 9576-7
Q4B Annex 2 (R1) <i>Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en junio de 2008 (EMEA/CHMP/ICH/559409/2007)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 9/01/2009, Vol. 74, No. 6, p. 908-9
Q4B Annex 3 (R1) <i>Test for Particulate Contamination: Sub-Visible Particles General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en junio de 2008 (EMEA/CHMP/ICH/561176/2007)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 9/01/2009, Vol. 74, No. 6, p. 909-10
Q4B Annex 4A (R1) <i>Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Microbial Enumeration Tests General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en Diciembre de 2008 (CHMP/ICH/308671/07)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 8/04/2009, Vol. 74, No. 66, p. 15991-2

Tabla 44: Adopción de la guía de armonización de farmacopea de la ICH en Europa y Estados Unidos (continuación)

TEMAS DE FARMACPEAS	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
Q4B Annex 4B (R1) <i>Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Tests for Specified Micro-organisms General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en diciembre de 2008 (CHMP/ICH/308817/07)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 8/04/2009, Vol. 74, No. 66, p. 15989-90
Q4B Annex 4C (R1) <i>Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en diciembre de 2008 (CHMP/ICH/308867/08)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 8/04/2009, Vol. 74, No. 66, p. 15992-3
Q4B Annex 5 (R1) <i>Disintegration Test General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en junio de 2009 (CHMP/ICH/308895/08)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 23/12/2009, Vol. 74, No. 245, Docket No. FDA-2009-D-0399, p. 68270-1
Q4B Annex 6 (R1) <i>Uniformity of Dosage General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en diciembre de 2008 (CHMP/ICH/645408/08)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 17/02/2009, Vol. 74, No. 30
Q4B Annex 7 (R2) <i>Dissolution Test General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en diciembre de 2010 (EMA/CHMP/ICH/645469/2008)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register 24/06/2011, Vol. 76, No. 122, p. 37129-31
Q4B Annex 8 (R1) <i>Sterility Test General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en junio de 2009 (CHMP/ICH/645592/0)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register de 22/12/2009, Vol. 74, No. 244, Docket No. FDA-2009-D-0013, p. 68068-9
Q4B Annex 9 (R1) <i>Tablet Friability General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en noviembre de 2009 (CHMP/ICH/379801/2009)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register de 5/04/2010, Vol. 75, No. 64, Docket No. FDA-2009-D-0343, p. 17147
Q4B Annex 10 (R1) <i>Polyacrylamide Gel Electrophoresis General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en noviembre de 2009 (CHMP/ICH/381133/2009)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register de 12/04/2010, Vol. 75, No. 69, Docket No. FDA-2009-D-0342, p. 18509

Tabla 44: Adopción de la guía de armonización de farmacopea de la ICH en Europa y Estados Unidos (continuación)

TEMAS DE FARMACPEAS	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
Q4B Annex 11 <i>Capillary Electrophoresis General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en septiembre de 2010 (EMA/CHMP/ICH/730028/2009)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register de 3/09/2010, Vol. 75, No. 171, p. 54153-4
Q4B Annex 12 <i>Analytical Sieving General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en septiembre de 2010 (EMA/CHMP/ICH/730808/2009)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 2/09/2010, Vol. 75, No. 170, p. 53973-4
Q4B Annex 13 <i>Bulk Density and Tapped Density of Powders General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en julio de 2012 (EMA/CHMP/ICH/405290/2010)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 28/05/2013, Vol. 75, No. 102, p. 31944-5
Q4B Annex 14 <i>Bacterial Endotoxins Test General Chapter</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en noviembre de 2012 (EMA/CHMP/ICH/529785/2010)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 23/10/2013, Vol. 78, No. 205, p. 63221-2

5.1.2.5. Guía de ESPECIFICACIONES (Q6)

La guía "*Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (including Decision Trees)*" Q6A(R2)⁹³ recomienda el proceso de selección de ensayos y procedimientos analíticos para principios activos y medicamentos que no han sido previamente registrados, y da soporte, en la medida de lo posible, al establecimiento de unas especificaciones globales.

Esta guía elaborada por la ICH en materia de especificaciones ha sido incorporada a la legislación nacional de Europa y Estados Unidos (ver **Tabla 45**).

Tabla 45: Adopción de la guía de armonización de especificaciones de la ICH en Europa y Estados Unidos

TEMAS DE ESPECIFICACIONES	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
Q6A (R2) <i>Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (including Decision Trees)</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CPMP en noviembre de 1999 (CPMP/ICH/367/96)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 29/12/2000, Vol. 65, No. 251, p. 83041-63

5.1.2.6. Guía de BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS (Q7)

Con respecto a las buenas prácticas de fabricación, cabe destacar que la ICH determinó que existía suficiente acuerdo internacional en los aspectos técnicos de medicamentos pero no en cuanto a principios activos. La guía "*Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients*" Q7⁹⁴ proporcionar recomendaciones con respecto a las buenas prácticas de fabricación para la fabricación de principios activos bajo un sistema adecuado de gestión de la calidad.

Esta guía elaborada por la ICH en materia de Buenas Prácticas de Fabricación de principios activos ha sido incorporada a la legislación nacional de Europa y Estados Unidos (ver **Tabla 46**).

Tabla 46: Adopción de la guía de armonización de Buenas Prácticas de Fabricación de principios activos de la ICH en Europa y Estados Unidos

TEMAS DE NOMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
Q7 <i>Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CPMP en noviembre de 2000 (CPMP/ICH/4106/00)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register el 25/09/2001, Vol. 66, No. 186, p. 49028-9

5.1.2.7. Guías de DESARROLLO FARMACÉUTICO (Q8)

La guía "*Pharmaceutical Development*" Q8(R2)⁹⁵ proporciona recomendaciones sobre El desarrollo farmacéutico de los medicamentos. Esta guía también incorpora los principios de la calidad por diseño (*Quality by Design*) a través del cual, un mejor conocimiento de la formulación y el proceso de fabricación pueden crear las bases para una aproximaciones regulatorias más flexibles.

Esta guía elaborada por la ICH en materia de desarrollo farmacéutico ha sido incorporada a la legislación nacional de Europa y Estados Unidos (ver **Tabla 47**).

Tabla 47: Adopción de la guía de armonización de desarrollo farmacéutico de la ICH en Europa y Estados Unidos

TEMAS DE NORMAS DE DESARROLLO FARMACÉUTICO	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
Q8 (R2) <i>Pharmaceutical Development</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en junio de 2009 (CHMP/ICH/167068/04)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register en noviembre de 2009, Vol. 71, No. 98

5.1.3. El contenido del Módulo 3 de Calidad de los medicamentos genéricos

La guía de la ICH "*The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Quality – M4Q/ Quality Overall Summary of Module 2*" ICH M4Q (R1)⁵⁷ establece la organización de la información química, farmacéutica y biológico de principios activos y sus correspondientes medicamentos en los diferentes apartados del Módulo 3 del expediente de registro en el formato CTD e incorpora además una referencia a las guías de la ICH de calidad que aplican para la elaboración del contenido de cada uno de los apartados del Módulo 3. Además, la guía "*The M4 Quality Questions & Answers (R1)*" proporciona soporte complementario a las compañías farmacéuticas en la preparación del Módulo 3 a través de un documento de preguntas y respuestas.

A nivel internacional, no hay una normativa de calidad específica para los medicamentos genéricos, pero ambas guías aplican también a los medicamentos genéricos. Se procede al análisis detallado del contenido de cada una de las secciones del Módulo 3.

5.1.3.1. La calidad del principio activo

La información de la calidad del principio activo se debe localizar en el apartado "*3.2.S Drug Substance*" del Módulo 3 del expediente de registro. Este apartado consta a su vez de 7 sub-apartados.

5.1.3.1.1. Información general de los materiales de partida y materias primas (3.2.S.1).

El apartado "*3.2.S.1 General Information*" contiene la información general sobre los materiales de partida y las materias primas, y consta a su vez de 3 sub-apartados.

El sub-apartado "*3.2.S.1.1 Nomenclature*" contiene información sobre la nomenclatura del principio activo incluyendo la denominación común internacional recomendada (DCI), nombre de farmacopea, denominación química, código del laboratorio, CAS, otros. El sub-apartado "*3.2.S.1.2 Structure*" contiene la fórmula estructural, incluyendo estereoquímica relativa y absoluta, fórmula molecular y masa molecular relativa. Finalmente, el sub-apartado "*3.2.S.1.3 General properties*" incluye las propiedades físico-químicas y otras propiedades relevantes del principio activo.

5.1.3.1.2. Proceso de fabricación del principio activo (3.2.S.2)

El apartado "*3.2.S.2 Manufacture*" contiene la documentación sobre el proceso de fabricación del principio activo, y consta a su vez de 6 sub-apartados.

El sub-apartado "*3.2.S.2.1 Manufacturer*" incluye el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante involucrado en la fabricación y control.

El subapartado "3.2.S.2.2 *Description of manufacturing process and process controls*" contiene información detallada sobre el proceso de fabricación del principio activo y los controles en proceso (diagrama de flujo y narrativa secuencias del proceso). El subapartado "3.2.S.2.3 *Control of materials*" relaciona todos los materiales necesarios para fabricar el principio activo (materias primas, reactivos, catalizadores, disolventes), identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. El subapartado "3.2.S.2.4 *Controls of critical steps and intermediates*" contiene información sobre la calidad y el control (especificaciones) de los materiales identificados en el apartado anterior. El subapartado "3.2.S.2.5 *Process validation and/or evaluation*" incluye los ensayos realizados en cada una de las etapas críticas y las especificaciones de los productos intermedios, y para procesos de esterilización o llenado aséptico, se deben facilitar los resultados de validación. Finalmente, el subapartado "3.2.S.2.6 *Manufacturing process development*" describe y discute los cambios significativos del proceso de fabricación del principio activo utilizado para fabricar los lotes utilizados en ensayos clínicos, no-clínicos o de escalado industrial.

5.1.3.1.3. Caracterización del principio activo (3.2.S.3)

El apartado "3.2.S.3 *Characterisation*" contiene la documentación sobre caracterización del principio activo, y consta a su vez de 2 sub-apartados.

El subapartado "3.2.S.3.1 *Elucidation of structure and other characteristics*" presenta datos que ponen de manifiesto la estructura en base a la ruta de síntesis y análisis espectrales y otras características del principio activo (isomerismo potencial, identificación de estereoquímica, potencial para formar polimorfos). El subapartado "3.2.S.3.2 *Impurities*" incluye información sobre las impurezas del principio activo.

5.1.3.1.4. Control del principio activo (3.2.S.4)

El apartado "3.2.S.4 *Control of drug substance*" contiene la documentación sobre el control de calidad del principio activo, y consta a su vez de 5 subapartados.

El subapartado "3.2.S.4.1 *Specification*" incluye las especificaciones utilizadas para los controles de rutina del principio activo. El subapartado "3.2.S.4.2 *Analytical Procedures*" describe los procedimientos utilizados para el análisis del principio activo y el subapartado "3.2.S.4.3 *Validation of analytical procedures*" incluye la validación de los mismos con datos experimentales. El subapartado "3.2.S.4.4 *Batch analyses*" presenta los resultados del control efectuado en lotes fabricados durante el desarrollo. Finalmente, el subapartado "3.2.S.4.5 *Justification of Specification*" debe justificar las especificaciones propuestas para el principio activo.

5.1.3.1.5. Estándares o materiales de referencia (3.2.S.5)

El apartado "3.2.S.5 *Reference standards or materials*" identifica y describe detalladamente los estándares de referencia utilizados para el control del principio activo.

5.1.3.1.6. Envase y sistema de cierre del principio activo (3.2.S.6)

El apartado "*3.2.S.6 Container closure system*" describe cada componente del envase primario y sus especificaciones, procedimiento analíticos y validación, y una breve descripción de los componentes del envase secundario, si no son funcionales.

5.1.3.1.7. Estabilidad del principio activo (3.2.S.7)

El apartado "*3.2.S.7 Stability*" contiene la documentación sobre la estabilidad del principio activo, y consta a su vez de 3 sub-apartados.

El subapartado "*3.2.S.7.1 Stability summary and conclusions*" resume los tipos de estudios realizados, los protocolos utilizados y los resultados de los estudios, incluyendo degradación forzada y condiciones de estrés y establece una conclusiones sobre las condiciones de almacenamiento y el periodo de re-análisis o de validez. El subapartado "*3.2.S.7.2 Post-approval stability protocol and stability commitment*" incluye el protocolo de estabilidad tras la autorización y el compromiso de estabilidad. Finalmente, el subapartado "*3.2.S.7.3 Stability data*" contiene los resultados detallados de los estudios de estabilidad en el formato adecuado (tabular, gráfico o narrativo) con información relativa a los procedimientos de analíticos y su validación.

5.1.3.2. La calidad del medicamento

La información de la calidad del medicamento se debe localizar en el apartado "*3.2.P Drug Product*" del Módulo 3 del expediente de registro. Este apartado consta a su vez de 8 sub-apartados.

5.1.3.2.1. Descripción y composición del producto terminado (3.2.P.1)

El apartado "*3.2.P.1 Description and composition of the drug product*" describe el medicamento y su composición con una descripción de la forma farmacéutica y su composición detallada con todos los componentes del medicamento (diluyentes para reconstitución, si procede), la cantidad de los mismos por unidad y la función, y tipo de envase.

5.1.3.2.2. Desarrollo farmacéutico (3.2.P.2)

El apartado "*3.2.P.2 Pharmaceutical Development*" contiene la documentación sobre el desarrollo farmacéutico del medicamento, y consta a su vez de 6 subapartados.

El subapartado "*3.2.P.2.1 Components of the drug product*" consta a su vez de 2 subapartados. El subapartado "*3.2.P.2.1.1 Principio activo*" discute la compatibilidad del principio activo con los excipientes, las características físico-químicas del principio activo que puedan influir en la eficacia del medicamento (tamaño de partícula, solubilidad, contenido en agua, etc) y la compatibilidad de los distintos principios activos entre sí, en el caso de los medicamentos combinados.

El subapartado "3.2.P.2.1.2. *Excipientes*" discute la elección de los excipientes, sus funciones respectivas y su concentración que puedan influenciar el comportamiento del medicamento.

El subapartado "3.2.P.2.2 *Drug Product*" consta a su vez de 3 subapartados. El subapartado "3.2.P.2.2.1 *Formulation Development*" resume el desarrollo del medicamento considerando la vía de administración, discute las diferencias entre las formulaciones utilizadas en los ensayos clínicos e incluye los resultados comparativo *in vitro* (disolución) o *in vivo* (bioequivalencia). El subapartado "3.2.P.2.2.2. *Overages*" incluye una justificación de cualquier sobredosificación en la formulación. El subapartado "3.2.P.2.2.3. *Physicochemical and Biological Properties*" describe los parámetros importantes para el comportamiento del medicamento (pH, disolución, redispersión, tamaño de partícula).

El subapartado "3.2.P.2.3 *Manufacturing process development*" explica la selección y optimización del proceso de fabricación, en particular sus aspectos críticos y justificación del método de esterilización, si procede, y discute las diferencias entre los procesos de fabricación utilizados para fabricar los lotes de los ensayos clínicos principales y los de la formulación a registrar que puedan influenciar el comportamiento del medicamento. El subapartado "3.2.P.2.4 *Container closure system*" documenta la idoneidad del envase y el sistema de cierre utilizado para el almacenamiento, el transporte y la utilización del medicamento (protección de la humedad y de la luz, compatibilidad de los materiales con la forma farmacéutica, seguridad de materiales y comportamiento) considerado la posible interacción entre el medicamento y el envase. El subapartado "3.2.P.2.5 *Microbiological attributes*" describe los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica en relación con medicamentos no estériles y estériles (estudio de eficacia conservante, si procede, integridad del envase en medicamentos estériles). Finalmente, el subapartado "3.2.P.2.6 *Compatibility*" documenta la compatibilidad del medicamento con los diluyentes de reconstitución y los dispositivos de administración, si procede.

5.1.3.2.3. Proceso de fabricación del medicamento (3.2.P.3)

El apartado "3.2.P.3 *Manufacture*" contiene la documentación sobre el proceso de fabricación del medicamento, y consta a su vez de 5 subapartados.

El subapartado "3.2.P.3.1 *Manufacturer*" incluye el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante involucrado en la fabricación y control. El subapartado "3.2.P.3.2 *Batch formula*" proporciona la fórmula detallada del lote con la lista de componentes que se utilizan en el proceso de fabricación, sus cantidades por lote, incluyendo sobredosificaciones, y referencia a los estándares de calidad. El subapartado "3.2.P.3.3 *Description of Manufacturing Process and Process Controls*" describe el método de fabricación redactado de forma que ofrezca una idea clara de las operaciones efectuadas y los controles en proceso (diagrama de flujo y narrativa secuencias del proceso hasta el acondicionado); se debe identificar el equipo, como mínimo por tipo (mezclador rotatorio, homogeneizador en línea) y capacidad de producción, identificar fases que requieren parámetros de proceso adecuados, tales como tiempo, temperatura o pH; los valores numéricos asociados pueden presentarse como intervalo.

El subapartado "*3.2.P.3.4 Controls of critical steps and intermediates*" incluye los datos relativos a los controles en proceso (especificaciones) identificados en el apartado anterior que puedan realizarse en una fase intermedia del proceso de fabricación, con el fin de asegurar la consistencia de la producción. Finalmente, el subapartado "*3.2.P.3.5 Process validation and / or evaluation*" presenta los estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando se emplee un método de fabricación no estándar o cuando sea crítico para el producto.

5.1.3.2.4. Control de los excipientes (3.2.P.4)

El apartado "*3.2.P.4 Control of excipients*" contiene la documentación sobre el control de los excipientes, y consta a su vez de 6 subapartados.

El subapartado "*3.2.P.4.1 Specifications*" incluye las especificaciones utilizadas para el control de rutina de cada excipiente. El subapartado "*3.2.P.4.2 Analytical procedures*" describe los procedimientos utilizados para el análisis de los excipientes y el subapartado "*3.2.P.4.3 Validation of analytical procedures*" incluye la validación de los mismos con datos experimentales. El subapartado "*3.2.P.4.4 Justification of specifications*" debe justificar las especificaciones propuestas para cada uno de los excipientes. El subapartado "*3.2.P.4.5 Excipients of human or animal origin*" proporciona información sobre los excipientes de origen animal o humano. Finalmente el subapartado "*3.2.P.4.6 Novel Excipients*" aporta detalles completos de fabricación, caracterización y control de los excipientes nuevos.

5.1.3.2.5. Control del medicamento (3.2.P.5)

El apartado "*3.2.P.5 Control of drug product*" contiene la documentación sobre el control del medicamento, y consta a su vez de 6 subapartados.

El subapartado "*3.2.P.5.1 Specification(s)*" incluye las especificaciones utilizadas para el control del medicamento. El subapartado "*3.2.P.5.2 Analytical Procedures*" describe los procedimientos utilizados para el análisis del medicamento y el subapartado "*3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures*" incluye la validación de los mismos con datos experimentales. El subapartado "*3.2.P.5.4. Batch analyses*" presenta los resultados del control efectuado en lotes fabricados durante el desarrollo. El subapartado "*3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities*" incluye información sobre las impurezas del medicamento. Finalmente, el subapartado "*3.2.P.5.6 Justification of specification(s)*" debe justificar las especificaciones propuestas para el medicamento.

5.1.3.2.6. Estándares o materiales de referencia (3.2.P.6)

El apartado "*3.2.P.6 Reference standards or materials*" identifica y describe detalladamente los estándares de referencia utilizados para el control del medicamento.

5.1.3.2.7. Envase y cierre del producto terminado (3.2.P.7)

El apartado "3.2.P.7 *Container closure system*" describe cada componente del envase primario y sus especificaciones, procedimiento analíticos y validación, y una breve descripción de los componentes del envase secundario, si no son funcionales.

5.1.3.2.8. Estabilidad del medicamento (3.2.P.8)

El apartado "3.2.P.8 *Stability*" contiene la documentación sobre la estabilidad del medicamento, y consta a su vez de 3 subapartados.

El subapartado "3.2.P.8.1 *Stability summary and conclusions*" resume de los tipos de estudios realizados, los protocolos utilizados y los resultados de los estudios, incluyendo degradación forzada y condiciones de estrés y establece unas conclusiones sobre las condiciones de almacenamiento y el período de validez. El subapartado "3.2.P.8.2 *Post-approval stability protocol and stability commitment*" incluye el protocolo de estabilidad tras la autorización y el compromiso de estabilidad. Finalmente, el subapartado "3.2.P.8.3 *Stability data*" contiene los resultados detallados de los estudios de estabilidad en el formato adecuado (tabular, gráfico o narrativo) con información relativa a los procedimientos de analíticos y su validación. Se deben aportar datos de tres lotes piloto o dos lotes piloto y uno de menor tamaño y proporcionar datos de mínimo 6 meses en condiciones de largo plazo y aceleradas en el momento de presentar el expediente de registro. Es conveniente utilizar lotes diferentes de principio activo en la fabricación de estos lotes de medicamento. Se deben analizar estadísticamente los resultados obtenidos de estabilidad y establecer unas conclusiones acerca de la caducidad y las condiciones de almacenamiento propuestas.

5.2. Calidad de los medicamentos genéricos en Europa

5.2.1. Regulación de la calidad de los medicamentos genéricos

La regulación de la calidad de los medicamentos en Europa se establece en:

- ✓ La Directiva 2001/83/CE¹² modificada por la Directiva 2004/27/CE¹⁷ y la Directiva 2003/63¹⁴
- ✓ Las guías de la Comisión Europea: el "*Volume 2B - Presentation and content of the dossier*"
- ✓ Las guías de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
- ✓ La Farmacopea Europea

5.2.1.1. La Directiva 2001/83/CE

El artículo 8.3 del Capítulo I: Autorización de comercialización de la Directiva 2001/83 establece de forma muy general los requisitos de calidad de cualquier medicamento:

Art. 8.3.
"La solicitud irá acompañada de los siguientes datos y documentos presentados con arreglo al Anexo I:"
(...)
c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, incluyendo la de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la OMS, cuando la tenga, o la mención de la denominación química pertinente;
d) descripción del modo de fabricación
h) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;
i) resultados de las pruebas farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas)

El Anexo I sobre "*Normas y protocolos analíticos, toxicológicos farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos*" establece en los puntos (4) y (5) del apartado "*Introducción y principio generales*" que en general, el expediente de registro debe cumplir con las guías de calidad publicadas por la EMA y las guías de la Comisión Europea publicadas en concreto, en el "*Volume 2B - Presentation and content of the dossier*"²⁶, además de cumplir con las monografías de la Farmacopea Europea:

(4) Al constituir el expediente de solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener asimismo en cuenta las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano adoptadas por el Comité de especialidades farmacéuticas y publicadas por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), así como las demás directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea.
5) Por lo que respecta a la parte cualitativa (química, farmacéutica y biológica) del expediente, son aplicables la totalidad de las monografías, incluidos los capítulos y monografías generales de la Farmacopea europea.

Además, en el punto (3) de la *"Parte I: Requisitos de los expedientes normalizados de autorización de comercialización"* de dicho Anexo I sobre *"Módulo 3: información química, farmacéutica y biológica para medicamentos que contengan sustancias activas químicas y/o biológicas"* establece en detalle el contenido de calidad de los expedientes de registro presentados en Europa. En concreto, en los apartados sobre *"Principio activo"* y *"Producto terminado"* se detalla el contenido de calidad de los principios activos y medicamentos, respectivamente, de los expedientes de registro presentados en Europa en el orden establecido por el formato CTD.

En el apartado *"Parte II: Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos"* del Anexo I, el punto (2) sobre *"Medicamentos esencialmente similares"*, se describe el contenido de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos presentados en Europa. En materia de calidad de medicamentos genéricos no hay ninguna particularidad específica y diferente del apartado anterior sobre calidad de los medicamentos.

5.2.1.2. Las guías de la Comisión Europea: el "Volume 2B - Presentation and content of the dossier"

El *"Volume 2B - Presentation and content of the dossier"*²² adopta el contenido y el formato establecido por la guía de la ICH *"The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Quality – M4Q/ Quality Overall Summary of Module 2"* ICH M4Q (R1)⁵⁷ incluyendo además de la referencia a las guías de la ICH de calidad que aplican para la elaboración del contenido de cada uno de los apartados del Módulo 3, también una referencia a las guías específicas de calidad de la EMA que aplican para la elaboración del contenido de cada uno de los apartados. Por tanto, en un único texto se encuentran las guías tanto de la ICH como de la EMA que aplican al contenido de cada una de las secciones del CTD. Además, el documento de preguntas y respuestas al Volumen 2B⁹⁶ proporciona soporte complementario a las compañías farmacéuticas en la preparación del Módulo 3.

5.2.1.3. Las guías de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

La EMA tiene publicadas además de las guías adoptadas de la ICH, sus propias guías en materia de calidad de medicamentos que deben ser consideradas en el expediente de registro de los medicamentos en Europa. Estas guías científicas son preparadas por el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) de la EMA en consulta con las autoridades competentes de los Estados Miembros y están disponibles en la página web de la EMA en el apartado *"Scientific guidelines – Quality"*⁹⁷. Además, hay un apartado de preguntas y respuestas sobre la calidad de los medicamentos *"Quality of medicines Q&A"*⁹⁸ que proporciona respuestas a cuestiones planteadas por la industria o las autoridades reguladoras a la EMA sobre temas relacionados con la calidad de los medicamentos con el fin de clarificar o proporcionar información adicional a la Farmacopea Europea o a las mismas guías de calidad de la EMA.

5.2.1.4. La Farmacopea Europea (Ph. Eur.)

La Ph. Eur, (del inglés European Pharmacopoeia) es la farmacopea oficial en Europa y es elaborada por la Dirección Europea de Calidad de los Medicamentos (EDQM) que forma parte del Consejo de Europa. La Ph. Eur. incluye normas de referencia (monografías) para principios activos, excipientes y monografías generales. Las monografías de la Ph. Eur.⁹⁹ son estándares de obligado cumplimiento por parte de los fabricantes para garantizar la calidad de los productos y deben ser aplicados en los procedimientos de registro en todos los Estados Miembros de Europa. Las monografías se elaboran por grupos de expertos, autoridades reguladoras, laboratorios nacionales de control, el laboratorio de la Farmacopea Europea y fabricantes de las sustancias.

A continuación, se estudia el contenido de las guías técnicas de la EMA y de la Comisión europea en materia de calidad de los medicamentos genéricos y el contenido del Módulo 3 de Calidad del expediente de registro:

- ✓ **Las guías de calidad** de la EMA
- ✓ **El contenido del Módulo 3 de Calidad** del expediente de registro

5.2.2. Las guías de CALIDAD de la EMA

Las guías de calidad de la EMA incluyen temas sobre aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos del medicamento en Europa y complementan las guías de la ICH. A continuación, se revisan aquellas guías que aplican a la calidad de los medicamentos y que aplican también a los medicamentos genéricos:

- ✓ Principio activo
- ✓ Fabricación
- ✓ Impurezas
- ✓ Especificaciones, procedimientos analíticos y validación analítica
- ✓ Excipientes
- ✓ Acondicionamiento
- ✓ Estabilidad
- ✓ Desarrollo farmacéutico
- ✓ Tipos específicos de medicamentos

5.2.2.1. Guías de PRINCIPIO ACTIVO

La guía "*Guideline on summary of requirements for active substances in part II of the dossier*" (CHMP/QWP/297/97)¹⁰⁰ resume los requisitos para la presentación de la parte de calidad del principio activo en el apartado 3.2.S. del expediente de registro, e introduce dos procedimientos regulados por la Directiva 2003/63 específicos en Europa para la presentación de esta documentación a las autoridades sanitarias:

- ✓ el procedimiento del *Certificado de adecuabilidad a la monografía de la farmacopea Europea* para principios activos descritos en la Ph. Eur. en el que la calidad del principio activo está avalada por la Ph.Eur. y la autoridad sanitaria no necesita volver a evaluarla.
- ✓ el procedimiento "*Active Substance Master File*" (ASMF) para principios activos descritos o no en la Ph. Eur. Este procedimiento permite la protección de la confidencialidad de la propiedad intelectual del fabricante del principio al mismo tiempo que se permite que el solicitante de la autorización de comercialización del medicamento pueda tener plena responsabilidad sobre el medicamento y sobre la calidad y control del principio activo.

La guía "*Guideline on active substance master file procedure*" (CHMP/QWP/227/02)¹⁰¹ complementa la guía anterior para ampliar el detalle el procedimiento "*Active substance Master File*".

5.2.2.2. Guías de FABRICACIÓN

La guía "*Note for guidance on manufacture of the finished dosage form*" (CPMP/QWP/486/95)¹⁰² proporciona recomendación sobre la fabricación de medicamentos: fórmula de fabricación, descripción del proceso de fabricación, validación del proceso de fabricación y temas especiales como los métodos de esterilización. La guía "*Note for guidance on process validation*" (CPMP/QWP/848/96)¹⁰³ establece los estudios requeridos para validar el proceso de fabricación de un medicamento. Hay dos anexos a esta guía: el anexo "*Annex II: Process Validation - Non-Standard Processes* establece recomendaciones sobre validación de procesos considerados no estándares por motivo de la naturaleza del principio activo, del medicamento o bien por el proceso de fabricación en sí mismo", y el anexo "*Annex: Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form*" sobre la fecha a considerar dentro de las operaciones de fabricación para establecer la fecha de validez del medicamento. La guía "*Note for guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products*" (CPMP/QWP/159/01)¹⁰⁴ es específica sobre el uso del óxido de etileno en la fabricación de medicamentos y la guía "*The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products*" (3AQ4a)¹⁰⁵ sobre el uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos.

5.2.2.3. Guías de IMPUREZAS

La guía "*Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics*" (CHMP/CVMP/QWP/199250)¹⁰⁶ completa la guía Q3A de la ICH para establecer las especificaciones y define los límites de notificación, identificación y cualificación para las impurezas procedentes de principios activos antibióticos. La guía "*Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents*" (EMA/CHMP/SWP/4446/2000)¹⁰⁷ establece la concentración máxima aceptable para los residuos de catalizadores metálicos o agentes metálicos presentes en principios activos o medicamentos.

La guía "*Guideline on genotoxic impurities*" (EMA/CHMP/QWP/251344/2006)¹⁰⁸ completa la guía de la ICH de impurezas para establecer los límites permitidos para aquellas impurezas con potencial genotóxico. La guía "*Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances*" (CPMP/QWP/1529/04)¹⁰⁹ establece recomendaciones sobre el control de las impurezas de principios activos descritos en monografías de la Ph. Eur. que no están aun actualizadas. Los anexos "*Annex I: specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances* y "*Annex II : residues of solvents used in the manufacture of finished products*"¹¹⁰ son dos anexos a la guía ICH sobre disolventes residuales que ayudan al establecimiento de especificaciones para disolventes residuales de Clase 1 y 2 en principios activos y disolventes residuales utilizados en la fabricación de medicamentos.

5.2.2.4. Guías de ESPECIFICACIONES, PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS Y VALIDACIÓN ANALÍTICA

La guía "*Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)*" (EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1)¹¹¹ define los requisitos para poder liberar principios activos o medicamentos en base a la información recopilada durante el proceso de fabricación del medicamento en lugar de los ensayos completos antes de liberarlo al mercado. La guía "*Note for guidance on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations*" (CPMP/QWP/3309/01)¹¹² establece recomendaciones para la calibración, validación y mantenimiento del procedimiento analítico de la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) y los tipos de datos a presentar en el expediente de registro. La guía "*Specifications and control test on the finished product*" (3AQ11a)¹¹³ es una guía general para establecer especificaciones en relación a la Ph. Eur., la diferenciación entre especificaciones a liberación y al final del periodo de validez, los ensayos de rutina y los no rutinarios, los límites aceptables para el contenido en principio activo y determinado excipientes y aspectos de los procedimientos analíticos de los expediente de registro.

5.2.2.5. Guías de EXCIPIENTES

La guía "*Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product*" (EMA/CHMP/QWP/396951/2006)¹¹⁴ describe la información a presentar en cada una de las secciones del expediente de registro en relación a los excipientes, incluidos los antioxidantes y conservantes. La guía "*Note for guidance on inclusion of antioxidants and antimicrobial preservatives in medicinal products*" (CPMP/CVMP/QWP/115/95)¹¹⁵ es específica sobre la adición de antioxidantes para evitar la oxidación del principio activo o conservantes para evitar la proliferación microbiana en los medicamentos y describe razones de su inclusión, prueba de eficacia, información de seguridad y establecimiento de especificaciones. La guía "*Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*" (CPMP/463/00)¹¹⁶ detalla las declaraciones a incluir en etiquetado y prospecto de los medicamentos en relación a la presencia de determinado excipientes. La guía "*Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use*" (CPMP/QWP/158/01 Rev. 1)¹¹⁷ proporciona recomendación sobre el uso farmacéutico de los diferentes grados de agua para la fabricación de principios activos y medicamentos.

5.2.2.6. Guías de ACONDICIONAMIENTO

La guía "*Guideline on plastic immediate packaging materials*" (CPMP/QWP/4359/03)¹¹⁸ establece los requisitos para materiales de acondicionamiento primario plásticos, es decir, que están en contacto directo con el principio activo o el medicamento.

5.2.2.7. Guías de ESTABILIDAD

La guía "*Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products*" (CPMP/QWP/122/02)¹¹⁹ es una extensión de la guía de la ICH Q1A que establece los requisitos de estabilidad de los principios activos existentes (es decir, que ya han sido previamente autorizado en un medicamento) y medicamentos relacionados. La guía "*Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution*" (CPMP/QWP/159/96)¹²⁰ describe la estabilidad de un medicamentos estéril entre la apertura del mismo y el momento de administración al paciente. La guía "*Guidance on the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars and for active substances*" (CPMP/QWP/609/96)¹²¹ establece un modelo de declaración de las condiciones de conservación en el etiquetado de los medicamentos. La guía "*Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products*" (CPMP/QWP/2934/99)¹²² establece los estadios de estabilidad en uso requeridos para medicamentos multi-dosis para establecer una caducidad tras abrir el envase.

El apartado de preguntas y respuestas sobre la calidad de los medicamentos "*Quality of medicines Q&A*"¹²³ incluye dos preguntas sobre la estabilidad del medicamento genéricos con respecto al medicamento de referencia.

"Quality of medicines Q&A" Pat II Stability - Generics versus the innovator product (Published 22/04/2014)

1. *Is it allowed that the in-use stability of one product deviates from other authorised products (e.g regarding storage time, storage conditions)? H+V March 2014*
2. *Is it allowed that the storage condition of one product deviates from other authorised products (e.g. storage in refrigerator versus storage at temperatures not exceeding 25°C)? H+V March 2014*

En principio, la calidad de del medicamento genérico es evaluada con independencia del medicamento innovador. Pero cuando las diferencias pueden conducir a errores en la medicación en la práctica diaria, dichas diferencias podrían no ser aceptadas durante la evaluación del medicamento.

5.2.2.8. Guías de DESARROLLO FARMACÉUTICO

La guía "*Note for guidance on development pharmaceuticals*" (CPMP/QWP/155/96)¹²⁴ recomienda el tipo de información necesaria en el desarrollo farmacéutico para el establecimiento de los factores que afectan a la calidad del medicamento. Esta gua tiene un anexo "*Annex to Note for guidance on development pharmaceuticals*" (CPMP/QWP/155/96)¹²⁵ sobre la selección del método de esterilización de los medicamentos.

5.2.2.9. Guías de PRODUCTO ESPECÍFICOS

La EMA tiene publicadas además guías sobre productos específicos: "*Guideline on radiopharmaceuticals*" (EMEA/CHMP/QWP/306970/2007)¹²⁶ sobre la calidad de los radiofármacos, "*Guideline on medicinal gases: pharmaceutical documentation*" (CPMP/QWP/1719/00 Rev 1)¹²⁷ sobre la calidad de los gases medicinales, "*Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products*" (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005Corr)¹²⁸ sobre la calidad de los medicamentos nasales y para inhalación, "*Note for guidance on quality of modified release products: A: oral dosage forms B: transdermal dosage forms section I (quality)*" (CPMP/QWP/604/96)¹²⁹ sobre la calidad de los medicamentos de liberación modificada.

5.2.2.10. Guías de MULTIDISCIPLINAR

La guía "*Guideline on the investigation of bioequivalence*" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **)⁴¹ es la única guía específica para medicamentos genéricos y proporciona recomendación en materia de calidad del medicamento de referencia y el medicamento genérico que se utilizan en el estudio de bioequivalencia (biolotes).

Los aspectos de calidad del medicamentos de referencia y el genérico se detallan en los apartados "*4.1.2 Reference and test product*".

La selección del biolote del medicamento de referencia debe estar basada en el contenido en principio activo y el perfil de disolución del mismo. Se debe demostrar en el expediente de registro que se ha utilizado para el estudio de bioequivalencia, un lote representativo del medicamento de referencia (tanto en contenido en principio activo como en el perfil de disolución). Para ello, se recomienda realizar el control de más de un lote de medicamento de referencia y verificar que los resultados son similares entre ellos antes de seleccionar el biolote de referencia.

El **contenido en principio activo** de los biolotes (genérico y referencia) no deben diferir más del 5% entre ellos, determinados ambos contenidos con el procedimiento de análisis propuesto en el expediente de registro para el ensayo de calidad del medicamento genérico.

El **ensayo de disolución** es una herramienta para identificar factores de la formulación que pueden influir y tener un impacto crucial en la biodisponibilidad del principio activo. Los perfiles de disolución son una medida subrogada de bioequivalencia y se utilizan para asegurar consistencia en la selección del biolote genérico y de referencia, y para demostrar consistencia en la fabricación entre los lotes piloto y los lotes a escala industrial. El perfil de disolución de los biolotes (genérico y referencia) debe ser similar a tres medios diferentes (normalmente pH 1,2; 4,5 y 6,8) y el medio seleccionado para liberación de los lotes (medio de control de calidad) del biolote genérico y de referencia.

El biolote genérico debe ser representativo de un lote a escala industrial, y dicho aspecto se debe discutir y justificar en el expediente de registro. En relación a este aspecto, la guía establece para las formas farmacéuticas sólidas de administración oral y acción sistémica, las siguientes condiciones para el biolote:

- ✓ El biolote debe proceder de un lote de mínimo 1/10 de la escala industrial o bien 100.000 unidades (el que sea mayor).
- ✓ La fabricación del biolote debe proporcionar un nivel de seguridad alto de que el medicamento y el proceso de fabricación son reproducibles a escala industrial.
En caso de tamaños de lote industrial más pequeños de 100.000 unidades, se debe proporcionar un lote de tamaño industrial.
- ✓ Se deben comparar otros lotes piloto o industriales con el biolote para comprobar que los perfiles de disolución *in vitro* son similares.

Según se establece en el punto "4.3.2 Other data to be included in an application" de la guía, el expediente de registro debe incluir en una declaración firmada confirmando que el biolote genérico tiene la misma composición cuantitativa y es fabricado con el mismo proceso de fabricación que el que se presenta en el expediente, y confirmar si ha sido fabricado a escala industrial.

La caracterización y especificación de los atributos de calidad críticos del medicamento deben establecerse en base a los datos obtenidos con el biolote. Así, la especificación de disolución a utilizar como control de calidad del medicamento debe basarse en los resultados de los perfiles obtenidos con el biolote genérico que ha demostrado ser bioequivalente con el medicamento de referencia. Además, se debe realizar perfiles de disolución comparativos entre el biolote y los tres primeros lotes industriales y no se debe proceder a su comercialización hasta no haber completado los perfiles de disolución y comprobar que son similares.

El apartado de preguntas y respuestas sobre la calidad de los medicamentos "*Quality of medicines Q&A*"¹³⁰ incluye una pregunta sobre el medicamento que se utiliza en el ensayo de bioequivalencia.

"Quality of medicines Q&A" Pat I Data Submission:

Can the test product of a bioequivalence study be produced by the developer, irrespective of whether that developer is one of the manufacturing sites of the new product? H+V July 2008

En principio, el fabricante del biolote es el fabricante propuesto del medicamento para su comercialización.

En caso contrario, se debe demostrar que el biolote que ha fabricado otro laboratorio es representativo de un lote a escala industrial fabricado por el fabricante propuesto en el expediente de registro:

- ✓ El biolote y el medicamento fabricado por el fabricante propuesto deben tener la misma fórmula, especificaciones, proceso de fabricación y utilizar el mismo equipo.
- ✓ El fabricante de principio activo debe ser el mismo o asegurar que las características que pueden tener un impacto en la biodisponibilidad son idénticas.
- ✓ Las características de los excipientes que pueden tener un impacto en la biodisponibilidad del principio activo son idénticas.
- ✓ Los perfiles de disolución del biolote y otros lotes fabricados por el otro laboratorio y el los lotes fabricados por el fabricante propuesto (al menos tamaño piloto) deben ser similares. Se debe presentar también datos de análisis comparativos.

5.2.3. El contenido del Módulo 3 de Calidad de los medicamentos genéricos

En la *"Parte I: Requisitos de los expedientes normalizados de autorización de comercialización"* del Anexo I de la Directiva 2001/83¹², y el *"Volume 2B - Presentation and content of the dossier"*²² establecen la organización de la información química, farmacéutica y biológica de principios activos y sus correspondientes medicamentos en los diferentes apartados del Módulo 3 del expediente de registro en el formato CTD establecido por la ICH, con las particularidades que aplican a Europa. Ambas normativas no son específicas para los medicamentos genéricos, pero ambas normativas aplican también a los medicamentos genéricos presentados en Europa.

Se procede al análisis del contenido del Módulo 3 de los expedientes de registro en Europa.

5.2.3.1. La calidad del principio activo

La información de la calidad del principio activo se debe localizar en el apartado *"3.2.S Drug Substance"* del Módulo 3 del expediente de registro. Este apartado consta a su vez de 7 sub-apartados.

5.2.3.1.1. Información general de los materiales de partida y materias primas (3.2.S.1)

El apartado *"3.2.S.1 General Information"* no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH, a excepción de que para principios activos descritos en la Ph. Eur., se debe proporcionar la denominación de la Ph. Eur.

5.2.3.1.2. Proceso de fabricación del principio activo (3.2.S.2)

El apartado "3.2.S.2 *Manufacture*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH, con excepción de que debe demostrar el cumplimiento del principio activo utilizado con la "Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal a través de medicamentos y sus actualizaciones" publicada por la Comisión en el Diario Oficial de la Unión Europea presentando preferiblemente, un certificado de idoneidad en relación con la monografía pertinente de la Farmacopea europea expedido por la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento, o bien los datos científicos que corroboren dicho cumplimiento.

5.2.3.1.3. Caracterización del principio activo o principios activos (3.2.S.3)

El apartado "3.2.S.3 *Characterisation*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

5.2.3.1.4. Control del principio activo (3.2.S.4)

El apartado "3.2.S.4 *Control of drug substance*" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

Las monografías de la Ph. Eur. son aplicables a todos los principios activos que figuren en ella. No obstante, cuando un principio activo haya sido preparado mediante un método susceptible de dejar impurezas no controladas en la monografía, se deben declarar dichas impurezas y sus límites máximos de tolerancia y describir un procedimiento de ensayo adecuado. Además, en los casos en que una especificación de una monografía de la Ph. Eur. resulte insuficiente para garantizar la calidad del principio activo, se debe proponer especificaciones más adecuadas. En el caso de los procedimientos analíticos de un principio activo incluido en la Ph. Eur. se puede sustituir la descripción detallada por la referencia a la monografía.

Cuando el principio activo no esté descrito en la Ph. Eur., podrá aceptarse el cumplimiento con la monografía de la farmacopea de un tercer país aportando copia de la monografía y la validación de los procedimientos analíticos.

5.2.3.1.5. Estándares o materiales de referencia (3.2.S.5)

El apartado "3.2.S.5 *Reference standards or materials*" debe incluir material de referencia químico de la Ph. Eur., cuando sea relevante.

5.2.3.1.6. Envase y sistema de cierre de la sustancia activa (3.2.S.6)

El apartado "3.2.S.6 *Container closure system*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

5.2.3.1.7. Estabilidad del principio activo (3.2.S.7)

El apartado "3.2.S.7 *Stability*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

5.2.3.1.8. Otras consideraciones de calidad

Con respecto a la calidad del principio activo, hay dos particularidades más en Europa:

En primer lugar, en caso de que el principio activo esté publicado en monografía de la Ph. Eur, el expediente de registro (Módulo 3.2.R Información regional) puede hacer referencia a un **certificado de idoneidad** emitido por el EDQM. Los certificados de idoneidad sustituyen los datos pertinentes de calidad del principio activo en el Módulo 3. El fabricante debe garantizar que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad.

En segundo lugar, la descripción del proceso de fabricación, el control de calidad durante la fabricación, y la validación del proceso se pueden facilitar en un documento separado del expediente de registro ("*parte cerrada*") dirigido directamente a las autoridades competentes por el fabricante del principio activo, en calidad de **archivo maestro del principio** ("*Active Substance Master File*"). En este caso, el fabricante del principio activo debe proporcionar todos los datos que puedan resultar necesarios para que el solicitante pueda asumir la responsabilidad del medicamento. El fabricante debe comprometerse a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haber previamente informado al solicitante.

5.2.3.2. La calidad del producto terminado

La información de la calidad del medicamento se debe localizar en el apartado "3.2.P *Drug Product*" del Módulo 3 del expediente de registro. Este apartado consta a su vez de 8 sub-apartados.

5.2.3.2.1. Descripción y composición del producto terminado (3.2.P.1)

El apartado "3.2.P.1 *Description and composition of the drug product*" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

La "*terminología usual*" a utilizar en la descripción de los componentes debe ser la denominación principal recogida en la correspondiente monografía, para productos que figuren en la Ph. Eur.; para el resto de productos, la denominación común internacional recomendada por la OMS o, en su defecto, la denominación científica exacta. Con respecto a los colorantes, estos se deben denominar con el código "E" establecido en la Directiva 78/25/CE¹³¹ y/o en la Directiva 94/36/CE¹³².

5.2.3.2.2. Desarrollo farmacéutico (3.2.P.2)

El apartado "*3.2.P.2 Pharmaceutical Development*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

5.2.3.2.3. Proceso de fabricación del producto terminado (3.2.P.3)

El apartado "*3.2.P.3 Manufacture*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

5.2.3.2.4. Control de los excipientes (3.2.P.4)

El apartado "*3.2.P.4 Control of excipients*" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

Las monografías de la Ph. Eur. son aplicables a todos los excipientes que figuren en ella. En el caso de los procedimientos analíticos de excipientes incluidos en la Ph. Eur. se puede sustituir la descripción detallada por la referencia a la monografía. Cuando el excipiente no esté descrito en la Ph. Eur., podrá aceptarse el cumplimiento con la monografía de la farmacopea de un tercer país. En el caso de los colorantes, estos deben cumplir con los requisitos establecidos en la Directiva 78/25/CE y/o en la Directiva 94/36/CE y cumplir los criterios de pureza establecidos en la Directiva 95/45/CE¹³³.

Además, se debe demostrar el cumplimiento del excipiente utilizado con la minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal.

5.2.3.2.5. Control del producto terminado (3.2.P.5)

El apartado "*3.2.P.5 Control of drug product*" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

Las monografías de la Ph. Eur. son aplicables a todas las formas farmacéuticas que figuren en ella. En el caso de los procedimientos analíticos del medicamento podrá sustituirse la descripción detallada del mismo por la referencia que proceda del capítulo general.

Además, se deben proporcionar las especificaciones a liberación y durante el período de validez. Se establece que la desviación máxima tolerable del contenido del principio activo en el medicamento no podrá ser superior a $\pm 5\%$ en el momento de fabricación.

5.2.3.2.6. Estándares o materiales de referencia (3.2.P.6)

El apartado "3.2.P.6 *Reference standards or materials*" debe incluir material de referencia químico de la Ph. Eur., cuando sea relevante.

5.2.3.2.7. Envase y cierre del producto terminado (3.2.P.7)

El apartado "3.2.P.7 *Container closure system*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

5.2.3.2.8. Estabilidad del producto terminado (3.2.P.8)

El apartado "3.2.P.8 *Stability*" no presenta ninguna particularidad con respecto a lo establecido por las directrices de ICH en la guía M4Q.

5.2.3.2.9. Información regional (3.2.R)

El Módulo 3.2.R *Regional Information* consta del esquema del proceso de validación del medicamento (3.2.R.1), información sobre el dispositivo de administración y presentación de la marca CE, si aplica (3.2.R.2), Certificado de adecuabilidad a la farmacopea europea, si aplica (3.2.R.3) y información sobre medicamentos que contienen o utilizan en su proceso de fabricación materiales de origen animal o humano (3.2.R.4.)

5.3. Calidad de los Medicamentos genéricos en Estados Unidos

5.3.1. Regulación de la calidad de los medicamentos genéricos

La regulación de la calidad de los medicamentos en Europa se establece en:

- ✓ Sección 314.94 *Content and format of an abbreviated application (9)* del CFR
- ✓ Las guías de la *Food and Drug Administration* (FDA)
- ✓ La USP

5.3.1.1. La sección 314.94 *Content and format of an abbreviated application (9)* del CFR

El apartado (9) "*Chemistry, manufacturing, and controls*" de la sección 314.94 "*Content and format of an abbreviated application*" del CFR establece los requisitos de calidad de los medicamentos genéricos:

(9) *Chemistry, manufacturing, and controls.* (i) *The information required under § 314.50(d)(1), except that § 314.50(d)(1)(ii)(c) shall contain the proposed or actual master production record, including a description of the equipment, to be used for the manufacture of a commercial lot of the drug product.*

La sección 314.50 (d) (1) del CFR establece una descripción detallada de los requisitos de calidad de los medicamentos. En concreto, el apartado (i) establece los requisitos de calidad del principio activo y el apartado (ii) (a) los requisitos de calidad del medicamento:

Section 314.50 (d)

(1) *Chemistry, manufacturing, and controls section.* *A section describing the composition, manufacture, and specification of the drug substance and the drug product, including the following:*

(i) *Drug substance* . *A full description of the drug substance including its physical and chemical characteristics and stability; the name and address of its manufacturer; the method of synthesis (or isolation) and purification of the drug substance; the process controls used during manufacture and packaging; and the specifications necessary to ensure the identity, strength, quality, and purity of the drug substance and the bioavailability of the drug products made from the substance, including, for example, tests, analytical procedures, and acceptance criteria relating to stability, sterility, particle size, and crystalline form. The application may provide additionally for the use of alternatives to meet any of these requirements, including alternative sources, process controls, and analytical procedures. Reference to the current edition of the U.S. Pharmacopeia and the National Formulary may satisfy relevant requirements in this paragraph.*

(ii)(a) *Drug product* . *A list of all components used in the manufacture of the drug product (regardless of whether they appear in the drug product) and a statement of the composition of the drug product; the specifications for each component; the name and address of each manufacturer of the drug product; a description of the manufacturing and packaging procedures and in-process controls for the drug product; the specifications necessary to ensure the identity, strength, quality, purity, potency, and bioavailability of the drug product, including, for example, tests, analytical procedures, and acceptance criteria relating to sterility, dissolution rate, container closure systems; and stability data with proposed expiration dating. The application may provide additionally for the use of alternatives to meet any of these requirements, including alternative components, manufacturing and packaging procedures, in-process controls, and analytical procedures. Reference to the current edition of the U.S. Pharmacopeia and the National Formulary may satisfy relevant requirements in this paragraph.*

Además la misma sección 314.50 (d) (1) del CFR establece en el apartado (ii) (b) los requisitos de calidad de cada lote utilizado para demostrar la bioequivalencia con el medicamento de referencia y cada lote utilizado para realizar los estudios de estabilidad:

*(b) Unless provided by paragraph (d)(1)(ii)(a) of this section, **for each batch of the drug product used to conduct a bioavailability or bioequivalence study** described in § 320.38 or § 320.63 of this chapter **or used to conduct a primary stability study**: The batch production record; the specification for each component and for the drug product; the names and addresses of the sources of the active and noncompensial inactive components and of the container and closure system for the drug product; the name and address of each contract facility involved in the manufacture, processing, packaging, or testing of the drug product and identification of the operation performed by each contract facility; and the results of any test performed on the components used in the manufacture of the drug product as required by § 211.84(d) of this chapter and on the drug product as required by § 211.165 of this chapter.*

Además, la sección 314.94 (9) del CFR establece que también se debe aportar en el expediente de registro la guía de fabricación actual o propuesta, incluyendo una descripción del equipo utilizado en la fabricación de un lote comercial de medicamento o una descripción detallada comparativa del proceso de fabricación para un lote representativo del medicamento.

(9) Chemistry, manufacturing, and controls.** (i) The information required under § 314.50(d)(1), except that § 314.50(d)(1)(ii)(c) shall contain the **proposed or actual master production record, including a description of the equipment, to be used for the manufacture of a commercial lot of the drug product.

5.3.1.2. Las guías de la Food and Drug Administration (FDA)

La FDA tiene publicadas además de las guías adoptadas de la ICH, sus propias guías en materia de calidad de medicamentos que deben ser consideradas en el expediente de registro de los medicamentos en Estados Unidos. Estas guías científicas son preparadas por el personal de la FDA y están disponibles en la página web de la FDA en los subapartados "Pharmaceutical Quality/CMC" y "Generics" del apartado "Guidances (Drugs)"³⁸.

5.3.1.3. La Farmacopea americana (USP)

La USP (del inglés *United States Pharmacopeia*, USP) es la farmacopea oficial en Estados Unidos y es elaborada por la U.S. Pharmacopeial Convention. La USP incluye normas de referencia (monografías) para medicamentos, principios activos, excipientes y monografías generales. Las monografías de la USP¹³⁴ son estándares de obligado cumplimiento por parte de los fabricantes para garantizar la calidad de los productos y deben ser aplicados en los procedimientos de registro de los medicamentos en Estados Unidos. Las monografías se elaboran por grupos de expertos, autoridades reguladoras, laboratorios nacionales de control, el laboratorio de la USP y fabricantes de las sustancias.

A continuación, se estudia el contenido de las guías técnicas de la FDA en materia de calidad de los medicamentos genéricos y el contenido del Módulo 3 de Calidad del expediente de registro:

- ✓ **Las guías de calidad de la FDA**
- ✓ **El contenido del Módulo 3 de Calidad** del expediente de registro

5.3.2. Las guías de CALIDAD de la FDA

Las guías de calidad de la FDA incluyen temas sobre aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos del medicamento en Estados Unidos y complementan las guías de la ICH. A continuación, se revisan aquellas guías que aplican a la calidad de los medicamentos y que aplican también a los medicamentos genéricos:

- ✓ Principio activo
- ✓ Fabricación y control
- ✓ Impurezas
- ✓ Especificaciones, procedimientos analíticos y validación analítica
- ✓ Excipientes
- ✓ Acondicionamiento
- ✓ Estabilidad
- ✓ Tipos específicos de medicamentos

5.3.2.1. Guías de PRINCIPIO ACTIVO

La guía "*Guidance for Industry: Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances*"¹³⁵ proporciona recomendación sobre la información adecuada acerca de la fabricación y control de principios activos.

La guía "*Guidance for Industry: Drug Master Files: Guidelines*"¹³⁶ detalla el procedimiento "*Drug Master File*" (DMF)¹³⁷ regulado por la sección 314.420 del CFR específico en Estados Unidos para la presentación de la documentación de calidad a las autoridades sanitarias.

Hay cinco tipos de DMF (ver **Tabla 48**) y el DMF de Tipo II es para principios activos. Este procedimiento permite la protección de la confidencialidad de la propiedad intelectual del fabricante al mismo tiempo que se permite que el solicitante de la autorización de comercialización del medicamento pueda tener plena responsabilidad sobre el medicamento.

Tabla 48: Tipos de DMF en Estados Unidos

Tipo de DMF		Contenido
Tipo I:	Lugar de fabricación	Describe el lugar de fabricación, los equipos y las operaciones de lugares de fabricación situados fuera de Estados Unidos para ayudar a la FDA a llevar a cabo una inspección
Tipo II	Principio activo, Intermedio o material utilizado en su preparación	Describe todos los pasos de fabricación y control de un principio activo, intermedio de un principio activo, material utilizado en su preparación
Tipo III	Material de acondicionamiento	Describe los componentes de un material de acondicionado con sus fabricantes, los controles y sus especificaciones, además de datos toxicológicos.
Tipo IV	Excipiente, colorante, aromatizante, esencia o material utilizado en su preparación	Describe todos el proceso de fabricación, especificaciones y métodos de control de un excipiente, colorante, aromatizante, esencia o material utilizado en su preparación, además de datos toxicológicos.
Tipo V		DMF para proporcionar información diferente de los anteriores tipos de DMF.

5.3.2.2. Guías de FABRICACIÓN Y CONTROL

La guía "*Guidance for Industry: Submitting Documentation for the Manufacturing of and Controls for Drug Products*"¹³⁸ describe la documentación a presentar sobre el proceso de fabricación de los medicamentos y el sistema de control de calidad de las materias primas, controles en proceso y producto terminado.

5.3.2.3. Guías de IMPUREZAS

La guía "*Guidance for Industry: Residual Solvents in Drug Products Marketed in the United States*"¹³⁹ completa la guía Q3A de la ICH para establecer como limitar el uso de disolventes residuales, como clasificarlos y como establecer la exposición máxima diarias permitida.

En materia de impurezas, cabe destacar dos guías específicas para el control de las impurezas en los medicamentos genéricos: la "*Guidance for Industry: ANDAs: Impurities in Drug Substances*"¹⁴⁰ completa la guía ICH Q3A para establecer las especificaciones y definir los límites de notificación, identificación y cualificación en el caso de las impurezas de principios activos de un medicamento genérico. La guía "*Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products*"¹⁴¹ completa la guía ICH Q3B para establecer las especificaciones y definir los límites de notificación, identificación y cualificación en el caso de las impurezas de principios activos clasificadas como productos de degradación en un medicamento genérico.

5.3.2.4. Guías de ESPECIFICACIONES, PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS Y VALIDACIÓN ANALÍTICA

La guía "*Guideline for submitting samples and analytical data for methods validation*"¹⁴² define las muestras y datos de los procedimientos de análisis que se deben aportar para la evaluación de dichos métodos. La "*Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation for drugs and biologics*"¹⁴³ que aún está en desarrollo, sustituirá la guía anterior para definir de forma muy detallada los tipos de procedimiento analíticos, los estándares de referencia, el contenido y el formato de los procedimientos analíticos en los expedientes de registro, los métodos de validación de estos procedimientos y los análisis estadísticos. La guía "*Reviewer guidance: validation of chromatographic methods*"¹⁴⁴ describe los tipos de métodos cromatográficos y establece recomendaciones sobre los parámetros a determinar para su validación.

En este apartado se debe destacar también la guía "*Guidance for Industry Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules*"¹⁴⁵, en borrador pero es específica de los medicamentos genéricos que se presentan en forma de comprimidos y cápsulas. De acuerdo a esta guía, cambios en el tamaño y la forma de comprimidos y cápsulas de medicamentos genéricos respecto al medicamento de referencia pueden dificultar el cumplimiento y aceptación del medicamento por parte del paciente conduciendo a errores médicos. Por ello, se recomienda que en el desarrollo de un medicamento genérico se tomen en consideración las características físicas del medicamento de referencia con el objetivo de asegurar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, aunque no afecten a la bioequivalencia entre ambos medicamentos.

Tabla 49: Características físicas de los comprimidos y cápsulas de los medicamentos genéricos en relación al medicamento de referencia

Característica física	Recomendación de la guía	
Tamaño	Similar al medicamento de referencia para que la deglución sea comparable con el medicamento genérico	✓ Si el medicamento de referencia es igual o menor a 17 mm de largo, el genérico no debe superar el 20% de su medida y nunca ser superior a 17 mm, y no más del 40% en volumen.
		✓ Si el medicamento de referencia es superior a 17 mm de largo, el genérico no debe superar sus medidas ni en largo ni en volumen.
		✓ El medicamento genérico no debe superar 22 mm de largo y las cápsulas no deben superar el tamaño 00. Para cápsulas con un tamaño menor de 00, el medicamento genérico puede incrementar en un tamaño de cápsula
Forma	Similar al medicamento de referencia o una forma que sea más fácil de deglutir por parte del paciente	✓ Las formas con menor área de sección (mejor la forma alargada que la redonda)
Otros atributos	Estudiar recubrimiento, peso, superficie del área, tiempo de disgregación cualquier	

	otro atributo relacionado con facilitar el cumplimiento de la medicación
--	--

La guía "*Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation*"¹⁴⁶ establece los criterios de evaluación de las ranuras de partición en los comprimidos para facilitar la posología del medicamento y aspectos relevantes del etiquetado. En esta guía hay un aspecto destacable en materia de medicamentos genéricos. Las ranuras facilitan la partición de los comprimidos en fracciones cuando menos de un comprimido está establecido en la posología del medicamento. Aunque no hay requisitos específicos sobre las ranuras en los medicamentos genéricos, la guía establece que son un aspecto determinante para poder considerar un medicamento genérico de un medicamento de referencia y que debe haber consistencia en este aspecto entre ambos medicamentos para que el paciente pueda ajustar la dosis de la misma manera y evitar a su vez competencia en el mercado entre ambos medicamentos por motivo de diferencias en la ranura.

Por último, cabe destacar la "*Dissolution methods database*"¹⁴⁷ que es una base de datos que proporciona información sobre el método de disolución recomendado por la FDA para aquellos medicamentos que no tiene un ensayo de disolución definido en la USP. Se pueden aceptar métodos alternativos cuando estén justificados por datos de soporte.

5.3.2.5. Guías de EXCIPIENTES

La guía "*Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products*"¹⁴⁸ acerca del uso de dos ftalatos (DBP y DEHP) recomienda que no se utilicen debido a riesgos potenciales para la salud humana. La guía "*Guidance for Industry - The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-Regulated Products for Human Use*"¹⁴⁹ establece recomendaciones sobre el uso seguro de las gelatinas en los medicamentos con respecto al potencial riesgo de BSE.

5.3.2.6. Guías de ACONDICIONAMIENTO

La guía "*Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics*"¹⁵⁰ detalla la información a aportar en el expediente de registro sobre material de acondicionamiento para diferentes formas farmacéuticas. Además, la "*Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics Questions and Answers*"¹⁵¹ es un documento de preguntas y respuestas a la guía anterior.

5.3.2.7. Guías de ESTABILIDAD

La guía "*Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products*"¹⁵² establece que los medicamentos genéricos deben cumplir con las guías Q1 de la ICH de estabilidad. La "*Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers*"¹⁵³ es un documento de preguntas y respuestas a la guía anterior.

5.3.2.8. Guías de PRODUCTOS ESPECÍFICOS

La FDA tiene publicadas además guías sobre productos específicos: "*Guidance for Industry Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products*"¹⁵⁴ sobre la calidad de medicamentos nasales y para inhalación, "*Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation, Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets*"¹⁵⁵ sobre la calidad de medicamentos que se disuelven en la boca, "*Guidance for Industry Residual Drug in Transdermal and Related Drug Delivery Systems*"¹⁵⁶ sobre la calidad de medicamentos transdérmicos y de sistemas de liberación de medicamentos.

5.3.3. El contenido del Módulo 3 de Calidad de los medicamentos genéricos

La "*Guidance for Industry ANDA Submissions — Content and Format of Abbreviated New Drug Applications*"⁷⁹, establecen la organización de la información química, farmacéutica y biológica de principios activos y sus correspondientes medicamentos en los diferentes apartados del Módulo 3 del expediente de registro específico de los medicamentos genéricos en el formato CTD establecido por la ICH, con las particularidades que aplican a Estados Unidos. La "*ANDA Checklist for Completeness and Acceptability*" es un *check-list* sobre el módulo 3 de Calidad de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos que también ofrece detalles en cuanto al contenido de calidad.

Por último, cabe destacar el documento "*Question-based review*" (QbR)" para la evaluación de la calidad de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos. Este documento incorpora los aspectos científicos y regulatorios más importantes acerca de los atributos críticos esenciales para asegurar un medicamento genérico de calidad. El QbR proporciona una guía al evaluador para la evaluación de la calidad del medicamento genérico y proporciona transparencia a las compañías farmacéuticas sobre la lógica de los evaluadores en sus evaluaciones de calidad.

En Estados Unidos, hay una parte de la normativa de calidad específica para los medicamentos genéricos, además de la normativa de calidad para cualquier expediente de registro presentado en los Estados Unidos, entre ellos, los expedientes de los medicamentos genéricos.

Se procede al análisis del contenido del Módulo 3 de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos en Estados Unidos.

5.3.3.1. La calidad del principio activo

La información de la calidad del principio activo se debe localizar en el apartado "*3.2.S Drug Substance*" del Módulo 3 del expediente de registro. Este apartado consta a su vez de 7 subapartados.

5.3.3.1.1. Información general de los materiales de partida y materias primas (3.2.S.1)

El apartado "*3.2.S.1 General Information*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH, a excepción de que para principios activos descritos en la USP, se debe proporcionar la denominación de la USP.

En este apartado se deben incluir todas las propiedades fisico-químicas, aunque no sean críticas para la formulación y explicar el motivo por el cual no se consideran críticas.

De entre las distintas propiedades fisico-químicas, la solubilidad y el polimorfismo se consideran especialmente relevantes: la solubilidad es crucial para el desarrollo de una formulación y se debe establecer de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica en formas farmacéuticas orales; se debe presentar toda la lista posible de formas polimórficas indicando la más estable y la que está presente en el medicamento.

5.3.2.1.2. Proceso de fabricación del principio activo (3.2.S.2)

El apartado "*3.2.S.2 Manufacture*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

Se debe proporcionar el certificado de normas de correcta fabricación vigente (GMP).

Se debe proporcionar el certificado de análisis del fabricante del principio activo que corresponde al lote utilizado para la fabricación de los lotes piloto.

5.3.2.1.3. Caracterización del principio activo o principios activos (3.2.S.3)

El apartado "*3.2.S.3 Characterisation*" debe identificar todas las impurezas potenciales presentes en el principio activo y su origen, aunque haya un método de sustancias relacionadas en la USP, y los procedimientos utilizados para identificar y caracterizar estas impurezas.

Además, se deben incluir los estudios realizados de polimorfismo y los métodos utilizados para identificar los posibles polimorfos en el principio activo (rayos-x, DSC, y literatura).

5.3.2.1.4. Control del principio activo (3.2.S.4)

El apartado "*3.2.S.4 Control of drug substance*" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

Las **monografías de la USP** son aplicables a todos los principios activos que figuren en ella. No obstante, en los casos en que una especificación de una monografía de la USP resulte insuficiente para garantizar la calidad del principio activo, se debe proponer especificaciones más adecuadas.

Además, se debe considerar la necesidad de añadir ensayos adicionales, como el polimorfismo o el tamaño de partícula.

En el caso de los **procedimientos analíticos** de un principio activo incluido en la USP no se requiere realizar la validación del procedimiento pero si se debe proporcionar la verificación del mismo para demostrar que el procedimiento de USP específico. También es posible presentar un procedimiento analítico alternativo a la USP si se demuestra equivalencia o superioridad con el mismo, y en este caso, debe aportarse la validación completa.

Cuando el principio activo no esté descrito en la USP, podrá aceptarse el cumplimiento con la monografía de la farmacopea de un tercer país u otras especificaciones establecidas por el fabricante). En todos estos casos se requiere la presentación de la validación completa de los procedimientos de análisis.

Se deben proporcionar una justificación de la especificación propuesta.

- ✓ Si el principio activo está descrito en la USP, se deben incluir los límites de USP en la tabla.
- ✓ Si el medicamento de referencia se utiliza como justificación, se deben también incluir los resultados del medicamento de referencia.
- ✓ Si se utiliza como justificación la ICH, entonces se debe explicar el cálculo de los límites de la ICH en base a la dosis máxima diaria.

Una impureza debe ser cualificada si se establece una especificación por encima del límite de cualificación. Cuando un principio activo se encuentra descrito en una monografía de la USP, el límite de impurezas especificadas no debe ser superior al establecido en dicha monografía, en caso contrario, debería cualificarla y solicitar a la USP un cambio en el límite de la especificación. En el caso de que no esté establecido un límite para impurezas en la USP, se recomienda cualificar la impureza. Las opciones para cualificar una impureza incluyen:

- ✓ Referencia a una impureza especificada listada en la monografía de la USP
- ✓ Comparativa con el medicamento de referencia
- ✓ Identificando la impureza como metabolito significativo del principio activo
- ✓ Referencias bibliográficas o otras farmacopeas (EP, BP, JP)
- ✓ Llevando a cabo estudios toxicológicos.

Las impurezas no especificadas no deben tener un límite superior al que establece la guía de la ICH Q3A, incluso en el caso que una monografía de la USP permitiera un límite superior. Por el contrario, si el límite de la monografía de la USP es inferior al de la guía de la ICH, se debe tomar el límite de la USP. Para "cualquier impureza no especificada", se debe demostrar que se han realizado estudios con los que no ha sido posible identificar dicha impureza.

Se debe incluir una tabla incluyendo los **resultados para cada lote de principio activo** utilizado en la fabricación de los lotes piloto y se deben proporcionar los certificados de análisis con las especificaciones y los resultados de los ensayos del fabricante del principio activo y del fabricante del medicamento.

5.3.2.1.5. Estándares o materiales de referencia (3.2.S.5)

El apartado "*3.2.S.5 Reference standards or materials*", debe incluir material de referencia químico de la USP con una mínima información (número de lote). Si se utiliza un estándar interno se debe indicar el número de lote, origen, localización del certificado y/o cualificación de la información.

Para estándares que no son de USP, se debe incluir un certificado de análisis con detalles de su preparación, cualificación y caracterización. El estándar debe ser de la máxima pureza posible (puede requerir recristalizaciones adicionales) y completamente caracterizado (puede requerir ensayos adicionales), además de su identificación.

5.3.2.1.6. Envase y sistema de cierre de la sustancia activa (3.2.S.6)

El apartado "*3.2.S.6 Container closure system*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

5.3.2.1.7. Estabilidad del principio activo (3.2.S.7)

El apartado "*3.2.S.7 Stability*" no presenta particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

5.3.2.1.8. Otras consideraciones de calidad

Con respecto a la calidad del principio activo, hay una particularidades más en Estados Unidos: la descripción del proceso de fabricación, el control de calidad durante la fabricación, y la validación del proceso se pueden facilitar en un documento separado del expediente de registro dirigido directamente a las autoridades competentes por el fabricante del principio activo, en calidad de **"Drug Master File" de Tipo II**. En este caso, el fabricante del principio activo debe proporcionar todos los datos que puedan resultar necesarios para que el solicitante pueda asumir la responsabilidad del medicamento. El fabricante debe comprometerse a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haber previamente informado al solicitante.

5.3.2.2. La calidad del producto terminado

La información de la calidad del medicamento se debe localizar en el apartado "3.2.P Drug Product" del Módulo 3 del expediente de registro. Este apartado consta a su vez de 8 subapartados.

5.3.2.2.1. Descripción y composición del producto terminado (3.2.P.1)

El apartado "3.2.P.1 Description and composition of the drug product" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

En este apartado, se debe adjuntar **una comparativa entre la fórmula del medicamento genérico y la fórmula del medicamento de referencia**, éste último, en base a la información que conste en el prospecto autorizado. Además, se deben también identificar las posibles **sobredosificaciones** de la formulación y justificarlas en base a la demostración de que el medicamento de referencia tiene la misma sobredosificación. También, se debe detallar el **tamaño y la forma de comprimidos y cápsulas**, y **ranuras** en comparación con las del medicamento de referencia.

En referencia a los **excipientes**, se debe presentar una tabla comparativa entre la cantidad de excipiente por unidad de dosis en el medicamento y los límites declarados en la base de datos "Inactive Ingredient Database" ⁴⁶ de la FDA. Además, si aplica, se debe proporcionar el cálculo de hierro diario, el cálculo de la cantidad en fenilalanina en medicamentos que contienen aspartamo, la cantidad de alcohol, y la cantidad de sodio en antibióticos que contengan sodio.

Para las **vías de administración parenteral, oftálmica u ótica y tópica** en las que es preferible usar exactamente los mismos excipientes y en la misma concentración que el medicamento de referencia pero se aceptan algunas diferencias, se deben identificar y caracterizar estas diferencias y proporcionar información que demuestre que estos cambios no afectan a la seguridad y eficacia del medicamento.

En cuanto al **mecanismo de liberación**, el medicamento genérico puede utilizar un mecanismo diferente del medicamento de referencia siempre que demuestre en este apartado que el funcionamiento y la seguridad son equivalentes con el medicamento de referencia.

5.3.2.2.2. Desarrollo farmacéutico (3.2.P.2)

El apartado "3.2.P.2 Pharmaceutical Development" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

En este apartado se deben incluir una **caracterización completa del medicamento de referencia** (datos de disolución, impurezas que contiene y variabilidad en contenido de lote a lote) y se debe explicar **cómo se ha diseñado el medicamento genérico** para que sea bioequivalente con el medicamento de referencia: entre otros aspectos se encuentran los estudios de la disolución comparativos, el mecanismo de liberación, los estudios realizados para ajustar la formulación y variables de la fabricación para tener un medicamento bioequivalente, y todas las formulaciones ensayadas para identificar las más importantes que permitan identificar los componentes que son críticos en la formulación. En algunas ocasiones, el diseño también debe tener en cuenta aspectos como la baja solubilidad y/o la baja permeabilidad del principio activo, la poca disolución o la pobre estabilidad de medicamento.

El **método de disolución** puede ser el recomendado en la base de datos *“Recommended Dissolution Method”*¹⁵⁷ que es una base de datos que proporciona información sobre el método de disolución recomendado por la FDA para aquellos medicamentos que no tiene un ensayo de disolución definido en la USP. Se pueden aceptar métodos alternativos cuando estén justificados por datos de soporte. La descripción de fórmulas alternativas debe permitir establecer condiciones para el ensayo de disolución que permita detectar diferencias en la fórmula y establecer criterios de aceptación en los materiales de partida o propiedades del principio activo. En este apartado se debe justificar el tamaño y la forma de comprimidos y cápsulas, o cualquier otro atributo físico relevante en comparación con las del medicamento de referencia y demostrar que son similares.

Cuando el medicamento genérico tiene los mismos excipientes y en la misma concentración que el medicamento de referencia, se puede justificar la ausencia de estudios de compatibilidad.

Los lotes piloto (*“exhibit batch”*²) deben estar fabricados con el mismo grado de excipiente que el que se utilizará para la fabricación comercial. Se debe demostrar que la capacidad para escalar los lotes piloto a escala de producción y la capacidad para fabricar el medicamento de forma consistente con el tiempo. Por tanto, se deben identificar los parámetros críticos del proceso y los pasos críticos del proceso que permiten controlar el proceso de fabricación del medicamento. Se debe discutir la experiencia con otros medicamentos utilizando los mismos procesos y equipos y cualquier otra referencia que permita asegurar que el proceso de fabricación de los lotes comerciales es equivalente al proceso de fabricación del lote piloto.

² *Exhibit Batches refer to any batch submitted in support of an NDA or ANDA. This includes bioequivalence, test, and comercial production batches of a drug product*

5.3.2.2.3. Proceso de fabricación del producto terminado (3.2.P.3)

El apartado "*3.2.P.3 Manufacture*" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

Se debe proporcionar el certificado de normas de correcta fabricación vigente (GMP).

En este apartado (o bien en el apartado regional 3.2.R.1.P.1) se deben aportar las guías de fabricación de los lotes piloto, la guía de fabricación propuesta para la comercialización del medicamento para el lote mayor (no más de 10 veces el tamaño del lote piloto), la guía de acondicionamiento propuesta y una declaración de cómo se hará el reprocesado. Además, se debe explicar cualquier diferencia en los controles en proceso entre el proceso de los lotes piloto y el proceso propuesto y se debe resumir el equipo utilizado en los lotes piloto y el propuesto para comercialización e indicar cualquier diferencia en los principios operaciones de los mismos.

Se deben establecer los controles en proceso, las especificaciones a liberación y la descripción del proceso para el proceso de fabricación propuesto para la comercialización del medicamento. Se pueden proponer unos rangos fijos de los parámetros operacionales en la guía de fabricación propuesta o bien indicar que dicho parámetros se ajustaran para alcanzar los resultados deseados.

5.3.2.2.4. Control de los excipientes (3.2.P.4)

El apartado "*3.2.P.4 Control of excipients*" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

En este apartado se debe identificar el origen de los excipientes y la tabla de especificaciones debe incluir el "grado" del excipiente. Además, se deben proporcionar los certificados de los fabricantes de los excipientes y del fabricante del medicamento. En el caso de excipientes de origen animal, se debe hacer referencia a los certificados TSE y país de origen.

Los excipientes nuevos no deben utilizarse prácticamente nunca en el desarrollo de un medicamento genérico. En caso de que se utilicen es necesario aportar datos de fabricación, caracterización y control y su cualificación de seguridad.

5.3.2.2.5. Control del producto terminado (3.2.P.5)

El apartado "*3.2.P.5 Control of drug product*" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

Las **monografías de la USP** son aplicables a todos los medicamentos que figuren en ella. En el caso de los procedimientos analíticos del medicamento se debe proporcionar un resumen de cada método no descrito en la USP. Si se utiliza un método de USP, se debe proporcionar una verificación del método.

Con respecto a las impurezas, cuando un medicamento se encuentra descrito en una monografía de la USP, el límite de impurezas especificadas no debe ser superior al establecido en dicha monografía o a los límites establecidos en la guía ICH Q3B. En caso contrario, se debería cualificar y solicitar a la USP un cambio en el límite de la especificación. Las opciones para cualificar una impureza incluyen:

- ✓ El límite observado y la especificación propuesta para la impureza no exceden el nivel observado en el medicamento de referencia en la fecha de caducidad o próxima a ella.
- ✓ La impureza es un metabolito significativo del principio activo.
- ✓ El límite observado y la especificación propuesta para la impureza está adecuadamente justificado por la literatura científica
- ✓ El límite observado y la especificación propuesta para la impureza no exceden el nivel que ha sido adecuadamente evaluado en los estudios de toxicidad.

Las **impurezas no especificadas** no deben tener un límite superior al que establece la guía de la ICH Q3B, incluso en el caso que una monografía de la USP permitiera un límite superior. Por el contrario, si el límite de la monografía de la USP es inferior al de la guía de la ICH, se debe tomar el límite de la USP.

Cuando el medicamento de referencia se utiliza como base para la justificación de un límite para producto de degradación, los resultados del medicamento de referencia se deben incluir en la tabla.

Se debe proporcionar una declaración de la disponibilidad e identificación de muestras: forma farmacéutica y número de lote y dosis del medicamento.

Además, se deben proporcionar los certificados de análisis.

5.3.2.2.6. Estándares o materiales de referencia (3.2.P.6)

El apartado "*3.2.P.6 Reference standards or materials*", si se utiliza el mismo estándar que el principio activo, es suficiente con hacer referencia cruzada. Si se utiliza un estándar de USP, se requiere una mínima información (número de lote). Si se utiliza un estándar interno se debe indicar el número de lote, origen, localización del certificado y/o cualificación de la información.

5.3.2.2.7. Envase y cierre del producto terminado (3.2.P.7)

El apartado "*3.2.P.7 Container closure system Manufacture*" presenta varias particularidades con respecto a lo establecido en la guía M4Q⁵⁷ de la ICH.

Se debe identificar el origen de los fabricantes y sus direcciones.

Se deben incluir los distintos acondicionados que se utilizaran (presentaciones), tamaño, el fabricante y el número de DMF. Además, se deben indicar además los ensayos realizados para cualificar el material como seguro, según las monografías de la USP, o cualquier certificación aceptada por el CFR.

5.3.2.2.8. Estabilidad del producto terminado (3.2.P.8)

El apartado "*3.2.P.8 Stability*" no presenta ninguna particularidad con respecto a lo establecido por las directrices de ICH en la guía M4Q.

Las especificaciones que sean diferentes que las de liberación se deben resaltar y justificar.

5.2.3.2.9. Información regional (3.2.R)

El Módulo "*3.2.R Regional Information*" consta de las guías de fabricación del principio activo, las ejecutadas y la guía en blanco (3.2.R.1.S), los protocolos de comparabilidad (3.2.R.2.S) y el método de validación del acondicionado (3.2.R.3.S) para el principio activo; las guías de fabricación del medicamento (3.2.R.1.P.1), la información sobre los componentes incluyendo los certificados de análisis de los fabricantes y del fabricante del medicamento de los lotes de principio activo, excipientes y acondicionados utilizados en los lotes piloto de los estudios de estabilidad y el lote utilizado para demostrar bioequivalencia (3.2.R.1.P.2), los protocolos de comparabilidad (3.2.R.2.P) y el método de validación del acondicionado (3.2.R.3.P) para el principio activo

5.4. Discusión: Análisis comparativo

A continuación se realiza un análisis comparativo entre Europa y Estados Unidos de los diferentes aspectos estudiados en este capítulo:

1. Los requisitos de calidad de los principios activos y medicamentos en Europa y en Estados Unidos se establecen los siguientes textos legales: las guías internacionales de la ICH adoptadas por Europa y Estados Unidos, la normativa oficial propia establecida para Europa y para Estados Unidos y las guías específicas de Europa y Estados Unidos que completan lo establecido en la normativa oficial anterior. En la **Tabla 50** se muestra una comparativa en los diferentes rangos de estos textos legales que regulan la calidad de los medicamentos en Europa y en Estados Unidos.

Tabla 50: Normativa en materia de calidad de medicamentos en Europa y en Estados Unidos.

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Guías internacionales	-Guías de la ICH publicadas en por la Comisión Europea	-Guías de la ICH publicadas en el Federal Register
Normativa oficial	-Directiva 2001/83. Anexo I sobre "Normas y protocolos analíticos, toxicológicos farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos". Parte I	-314.94 Content and format of an abbreviated drug application. (a) <i>Abbreviated new drug applications</i> , (9) <i>Chemistry, manufacturing and controls</i> del CFR
Guías regionales	-Guía de la Comisión Europea: <i>Volume 2B - Presentation and content of the dossier</i> -Guías técnicas de calidad de la EMA -Ph. Eur.	-Guías técnicas de calidad de la FDA - Guías de contenido del Módulo 3 de la FDA -USP

2. A nivel **internacional**, la armonización alcanzada por la ICH en materia de calidad de medicamentos es muy notable. En la actualidad existen un total de 11 temas de armonización en materia de calidad de medicamentos con guías técnicas relacionadas con estabilidad, validación analítica, impurezas, farmacopeas, especificaciones, buenas prácticas de fabricación y desarrollo farmacéutico de medicamentos. En el estudio detallado de estas guías se observan que todas las guías de la ICH han sido adoptadas a nivel de Europa y Estados Unidos y cabe destacar que ninguna de ellas es específica de la calidad de los medicamentos genéricos pero aplican también a los medicamentos genéricos.

En **Europa**, la Comisión Europea ha adoptado todas las guías en materia de calidad del principio activo y del medicamento publicadas por la ICH a través de la publicación en las en el volumen 3 de las Normas que rigen los medicamentos de uso humano en la Unión Europea ("*Rules Governing Medicinal Products in the European Union*"). Estas guías se encuentran publicadas en la página web de la EMA.

En **Estados Unidos**, la FDA ha adoptado todas las guías en materia de calidad del principio activo y del medicamento publicadas por la ICH a través de la publicación en el Federal Register todas las. Estas guías se encuentran publicadas en la página web de la FDA.

3. Además de las guías de la ICH, en Europa y en Estados Unidos hay requisitos adicionales específicos para cada región.

En **Europa**, la Directiva 2001/83 que regula en su Parte I del Anexo I la calidad de los medicamentos a nivel Europeo, no es específica de los medicamentos genéricos, sino que aplica a cualquier medicamento pero regula aspectos adicionales específicos sólo de Europa:

- ✓ las **monografías de la Farmacopea Europea** son aplicables a todas las sustancias que figuren en ella (principios activos, excipientes, formas farmacéuticas). A diferencia de la USP, la Ph.Eur. no tiene publicadas monografías de medicamentos, sino que encontramos capítulos generales de formas farmacéuticas.
- ✓ Posibilidad de presentar la documentación de calidad de un principio activo a través de la un **Certificado de idoneidad** emitido por el EDQM.
- ✓ Posibilidad de presentar la documentación de calidad de un principio activo a través de la un **Archivo maestro del principio activo**.
- ✓ Demostrar el cumplimiento con la "*Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal a través de medicamentos y sus actualizaciones*" de la Comisión Europea.

Además, las guías de calidad propias de la EMA en materia de principio activo, fabricación, impurezas, especificaciones, procedimientos analíticos y validación analítica, excipientes, acondicionado, estabilidad y desarrollo farmacéutico completan lo establecido por las guías de la ICH, es decir, completan temas no tratados en las guías de la ICH para los que la EMA considera necesario una guía que defina los requisitos en Europa. Estas guías son aplicables a cualquier medicamento y sólo hay una guía sobre bioequivalencia "*Guideline on the investigation of bioequivalence*" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) que destaca algunas particularidades en materia de calidad requerida para los lotes utilizados en el estudio de bioequivalencia (biolotes).

En **Estados Unidos**, la *sección 314.94 Content and format of an abbreviated drug application. (a) Abbreviated new drug applications, (9) Chemistry, manufacturing and controls* del CFR es específica de los medicamentos genéricos. Hay requisitos específicos relacionados con aspectos de calidad de los lotes utilizados en la bioequivalencia y estudios de estabilidad y la guía de fabricación propuesta y también hay aspectos adicionales específicos sólo de Estados Unidos para cualquier medicamento:

- ✓ la edición en vigor de la USP debe ser una referencia para cumplir con todos los requisitos, tanto de principio activo como excipientes y medicamentos. Cabe destacar, que la USP (a diferencia de Europa) tiene publicadas monografía de medicamentos.

Además, las guías de calidad propias de la FDA en materia de principio activo, fabricación, impurezas, especificaciones, procedimientos analíticos y validación analítica, excipientes, acondicionado, estabilidad y desarrollo farmacéutico completan lo establecido por las guías de la ICH, es decir, completan temas no tratados en las guías de la ICH para los que la FDA considera necesario una guía que defina los requisitos en Estados Unidos. Estas guías son muchas de ellas aplicables a cualquier medicamento, pero hay varias guías específicas de calidad de los medicamentos genéricos: "*Guidance for Industry: ANDAs: Impurities in Drug Substances*", "*Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products*", "*Guidance for Industry Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules*", "*Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products*" y la guía "*Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation*" contiene algún aspecto específico de los medicamentos genéricos.

Por tanto, las guías específicas en materia de calidad de los medicamentos genéricos las encontramos publicadas a nivel regional en Europa y en Estados Unidos, y no están armonizadas.

4. A continuación se estudia para cada tema específico de calidad, las guías de la ICH, las guías regionales de la EMA y las guías regionales de la FDA.

4.1. En materia de **estabilidad** hay cuatro guías de la ICH sobre estabilidad de nuevos principios activos y medicamentos, estudios de fotoestabilidad, diseño de "*bracketing y matrixing*" y evaluación de los datos de estabilidad. Se deben realizar estudios que demuestren la estabilidad del principio activo y el medicamento en condiciones a largo plazo y aceleradas para establecer un periodo de reensayo y condiciones de almacenamiento para el principio activo, y periodo de validez y condiciones de almacenamiento para el medicamento. También se debe demostrar la estabilidad frente a la luz y realizar estudios de degradación forzadas para establecer las impurezas potenciales en el principio activo y en el medicamento. Se observa que ninguna de estas guías se refiere a principios activos que ya existen autorizados en Europa o Estados Unidos, es decir, el caso de los principios activos de los medicamentos genéricos; pero estas guías si son la base para la publicación a nivel regional de guías aplicables a los principios activos existentes y sus medicamentos.

En **Europa** hay cuatro guías regionales sobre estabilidad: una guía sobre estabilidad de principios activos existentes y sus medicamentos, una guía sobre el establecimiento del periodo de validez en medicamentos estériles después de su apertura o después de su reconstitución, una guía sobre la declaración de las condiciones de conservación en medicamentos y principios activos, una guía sobre la estabilidad en uso.

En **Estados Unidos** hay una guía regional sobre estabilidad de principios activos y medicamentos genéricos.

4.2. En materia de **validación analítica** hay una guía de la ICH. Los métodos analíticos utilizados en el control del principio activo y del medicamento deben estar debidamente validados siguiendo la metodología establecida en dichas guías.

En **Europa**, no hay ninguna guía adicional sobre validación analítica.

En **Estados Unidos** hay dos guías regionales sobre validación: una guía general que define de forma muy detallada los tipos de métodos analíticos, los estándares de referencia, el contenido y el formato de los métodos analíticos, los procedimientos de validación de estos métodos para métodos descritos en la USP y para los no descritos en la USP, análisis estadísticos, y una guía sobre validación de métodos cromatográficos.

Ninguna de estas guías es específica para medicamentos genéricos.

4.3. En materia de **impurezas** hay tres guías de la ICH sobre impurezas en nuevos principio activos, impurezas en nuevos medicamentos y disolventes residuales. Las impurezas de principios activos y medicamentos deben estar identificadas, clasificadas y debidamente cualificadas, y se debe establecer una especificación y un método de análisis. Se observa que ninguna de estas guías se refiere a principios activos que ya existen autorizados en Europa o Estados Unidos, es decir, el caso de los principios activos de los medicamentos genéricos pero estas guías si son la base para la publicación a nivel regional de guías aplicables a los principios activos existentes y sus medicamentos.

En **Europa** hay dos guías regionales sobre impurezas: una guía sobre el establecimiento de especificaciones de impurezas en antibióticos, y una guía sobre el establecimiento de especificaciones para los residuos catalizadores metálicos o agentes metálicos presentes en principios activos sobre medicamentos, una guía sobre el establecimiento de límites permitidos para impurezas con potencial genotóxico y una guía sobre el control de impurezas de sustancias descritas en Ph. Eur.

En **Estados Unidos** hay tres guías regionales sobre impurezas: una guía sobre disolventes residuales, una guía sobre el control de impurezas en principios activos de medicamentos genéricos, una guía sobre el control de impurezas en los medicamentos genéricos.

4.4. En materia de **farmacopeas** cabe destacar el proceso de armonización llevado a cabo por las 3 farmacopeas (Farmacopea Europa, United States Pharmacopoeia y Japanese Pharmacopoeia) a través de un programa independiente llamado *Pharmacopœia Discussion Group* (PDG) que informan de forma regular a la ICH sobre los temas armonizados. La armonización a nivel de las Farmacopeas es muy importante para evitar ensayos redundantes a la industria farmacéutica. Destaca una guía principal con 16 anexos (son Anexos 4B).

Los anexos 4B son sobre capítulos generales de cenizas sulfúricas, ensayo de volumen extraíble para preparaciones parenterales, ensayo de contaminación por partículas (partículas sub-visibles), examen microbiológico de medicamentos no estériles - enumeración microbiológica, examen microbiológico de medicamentos no estériles – ensayo para microorganismos específicos, examen microbiológico de medicamentos no estériles – criterio de aceptación para preparaciones y sustancias para uso farmacéutico, ensayo de disgregación, ensayo de uniformidad de dosis, ensayo de disolución, ensayo de esterilidad, ensayo de friabilidad de comprimidos, electroforesis de gel de poliacrilamida, electroforesis capilar, tamizado, densidad de los polvos y ensayo de endotoxinas.

Ninguna de estas guías es específica para medicamentos genéricos.

4.5. En materia de **especificaciones** hay una guía de la ICH para el establecimiento de especificaciones y procedimientos analíticos para principios activos y medicamentos. Se observa que esta guía no se refiere a principios activos que ya existen autorizados en Europa o Estados Unidos, es decir, el caso de los principios activos de los medicamentos genéricos pero si es la base para la publicación a nivel regional de guías que adaptan lo establecido en estas guías a los principios activos existentes y sus medicamentos. Ninguna de estas guías es específica para medicamentos genéricos.

En **Europa** hay dos guías regionales sobre especificaciones de principios activos y de medicamentos: una guía sobre liberación paramétrica, una guía sobre el uso del procedimiento analítico de la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) y una guía general sobre especificaciones y métodos analíticos. Ninguna de estas guías es específica para medicamentos genéricos.

En **Estados Unidos** hay cuatro guías sobre especificaciones de medicamentos: dos guías sobre los procedimientos analíticos y la validación de los mismos, una guía sobre los criterios de evaluación con respecto a las ranuras de partición en los comprimidos para facilitar la posología del medicamento que dedica parte de su contenido a los medicamentos genéricos, y una guía específica de los medicamentos genéricos que se presentan en forma de comprimidos y cápsulas. Los medicamentos genéricos deben ser similares a los medicamentos de referencia en cuanto a ranuras de partición y en la forma y tamaño de comprimidos y cápsulas, con independencia de que hayan demostrado bioequivalencia.

4.6. En materia de **principios activos** hay una guía de la ICH sobre buenas prácticas de principio activos en general (nuevos y existentes). Cabe destacar que la ICH determinó que existía suficiente acuerdo internacional en los aspectos técnicos de Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos y que por tanto no era necesaria ninguna acción por parte de la ICH. En cambio, se consideró necesario trabajar en el marco de la ICH en materia de Buenas Prácticas de Fabricación de principios activos y excipientes.

En **Europa** hay dos guías regionales sobre calidad de principios activos: una guía sobre requisitos de los principios activo en el expediente de registro y una guía sobre el procedimiento *Active Substance Master File*. En la guía sobre requisitos de los principios activos en el expediente de registro, se establece que para principios activos existentes, la documentación de calidad se puede presentar de tres forma diferentes: a través del Certificado de adecuabilidad a la monografía de la farmacopea europea, que es un procedimiento estrictamente específico en Europa sólo para principios activos existentes y publicados en la Farmacopea Europea; el procedimiento *Active substance Master file* o detalles completos de la fabricación. Además, la edición en vigor de la farmacopea europea (Ph.Eur.) debe ser una referencia para cumplir con los requisitos para los principios activos en ella publicados.

En **Estados Unidos** hay dos guías regionales sobre principios activos: una guía sobre el procedimiento *Drug Master File* y una guía sobre fabricación de principios activo. En la guía sobre el procedimiento *Drug Master File* cabe destacar que en Estados Unidos este procedimiento es aplicable a principio activos (como en Europa) per también a productos intermedios, excipientes, material de acondicionamiento. Este aspecto se considera muy interesante para proteger la confidencialidad de todos estos componentes y no solo de los principios activos como sucede en Europa. Además, todos los DMF enviados a la FDA están publicados en una lista por tipo de DMF, titular, fecha de presentación y objeto del DMF, es una información pública. Además, la edición en vigor de la farmacopea americana (USP) debe ser una referencia para cumplir con los requisitos para los principios activos en ella publicados.

Ninguna de estas guías es específica para medicamentos genéricos.

4.7. En materia de **excipientes** no hay ninguna guía de la ICH. Se deben establecer especificaciones y procedimientos analíticos para los excipientes.

En **Europa** hay cuatro guías regionales sobre excipientes: una guía general sobre la información a presentar en referencia a los excipientes en el expediente de registro, una guía sobre antioxidantes y conservantes, una guía sobre la declaración en el etiquetado y prospecto de determinadas advertencias sobre excipientes, y una guía sobre la calidad del agua para uso farmacéutico.

En **Estados Unidos** hay dos guías sobre excipientes: una guía muy específica sobre el uso de dos ftalatos específicos que se pueden utilizar como excipientes en la industria farmacéutica y una guía sobre el uso seguro de las gelatinas en los medicamentos con respecto al potencial riesgo de BSE.

Ninguna de estas guías es específica para medicamentos genéricos.

4.8. En materia de **acondicionamiento** de los medicamentos no hay ninguna guía de la ICH. Se deben establecer especificaciones y procedimientos analíticos para los materiales de acondicionamiento.

En **Europa** hay una guía regional sobre acondicionamiento sobre el uso de materiales plásticos.

En **Estados Unidos** hay una guía regional sobre acondicionamiento acerca de la información a aportar en el expediente de registro sobre material de acondicionamiento para diferentes formas farmacéuticas.

Ninguna de estas guías es específica para medicamentos genéricos.

4.9. En materia de **desarrollo farmacéutico** hay una guía de la ICH sobre desarrollo farmacéuticos de medicamentos (nuevos y existentes).

En **Europa** hay una guía sobre desarrollo farmacéutico de medicamentos.

En **Estados Unidos** no hay ninguna guía adicional sobre desarrollo farmacéutico.

Ninguna de estas guías es específica para medicamentos genéricos.

4.10. En materia de **fabricación** no hay ninguna guía de la ICH. Los medicamentos deben estar fabricados con un proceso de fabricación debidamente validado.

En **Europa** hay cuatro guías regionales sobre fabricación de medicamentos: una guía sobre requisitos generales de la fabricación de medicamentos, una guía sobre validación del proceso de fabricación con dos anexos sobre validación de procesos de fabricación no estándares y sobre en qué punto del proceso de fabricación se inicia el establecimiento del periodo de validez del medicamentos, y dos guías más muy concretas sobre el uso del óxido de etileno y el uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos.

En **Estados Unidos** hay una guía regional sobre fabricación de medicamentos acerca de los requisitos generales del proceso de fabricación de los medicamentos y el sistema de control de calidad de las materias primas, controles en proceso y producto terminado.

Ninguna de estas guías es específica para medicamentos genéricos.

4.11. Hay varias **guías sobre productos específicos** pero ninguna de ellas es específica para medicamentos genéricos.

4.12. Por último, cabe destacar en **Europa** la única guía específica para medicamentos genéricos que proporciona recomendación en materia de calidad del medicamento de referencia y el medicamento genérico que se utilizan en el estudio de bioequivalencia (biolotes). El contenido en principio activo de los biolotes (genérico y referencia) no deben diferir más del 5% entre ellos y deben ser lotes representativos (en contenido y disolución). Para las formas farmacéuticas sólidas de administración oral y acción sistémica, se establece el cumplimiento de unas condiciones de calidad para el biolote del medicamento genérico en relación a su tamaño, proceso y perfil de disolución.

En la **Tabla 51** se observa las guías de la ICH, las guías de la EMA y las guías de la FDA para cada tema de calidad. En la tabla se indica aquellas guías específicas en materia de medicamentos genéricos (*) y vemos que hay pocas guías específicas para medicamentos genéricos, es decir, que la calidad de los medicamentos genéricos se regula esencialmente con las mismas guías de calidad de cualquier medicamento. Además, se indica en la misma tabla aquellos temas en los que no hay ninguna guía publicada por la ICH y que por tanto son temas de posible armonización en el futuro.

Tabla 51: Guías de la ICH, EMA y FDA en materia de calidad de medicamentos.

	Nº guías de la ICH	Nº guías de la EMA	Nº guías de la FDA
ESTABILIDAD	✓ 4	✓ 4	✓ 1*
VALIDACIÓN ANALÍTICA	✓ 1	× 0	✓ 2
IMPUREZAS	✓ 3	✓ 2	✓ 1 ✓ 2*
FARMACOPEAS	✓ 1	× 0	× 0
ESPECIFICACIONES	✓ 1	✓ 2	✓ 2 ✓ 2*
PRINCIPIOS ACTIVOS	✓ 1	✓ 2	✓ 2
EXCIPIENTES	× 0	✓ 4	✓ 2
ACONDICIONAMIENTO	× 0	✓ 1	✓ 1
DESARROLLO FARMACÉUTICO	✓ 1	✓ 1	× 0
FABRICACIÓN	× 0	✓ 4	✓ 1
PRODUCTOS ESPECÍFICOS	× 0	✓ 4	✓ 3
MEDICAMENTOS GENÉRICOS	× 0	✓ 1*	× 0

5. Con respecto al **contenido de calidad del Módulo 3** del CTD de los medicamentos genéricos, a nivel internacional se establece en la guía M4Q: *"ICH M4Q (R1) The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Quality – M4Q/ Quality Overall Summary of Module 2"*, ya adoptadas en Europa y en Estados Unidos sobre el formato y contenido del Módulo 3 y el resumen general de calidad del Módulo 2. Esta guía establece como debe organizarse la información química y farmacéutica de principios activos y sus correspondientes medicamentos en el expediente de registro en el formato CTD, es decir, la información de calidad del medicamento. Esta guías incorpora además una referencia a las guías de la ICH anteriores que aplicarían para la elaboración del contenido de cada una de las secciones del Módulo 3 del CTD, con lo que es un documento muy interesante y práctico para la elaboración de los Módulos 3 y 2.3 de Calidad por parte del departamento de registro de la industria farmacéutica tanto de Europa como de Estados Unidos, ya que en un único texto cita los diferentes apartados de estos Módulo, una descripción del contenido de cada apartado y además una referencia a la guía de la ICH que desarrolla este contenido.

En **Europa**, el *"Volume 2B - Presentation and content of the dossier"* adopta el contenido y el formato establecido por la guía M4Q de la ICH pero incorporando además de una referencia a las guías de la ICH y a las guías específicas de la EMA que aplican para la elaboración del contenido de cada una de las secciones del Módulo 3 del CTD. Por tanto, este documento es muy práctico porque en un único texto se encuentra el contenido de cada sección del Módulo 3 del CTD y las guías tanto de la ICH como de la EMA que aplican cada sección. El inconveniente que se observa es que es una publicación estática que no se va actualizando conforme se van publicando nuevas guías de la ICH y la EMA. El contenido del Módulo 3 se basa en el contenido establecido por la ICH y los requisitos específicos europeos, y no presenta ninguna particularidad para los medicamentos genéricos.

En **Estados Unidos**, la *"Guidance for Industry ANDA Submissions — Content and Format of Abbreviated New Drug Applications"*, el *"ANDA Checklist for Completeness and Acceptability"* y el documento *"Question-based review" (QbR)* regulan el contenido del Módulo 3 de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos. Por tanto, sólo en Estados Unidos hay varias guías sobre Módulo 3 específica para los expedientes de registro de los medicamentos genéricos. El contenido del Módulo 3 se basa en el contenido establecido por la ICH, los requisitos específicos de Estados Unidos, y las particularidades de los medicamentos genéricos: en concreto, son comparativas con el medicamento de referencia:

- ✓ En el apartado *"3.2.P.1 Description and composition of the drug product"* se debe adjuntar una comparativa entre la fórmula del medicamento genérico y la fórmula del medicamento de referencia. Se deben justificar la sobredosificación en relación al medicamento de referencia. Además, se debe comparar el tamaño y la forma de comprimidos y cápsulas, y las ranuras con el medicamento de referencia. El mecanismo de liberación debe ser equivalente al del medicamento de referencia.

- ✓ En el apartado "*3.2.P.2 Pharmaceutical Development*" se debe realizar una caracterización completa del medicamento de referencia y explicar el diseño del medicamento genérico en relación al medicamento de referencia. Además, se debe justificar el tamaño y la forma de comprimidos y cápsulas, o cualquier otro atributo físico relevante en relación al medicamento de referencia.
- ✓ En el apartado "*3.2.P.4 Control of excipients*" se destaca que los excipientes nuevos no deben utilizarse prácticamente nunca en el desarrollo de un medicamento genérico.
- ✓ En el apartado "*3.2.P.5 Control of drug product*" se destaca que la cualificación de las impurezas se puede basar en los límites hallados en el medicamento de referencia.
- ✓ En el apartado "*3.2.R Regional information*" se debe adjuntar la guía de fabricación, especificación, todos los fabricantes de los lotes para el lote de bioequivalencia.

En la **Tabla 52** se presenta para cada apartado del Módulo 3 de calidad del expediente de registro en CTD la guía de la ICH aplicable, la guía regional de la EMA aplicable y la guía de la FDA aplicable.

En la **Tabla 53** se presenta el contenido del Módulo 3 de los expediente de registro de los medicamentos genéricos destacando los requisitos a nivel internacional, de Europa y de Estados Unidos.

Tabla 52: Guías de la ICH, EMA y FDA para cada apartado del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD.

Apartados	Guías de la ICH	Guías de la EMA	Guías de la FDA
3.2.S Drug Substance	---	-CHMP/QWP/297/97 <i>Guideline on summary of requirements for active substances in part II of the dossier</i> CHMP/QWP/227/02 <i>Guideline on active substance master file procedure</i>	-Guidance for Industry: Drug . Master Files: Guidelines. -Guidance for Industry: Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances
3.2.S.1 General Information	-Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances	-CPMP/QWP/130/96 <i>Guideline in chemistry of New Active Substance</i> -3Aq5a Chemistry of Active Substances	---
3.2.S.2 Manufacture	-Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances -Q3A Impurities in New Drug Substances	-CPMP/QWP/130/96 <i>Guideline in chemistry of New Active Substance</i> -3Aq5a Chemistry of Active Substances	---
3.2.S.3 Characterisation	-Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances -Q3A Impurities in New Drug Substances	-CPMP/QWP/130/96 <i>Guideline in chemistry of New Active Substance</i> -3Aq5a Chemistry of Active Substances -CPMP/QWP/1529/04 <i>Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances</i>	-Guidance for Industry: ANDAs: Impurities in Drug Substances
3.2.S.4 Control of drug substance	-Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances -Q2 Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology -Q3A Impurities in New Drug Substances	-CPMP/QWP/130/96 <i>Guideline in chemistry of New Active Substance</i> -3Aq5a Chemistry of Active Substances -CPMP/QWP/1529/04 <i>Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances</i>	-Guidance for Industry: ANDAs: Impurities in Drug Substances
3.2.S.5 Reference standards or materials	-Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances	---	---
3.2.S.6 Container closure system	---	---	---

Tabla 52: Guías de la ICH, EMA y FDA para cada apartado del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD (continuación)

Apartados	Guías de la ICH	Guías de la EMA	Guías de la FDA
3.2.S.7 Stability	<ul style="list-style-type: none"> -Q1A <i>Stability Testing of New Drug Substances and Products</i> -Q1B <i>Photostability Testing of New Drug Substances and Products</i> -Q2 <i>Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology</i> 	<ul style="list-style-type: none"> -CPMP/QWP/130/96 <i>Guideline in chemistry of New Active Substance</i> -3Aq5a <i>Chemistry of Active Substances</i> -CPMP/QWP/609/96 <i>Guidance on the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars and for active substances</i> -CPMP/QWP/122/02 <i>Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products</i> 	---

Tabla 52: Guías de la ICH, EMA y FDA para cada apartado del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD (continuación).

Apartados	Guías de la ICH	Guías de la EMA	Guías de la FDA
3.2.P.1 Description and composition of the drug product	---	-Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances	-Guidance for Industry: Submitting Documentation for the Manufacturing of and Controls for Drug Products -Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation
3.2.P.2 Pharmaceutical Development	-Q8 Pharmaceutical Development -Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances	-CPMP/EWP/QWP/1401/98 Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/QWP/155/96 Note for guidance on development pharmaceuticals EMA/CHMP/QWP/396951/2006 Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product -CPMP/CVMP/QWP/115/95 Note for guidance on inclusion of antioxidants and preservatives in medicinal products	-Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation
3.2.P.3 Manufacture	-Q2 Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology -Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances	-CPMP/QWP/486/95 Note for guidance on manufacture of the finished dosage form -CPMP/QWP/159/01 Note for guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products -3AQ4a The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products -CPMP/QWP/848/96 Note for guidance on process validation -CPMP/QWP/3015/99 Note for guidance on parametric release	-Guidance for Industry: Submitting Documentation for the Manufacturing of and Controls for Drug Products

Tabla 52: Guías de la ICH, EMA y FDA para cada apartado del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD (continuación).

Apartados	Guías de la ICH	Guías de la EMA	Guías de la FDA
3.2.P.4 Control of excipients	<p>-Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances</p> <p>-Q2 Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology</p> <p>-Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents</p> <p>-Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</p> <p>-CPMP/QWP/155/96 Note for guidance on development pharmaceuticals</p>	<p>EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product</p> <p>-CPMP/CVMP/QWP/115/95 Note for guidance on inclusion of antioxidants and preservatives in medicinal products"</p>	<p>-Guidance for Industry: Submitting Documentation for the Manufacturing of and Controls for Drug Products</p> <p>-Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products</p> <p>-Guidance for Industry - The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-Regulated Products for Human Use.</p>
3.2.P.5 Control of drug product	<p>-Q3B Impurities in New Drug Products</p> <p>-Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances</p> <p>-Q2 Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology</p> <p>-Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents</p>	<p>-3AQ11a Specifications and Control Tests on the finished product</p>	<p>-Guidance for Industry: Submitting Documentation for the Manufacturing of and Controls for Drug Products</p> <p>-Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation</p> <p>-Guideline for submitting samples and analytical data for methods validation</p> <p>-Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation</p> <p>-Reviewer guidance: validation of chromatographic methods</p> <p>-Guidance for Industry: Residual Solvents in Drug Products Marketed in the United States.</p> <p>-Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products</p>

Tabla 52: Guías de la ICH, EMA y FDA para cada apartado del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD (continuación).

Subapartados	Guía de la ICH	Guía de la EMA	Guía de la FDA
3.2.P.6 Reference Standards or Materials	-Q6A <i>Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances</i>	---	-Guidance for Industry: <i>Analytical Procedures and Methods Validation</i>
3.2.P.7 Container Closure System	---	-CPMP/QWP/4359/03 <i>Guideline on plastic primary packaging materials</i>	-Guidance for Industry: <i>Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics.</i>
3.2.P.8 Stability		-CPMP/ICH/4104/00 <i>Note for guidance on bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products</i>	
	-Q1A <i>Stability Testing of New Drug Substances and Products</i> -Q1B <i>Photostability Testing of New Drug Substances and Products</i> -Q3B <i>Impurities in New Drug Products</i> -Q6A <i>Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances</i> -Q2 <i>Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology</i>	-CPMP/QWP/122/02 <i>Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products</i> -CPMP/QWP/159/96 <i>Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution</i> -CPMP/QWP/609/96 <i>Guidance on the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars and for active substances</i> -CPMP/QWP/2934/99 <i>Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products</i>	---

Tabla 53: Contenido del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD.

Apartados	INTERNACIONAL	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
3.2.S Drug Substance	---	Posibilidad de presentar certificado de idoneidad del EDQM o " <i>Active Substance Master File</i> "	Posibilidad de " <i>Drug Substance Master File</i> " de Tipo II
3.2.S.1 General Information			
3.2.S.1.1 Nomenclature	Nomenclatura	Para principios activos descritos en Ph. Eur.: denominación, estructura y propiedades según Ph. Eur.	Para principios activos descritos en USP: denominación, estructura y propiedades según USP. Especial importancia a la solubilidad y polimorfismo
3.2.S.1.2 Structure	Fórmula estructural		
3.2.S.1.3 General properties	Propiedades físico-químicas y otras propiedades relevantes		
3.2.S.2 Manufacture			
3.2.S.2.1 Manufacturer	Nombre, dirección y responsabilidad de cada fabricante	Demostración del cumplimiento con TSE	Certificado de análisis del fabricante del principio activo del lote utilizado para la fabricación de los lotes piloto.
3.2.S.2.2 Description of manufacturing process and process controls	Información detallada sobre el proceso de fabricación y los controles en proceso		
3.2.S.2.3 Control of materials	Materiales necesarios para fabricar el principio activo		
3.2.S.2.4 Controls of critical steps and intermediates	Especificaciones de los materiales		
3.2.S.2.5 Process validation and/or evaluation	Evaluación del proceso de fabricación		
3.2.S.2.6 Manufacturing process development	Cambios significativos del proceso de fabricación respecto lotes clínicos		
3.2.S.3 Characterisation			
3.2.S.3.1 Elucidation of structure and other characteristics	Datos sobre la estructura	---	Identificar todas las impurezas potenciales y su origen, aunque haya un método de sustancias relacionadas en la USP Estudios realizados de polimorfismo.
3.2.S.3.2 Impurities	Información sobre las impurezas		
3.2.S.4 Control of drug substance			
3.2.S.4.1 Specification	Especificaciones propuestas del principio activo	Para principios activos descritos en la Ph. Eur.: cumplimiento con las especificaciones y procedimiento analíticos descritos en la Ph. Eur. y ensayos adicionales	Para principios activos descritos en la USP: cumplimiento con las especificaciones y procedimiento analíticos descritos en la USP y ensayos adicionales
3.2.S.4.2 Analytical Procedures	Procedimiento analítico del principio activo		
3.2.S.4.3 Validation of analytical procedures	Validación del procedimiento analítico		
3.2.S.4.4 Batch analyses	Resultados de los lotes de desarrollo		
3.2.S.4.5 Justification of Specification	Justificación de las especificaciones propuestas		
3.2.S.5 Reference standards or materials	Estándares de referencia utilizados	---	Material de referencia USP o estándar interno

Tabla 53: Contenido del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD (continuación)

Apartados	INTERNACIONAL	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
3.2.S.6 Container closure system	Componentes envase primario, especificaciones, procedimientos y validación. Descripción del secundario	---	---
3.2.S.7 Stability			
3.2.S.7.1 Stability summary and conclusions	Resumen de los tipos de estudios realizados. Definición del periodo de reensayo y condiciones de almacenamiento	---	---
3.2.S.7.2 Post-approval stability protocol and stability commitment	Protocolo de estabilidad post-autorización y compromiso de estabilidad	---	---
3.2.S.7.3 Stability data	Resultados de los estudios de estabilidad		

Tabla 53: Contenido del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD (continuación)

Apartados	INTERNACIONAL	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
3.2.P. Drug product			
3.2.P.1 Description and composition of the drug product	Descripción del medicamento y composición detallada	Para componentes descritos en la Ph. Eur.: Uso de la terminología de Ph. Eur. En caso contrario, la DCI. Denominación de los colorante con código E según normativa europea	Comparativa entre la fórmula del genérico y la del de referencia (RLD). Justificación de sobredosificaciones. Comparar tamaño y forma de comprimidos y cápsulas, ranuras vs RLD. Comparativa entre la cantidad de cada excipiente y los límites de la " <i>Inactive Ingredient Database</i> " Mecanismo de liberación equivalente al RLD
3.2.P.2 Pharmaceutical Development			
3.2.P.2.1 Components of the drug product			
3.2.P.2.1.1 Principio activo	Compatibilidad del principio activo con los excipientes y características físico-químicas del principio activo con influencia sobre el medicamento	---	---
3.2.P.2.1.2. Excipientes	Discusión de la elección de los excipientes y su concentración		
3.2.P.2.2 Drug Product			
3.2.P.2.2.1 Desarrollo farmacéutico	Resumen del desarrollo del medicamento		Caracterización completa del RLD
3.2.P.2.2.2. Sobredosificación	Justificación de la sobredosificación		Explicar el diseño del medicamento genérico en relación al RLD
3.2.P.2.2.3. Propiedades físico-químicas y biológicas	Descripción de parámetros importantes para el medicamento		Método de disolución el recomendado en " <i>Recommended Dissolution Method</i> "
3.2.P.2.3 Manufacturing process development	Explicación de la elección y optimización del proceso de fabricación	---	Justificar tamaño y forma de comprimidos y cápsulas, o cualquier otro atributo físico relevante en relación al RLD
3.2.P.2.4 Container closure system	Discusión de la idoneidad del envase y el sistema de cierre		Estudios de compatibilidad
3.2.P.2.5 Microbiological attributes	Descripción de los atributos microbiológicos del medicamento		Los lotes piloto (<i>Exhibit batch</i>) deben usar el mismo grado de excipientes y demostrar capacidad para escalar en relación al proceso comercial propuesto
3.2.P.2.6 Compatibility	Estudios de compatibilidad del medicamento con los diluyentes		

Tabla 53: Contenido del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD (continuación)

Apartados	INTERNACIONAL	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
3.2.P.3 Manufacture			
3.2.P.3.1 Manufacturer	Nombre, dirección y responsabilidad de cada fabricante	---	Guías de fabricación de los lotes piloto, guía de fabricación propuesta para comercialización del medicamento (10% del piloto), guía de acondicionamiento propuesta y declaración del reprocesado. Explicar todas las diferencias entre los lotes piloto y los comerciales (controles en proceso, equipos, operaciones)
3.2.P.3.2 Batch formula	Fórmula detallada del lote industrial		
3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	Descripción del método de fabricación		
3.2.P.3.4 Controls of critical steps and intermediates	Controles del proceso de fabricación		
3.2.P.3.5 Process validation and / or evaluation	Validación del proceso de fabricación		
3.2.P.4 Control of excipients			
3.2.P.4.1 Specifications	Especificaciones propuestas de los excipientes	Para excipientes descritos en Ph. Eur.: cumplimiento con las especificaciones y procedimiento analíticos descritos en la Ph. Eur. o referencia a un tercer país. Para colorantes: cumplimiento con la normativa europea Demostración del cumplimiento TSE	Identificar el origen de los excipientes. Las especificaciones deben incluir el "grado" del excipiente Certificados de los fabricantes y del fabricante del medicamento. Para excipientes de origen animal: referencia a los certificados TSE y país de origen. Los excipientes nuevos no deben utilizarse casi nunca en el desarrollo de un medicamento genérico
3.2.P.4.2 Analytical procedures	Procedimiento analítico de los excipientes		
3.2.P.4.3 Validation of analytical procedures	Validación del procedimiento analítico		
3.2.P.4.4 Justification of specifications	Justificación de las especificaciones propuestas		
3.2.P.4.5 Excipients of human or animal origin	Información sobre los excipientes de origen animal o humano		
3.2.P.4.6 Novel Excipients (ref to A 3)	Fabricación, caracterización y control de los excipientes nuevos.		

Tabla 53: Contenido del **Módulo 3** de Calidad del Expediente de registro en formato CTD (continuación)

Apartados	INTERNACIONAL	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
3.2.P.5 Control of drug product			
3.2.P.5.1 Specification(s)	Especificación de los excipientes	Para formas farmacéuticas descritas en Ph. Eur.: cumplimiento con las especificaciones y procedimiento analíticos descritos en la Ph. Eur. Especificaciones a liberación y durante el periodo de validez (\pm 5 %)	Para medicamentos descritos en USP: cumplimiento con las especificaciones y procedimiento analíticos descritos en la USP. Verificación de los métodos de USP. Límites de impurezas según USP o ICH Q3B o estudio de cualificación (en base a resultados del RLD). Las impurezas no especificadas según USP o Q3B (el inferior) Declaración disponibilidad muestras
3.2.P.5.2 Analytical Procedures	Procedimientos analíticos de los excipientes		
3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	Validación de los procedimientos analíticos		
3.2.P.5.4. Batch analyses	Resultados de lote de desarrollo		
3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities	Información sobre las impurezas del medicamento		
3.2.P.5.6 Justification of specification(s)	Justificación de las especificaciones propuestas	---	---
3.2.P.6 Reference Standards or Materials	Estándares de referencia utilizados	Material de referencia de la Ph. Eur.	Referencia a 3.2.S.5 o material de referencia USP o material interno
3.2.P.7 Container Closure System	Componentes envase primario, especificaciones, procedimientos y validación. Descripción del secundario	---	Origen de los fabricantes y direcciones, n° del Drug Master File. Ensayos de cualificación del material como seguro, o certificación aceptada por el CFR.
3.2.P.8 Stability			
3.2.P.8.1 Stability summary and conclusions	Resumen de los tipos de estudios realizados. Definición del periodo de validez y condiciones de almacenamiento	---	Las especificaciones que sean diferentes que las de liberación se deben resaltar y justificar
3.2.P.8.2 Post-approval stability protocol and stability commitment	Protocolo de estabilidad post-autorización y compromiso de estabilidad	---	
3.2.P.8.3 Stability data	Resultados de los estudios de estabilidad	---	
3.2.R Regional information	---	Esquema de validación del proceso propuesto, dispositivos de administración, certificado de Ph. Eur. e información de los excipientes de origen animal o humano	Guía de fabricación, especificación, todos los fabricantes de los lotes para cada lote de bioequivalencia o cada lote de estabilidad

6

MÓDULO 5: BIOEQUIVALENCIA DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

El principal objetivo de la evaluación de la bioequivalencia de los medicamentos genéricos por parte de las autoridades sanitarias es el de asegurar que el medicamento es equivalente terapéuticamente a un medicamento de referencia y que por tanto, ambos son intercambiables. Los estudios de bioequivalencia son un aspecto crítico para la demostración de equivalencia terapéutica entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia.

El objetivo de este capítulo es analizar los requisitos de bioequivalencia de los medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos (la regulación, las recomendaciones y el contenido del Módulo 5 del expediente de registro) con el objetivo de determinar las similitudes y las diferencias entre ambas regiones.

6.1. Bioequivalencia de los medicamentos genéricos a nivel internacional

6.1.1. Regulación de la bioequivalencia de los medicamentos genéricos

La regulación de la clínica de los medicamentos a nivel internacional se establece en las guías de eficacia de la ICH. A continuación se estudian las guías técnicas de la ICH en materia de bioequivalencia de los medicamentos:

- ✓ **Las guías de BIOEQUIVALENCIA** sobre contenidos técnicos de la bioequivalencia de los medicamentos genéricos
- ✓ **El contenido del Módulo 5 de Bioequivalencia** del expediente de registro establecido por la guía MULTIDISCIPLINAR M4E.

6.1.2. Las guías de BIOEQUIVALENCIA de la ICH

Las guías de clínica de la ICH están codificadas con la letra **E** (del inglés "**Efficacy**") e incluyen temas sobre estudios clínicos del medicamento. Actualmente de los 18 temas de eficacia (E1 a E18) pero ninguno de ellos es específico de los estudios de bioequivalencia de los medicamentos genéricos (ver **Tabla 1**). A continuación, se revisan aquellas guías que aplican a la clínica de los medicamentos y que aplican también a los estudios de bioequivalencia de los medicamentos genéricos y se comprueba si estos textos armonizados han sido incorporados a las legislaciones nacionales de acuerdo al procedimiento habitual de cada región:

- ✓ Guías de informes de los estudios clínicos (**E3**)
- ✓ Guías de buenas prácticas clínicas (**E6**)
- ✓ Guías de consideraciones generales de los estudios clínicos (**E8**)

6.1.2.1. Guías de INFORMES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS (E3)

La guía "*Structure and content of clinical study reports*" E3¹⁵⁸ define la estructura y el contenido de cualquier informe de un estudio clínico con el objetivo de que se presenten informes completos y bien estructurados, sin ambigüedades y de fácil evaluación por parte de las autoridades.

Esta guía elaborada por la ICH en materia de estructura y contenido de los informes clínicos ha sido incorporada a la legislación nacional de Europa y Estados Unidos (ver **Tabla 54**).

Tabla 54: Adopción de la guía de armonización de estructura y contenido de los informes clínicos de la ICH en Europa y Estados Unidos

TEMAS DE INFORMES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
E3 <i>Structure and content of clinical study reports</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en diciembre de 1995 (CPMP/ICH/137/95)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register en julio de 1996, Vol. 61, p. 37320

6.1.2.2. Guías de BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS (E6)

La guía "*Guideline for good clinical practice*" E6(R1)¹⁵⁹ proporciona un estándar común para facilitar el reconocimiento entre regiones de los datos de los estudios clínicos a través del establecimiento de las buenas prácticas clínicas. Las buenas prácticas clínicas son un conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad que deben cumplirse en la planificación, la realización, el registro y la comunicación de los ensayos clínicos en que participen seres humanos. Su cumplimiento garantiza la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, así como la fiabilidad de los resultados del ensayo clínico. Todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, serán diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de buenas prácticas clínicas.

Esta guía elaborada por la ICH en materia de buenas prácticas clínicas ha sido incorporada a la legislación nacional de Europa y Estados Unidos (ver **Tabla 55**).

Tabla 55: Adopción de la guía de armonización de buenas prácticas clínicas de la ICH en Europa y Estados Unidos

TEMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
E6(R1) <i>Guideline for Good Clinical Practice</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en julio de 1996 (CPMP/ICH/135/95 y CPMP/768/97)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register en mayo de 1997, Vol. 62, No. 90 p. 25691-25709

6.1.2.3. Guías de consideraciones generales de los estudios clínicos (E8)

La guía "*General consideration for clinical trials*" E8¹⁶⁰ tiene por objetivo describir principios y prácticas comunes para llevar a cabo estudios clínicos y la estrategia de desarrollo de los estudios y facilitar la evaluación y la aceptación de estudios clínicos realizados de terceros países.

Esta guía elaborada por la ICH en materia de consideraciones generales de los estudios clínicos ha sido incorporada a la legislación nacional de Europa y Estados Unidos (ver **Tabla 56**).

Tabla 56: Adopción de la guía de armonización de consideraciones generales de los estudios de la ICH en Europa y Estados Unidos

TEMAS DE INFORMES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS	Región ICH	Adopción	Implementación en Europa y Estados Unidos
E8 <i>General consideration for clinical trials</i>	Europa	✓ Si	Adoptada por el CHMP en septiembre de 1997 (CPMP/ICH/291/95)
	Estados Unidos	✓ Si	Publicada en el Federal Register en diciembre de 1997, Vol. 62, No 242 p. 66113

6.1.3. El contenido del Módulo 5 de Bioequivalencia de los medicamentos genéricos

La guía de la ICH "*The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Efficacy – MAE / Clinical overview and clinical summary of Module 2*"⁵⁹ establece la organización de la información clínica de los medicamentos en los diferentes apartados del Módulo 5 del expediente de registro en el formato CTD. Esta guía no hace ninguna mención específica al formato de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos.

6.2. Bioequivalencia de los medicamentos genéricos en Europa

6.2.1. Regulación de la bioequivalencia de los medicamentos genéricos

La regulación de la bioequivalencia de los medicamentos en Europa se establece en:

- ✓ La Directiva 2001/83/CE¹² modificada por la Directiva 2004/27/CE¹⁷ y la Directiva 2003/63¹⁴
- ✓ Las guías de la Comisión Europea: el Volumen 2A y 2B de la Nota explicativa para los solicitantes, Medicamentos de uso humano
- ✓ Las guías técnicas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

6.2.1.1. La Directiva 2001/83/CE

El artículo 10.2 b) del Capítulo I: Autorización de comercialización de la Directiva 2001/83 establece dentro de la definición de medicamentos genéricos, los requisitos de bioequivalencia:

"Artículo 10

*2. b) Medicamento genérico: todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica, y **cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad**. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa se considerarán una misma sustancia activa, 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 presentes en una sustancia activa autorizada. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. **El solicitante podrá estar dispensado de los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas**".*

Los medicamentos genéricos deben demostrar la bioequivalencia con el medicamento de referencia **a través de estudios de biodisponibilidad** o bien podrá estar dispensado de estos estudios si se cumplen los requisitos de las correspondiente directrices.

El concepto de "**Bioequivalencia**" se define en la guía "*Guideline on the investigation of bioequivalence*" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) ⁴¹ como:

*Two medicinal products containing the same active substance are considered **bioequivalent** if they are **pharmaceutically equivalent** or **pharmaceutical alternatives** and their **bioavailabilities** (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits. These limits are set to ensure comparable in vivo performance, i.e. similarity in terms of safety and efficacy. In **bioequivalence studies**, the plasma concentration time curve is generally used to assess the rate and extent of absorption.*

El Anexo I sobre "*Normas y protocolos analíticos, toxicológicos farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos*" de la Directiva 2001/83 establece en el punto (5) sobre "*Módulo 5: informes de estudios clínicos*" de la "*Parte I: Requisitos de los expedientes normalizados de autorización de comercialización*" el detalle el contenido de clínica de los expedientes de registro presentados en Europa.

En el apartado "*Parte II: Expedientes de autorización de comercialización y requisitos específicos*" del Anexo I, el punto (2) sobre "*Medicamentos esencialmente similares*", se describe el contenido de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos en Europa. En materia de bioequivalencia de medicamentos genéricos se deben presentar los datos que demuestren la biodisponibilidad y la bioequivalencia con el medicamento original.

Además, el Reglamento 536/2014/CE¹⁶¹ es el que regula de forma general todos los ensayos clínicos con medicamentos para uso humano y armoniza las normas de realización de los ensayos clínicos en la Unión Europea.

6.2.1.2. Las guías de la Comisión Europea: el Volumen 2A y 2B de la Nota explicativa para los solicitantes, Medicamentos de uso humano

El Volumen 2A de la Nota explicativa para los solicitantes, Medicamentos de uso humano sobre procedimientos para la autorización de comercialización, en el Capítulo 1 de autorización de comercialización cita los requisitos de bioequivalencia, tal y como se establecen en la Directiva 2001/83, es decir, la bioequivalencia con el medicamento de referencia debe ser demostrada a través de estudios adecuados de biodisponibilidad, y que dichos estudios no se requieren si se puede demostrar que se cumplen con los criterios establecido en la guía de bioequivalencia⁴¹. El mismo capítulo aclara también que cuando la bioequivalencia no puede ser demostrada a través de estudios de biodisponibilidad, se deben presentar resultados adecuados pre-clínicos o clínicos. En estos casos, el medicamento no se considera medicamento genérico sino un medicamento híbrido. Los medicamentos híbridos también se basan en los datos pre-clínicos y clínicos del medicamento de referencia, pero deben realizarse estudios complementarios pre-clínicos y clínicos.

Además, el "*Volume 2B - Presentation and content of the dossier*"²² adopta el contenido y el formato establecido por la guía de la ICH "*The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Efficacy – M4E/ Clinical overview and clinical summary of Module 2*"⁵⁷ para la elaboración del contenido de cada uno de los apartados del Módulo 5. El documento de preguntas y respuestas⁶⁶ aclara el formato de presentación del Módulo 5 para los expedientes de registro de los medicamentos genéricos.

6.2.1.3. Las guías de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

La EMA tiene publicadas sus propias guías en materia de bioequivalencia de medicamentos que deben ser consideradas en el expediente de registro de los medicamentos en Europa. Estas guías científicas son preparadas por el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) de la EMA en consulta con las autoridades competentes de los Estados Miembros y están disponibles en la página web de la EMA en el apartado "*Scientific guidelines – Clinical efficacy and safety: Clinical pharmacology and pharmacokinetics*"¹⁶²

A continuación, se estudia el contenido de las guías técnicas de la EMA y de la Comisión europea en materia de bioequivalencia de los medicamentos genéricos y el contenido del Módulo 5 del expediente de registro:

- ✓ **Las guías técnicas de bioequivalencia** de la EMA
- ✓ **El contenido del Módulo 5 de Bioequivalencia** del expediente de registro

6.2.2. Las guías de BIOEQUIVALENCIA de la EMA

A continuación, se revisan las guías de bioequivalencia que aplican a los medicamentos genéricos:

- ✓ Guías de bioequivalencia generales
- ✓ Guías de bioequivalencia por vía de administración o forma farmacéutica
- ✓ Guías de bioequivalencia por producto

6.2.2.1. Guías de BIOEQUIVALENCIA generales

La "*Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*" (Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **)⁴¹ es la guía principal de bioequivalencia y su objetivo es proporcionar recomendaciones sobre bioequivalencia en el caso de fórmulas de liberación inmediata con acción sistémica y también aquellos casos para los que no son requeridos los estudios de biodisponibilidad para demostrar bioequivalencia. Por tanto, la guía no trata de forma detallada otras vías de administración o formas farmacéuticas aunque sí que las cita todas y referencia la guía que les son de aplicación. En su Anexo I establece la realización de estudio de disolución comparativos entre el medicamentos de referencia y el medicamentos genérico; en el Anexo II aporta recomendación sobre la demostración de bioequivalencia en las distintas formas farmacéuticas; el Anexo III aporta recomendación en la demostración de bioequivalencia entre dos medicamentos sin necesidad de realizar estudios *in vivo* en base al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata.

La guía *"Guideline on Bioanalytical method validation"* (EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.*)¹⁶³ define los elementos clave para la validación de un método bioanalítico de un estudio clínico en general, que permita generar datos cuantitativos de concentración para utilizar en las determinaciones farmacocinéticas. No es una guía específica para los estudios de bioequivalencia en medicamentos genéricos, pero es una guía general que aplica a cualquier estudio clínico.

6.2.2.2. Guías de bioequivalencia por vía de administración o forma farmacéutica

La demostración de bioequivalencia en las formas farmacéuticas de liberación modificada y las formas farmacéuticas transdérmicas se desarrolla en la *"Modified-release oral and transdermal dosage forms: Section II"* (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr.1 (28/05/09))¹⁶⁴ actualmente en revisión y la *"Pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms"* (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev. 1)¹⁶⁵.

Las recomendaciones de la demostración de bioequivalencia en medicamentos orales de inhalación se desarrolla en una guía borrador *"Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (copd) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents"* (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1)¹⁶⁶.

Las recomendaciones de la demostración de bioequivalencia en medicamentos de aplicación y acción local se desarrolla en la guía *"Clinical requirement for locally applied, locally acting products containing known constituents"* (CPMP/EWP/239/95)¹⁶⁷.

Por último, hay una guía sobre bioequivalencia de liposomas intravenosos aun no definitiva, *"Data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product"* EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 2.¹⁶⁸

6.2.2.3. Guías de bioequivalencia por producto

Cabe destacar las guías específicas por productos: *"Development of product-specific guidance on demonstration of bioequivalence"* (EMA/CHMP/423137/2013)¹⁶⁹. Por el momento se encuentran publicadas en estado de "borrador" varias guías específicas por producto sobre recomendaciones de cómo realizar la bioequivalencia:

- | | |
|---|------------------------|
| ✓ <i>Sunitinib</i> | ✓ <i>Oseltamivir</i> |
| ✓ <i>Capecitabine</i> | ✓ <i>Posaconazol</i> |
| ✓ <i>ácido carginomic</i> | ✓ <i>Repaglinida</i> |
| ✓ <i>Dasatinib</i> | ✓ <i>Sirolimus</i> |
| ✓ <i>Emtricitabine/tenofovir disoproxil</i> | ✓ <i>Sorafenib</i> |
| ✓ <i>Erlotinib</i> | ✓ <i>Tadalafilo</i> |
| ✓ <i>Memantine</i> | ✓ <i>Telithromycin</i> |
| ✓ <i>Miglustat</i> | ✓ <i>Voriconazole</i> |

Por último, el documento de preguntas y respuestas: *“Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party”* (EMA/618604/2008)¹⁷⁰, proporciona respuestas de interés general sobre preguntas procedentes de los Comité de la EMA relacionadas con la evaluación de los estudios de bioequivalencia. El documento se va actualizando periódicamente.

6.2.3. El contenido del Módulo 5 de Bioequivalencia de los medicamentos genéricos

La información de la bioequivalencia del medicamento se debe localizar en dos apartados del Módulo 5 del expediente de registro:

- ✓ El apartado *“5.3.1.2. Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports”* contiene los datos de bioequivalencia
- ✓ El apartado *“5.3.1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies”* contiene los métodos bioanalíticos y/o analíticos utilizados en el estudio de bioequivalencia, así como su validación.

Se procede al análisis del contenido del Módulo 5 de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos en Europa.

6.2.3.1. El estudio de bioequivalencia (5.3.1.2)¹⁷¹

El apartado *“5.3.1.2. Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports”* contiene los datos de bioequivalencia. A continuación, se procede al análisis de los diferentes aspectos a considerar en la realización de un estudio de bioequivalencia del medicamento genérico frente a su medicamento de referencia:

- ✓ Tipos de estudio de bioequivalencia
- ✓ Diseño del estudio de bioequivalencia
- ✓ Medicamentos utilizados en el estudio de bioequivalencia
- ✓ Población del estudio de bioequivalencia
- ✓ Realización del estudio de bioequivalencia
- ✓ Características a investigar
- ✓ Dosis a investigar
- ✓ Evaluación de los resultados del estudio
- ✓ Estudios de bioequivalencia en diferentes formas farmacéuticas
- ✓ Estudios de disolución *in vitro* complementarios al estudio de bioequivalencia
- ✓ Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

6.2.3.1.1. Tipos de estudio de bioequivalencia

Los estudios para demostrar bioequivalencia entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia pueden ser de dos tipos:

- ✓ Estudios *in vivo* de biodisponibilidad
- ✓ Estudios *in vitro* de disolución

Se requieren estudios *in vivo* de biodisponibilidad farmacocinéticos o estudios *in vitro*, o bien ambos dependiendo de la naturaleza del medicamento. En los estudio de biodisponibilidad se utiliza en general la curva de concentración plasmática con el tiempo para evaluar la velocidad y cantidad absorbida de principio activo y demostrar bioequivalencia. En los estudios *in vitro* se utiliza en general un estudio de disolución para demostrar bioequivalencia.

En el caso que no puedan utilizarse concentraciones plasmáticas, de forma excepcional, se pueden realizar para la demostración de bioequivalencia, estudios farmacodinámicos que estudian la concentración en el lugar de acción en relación al efecto farmacológico o clínicos, pero en estos casos, el medicamento no se considera un medicamento genérico sino un medicamento híbrido.

6.2.3.1.2. Diseño del estudio de bioequivalencia

Antes de proceder al inicio del estudio de bioequivalencia, éste debe ser previamente autorizado por parte de la autoridad sanitaria de un Estado miembro.

El diseño del estudio de bioequivalencia depende de las preguntas científicas a responder, la naturaleza del medicamento de referencia y forma farmacéutica, la disponibilidad de los métodos analíticos y las consideraciones de beneficio-riesgo en relación a los humanos:

- ✓ Diseño cruzado de dosis única
- ✓ Diseño cruzado replicado
- ✓ Diseño cruzado de dosis repetidas
- ✓ Diseño paralelo

El **diseño cruzado de dosis única** de dos periodos y dos secuencias es el diseño recomendado en la mayoría de medicamentos que liberan el principio activo sistémicamente. En este diseño cada participante recibe cada uno de los tratamientos (genérico y referencia) una sola vez en orden aleatorio. Los dos tratamientos deben ser separados por un periodo suficiente de lavado (como mínimo 5 veces la semivida de eliminación del fármaco). Cada persona sirve como su propio control.

La duración del estudio y la toma de muestras es relativamente corta, porque las muestras se comienzan a obtener inmediatamente después de ingerido el medicamento. Además, es un estudio cómodo para el voluntario porque ingiere el medicamento una sola vez y es seguro porque generalmente no se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas.

Por el contrario, las tasas sanguíneas son bajas al inicio de la absorción y al final de la eliminación y se necesitan métodos muy sensibles para detectar concentraciones muy bajas de principio activo, lo que hace que el seguimiento en el tiempo del fármaco a veces es insuficiente para definir bien las curvas de concentración. Además, puede haber una disminución de la confiabilidad en los resultados si se realiza una extrapolación importante para el cálculo del AUC.

El **diseño cruzado replicado** se puede utilizar en medicamentos que presentan una alta variabilidad en sus características farmacocinéticas. En este diseño cada participante recibe uno o ambos tratamientos en varias ocasiones. Este diseño utiliza menos participantes aunque cada participante recibe más tratamientos y permite comparar la variabilidad en los mismos participantes para cada tratamiento.

En el **diseño cruzado de dosis repetidas**, el medicamento se administra más de una vez respetando la posología recomendada hasta alcanzar el estado estacionario, es decir, en el intervalo de dosificación (frecuencia con que la dosis es repetida) las entradas y salidas de fármaco se igualan. El estudio obtiene concentraciones plasmáticas más altas, lo que hace que la detección analítica sea más sencilla y el tiempo de muestreo se reduce al intervalo entre dos administraciones, sea 6, 8 o 12 horas, y es independiente de la vida media del principio activo. Por el contrario, las concentraciones plasmáticas más altas a causa de la acumulación, pueden producir problemas. Además, se necesita tiempo para alcanzar el estado estacionario, por lo que la duración total de la administración es larga ya que se consigue después de aproximadamente siete a diez vidas medias de eliminación y a veces se hace difícil encontrar participantes. Además, es un diseño menos sensible que el diseño cruzado de dosis única para la detección de la concentración máxima. En casos muy excepcionales, se puede realizar un estudio a dosis repetidas por motivos de baja sensibilidad del método analíticos, ya que se considera que no es usual no poder optimizar al máximo el método para que sea sensible. Después de una dosis única no se pueden medir las concentraciones en plasma de forma precisa, mientras que las concentraciones en estado estacionario son suficientemente altas para ser medidas.

El diseño cruzado de dosis repetidas en pacientes es aceptable en los casos en los que el estudio a dosis única no es posible en voluntarios sanos por motivos de tolerabilidad, y tampoco es posible un estudio a dosis única en pacientes.

En el **diseño paralelo** cada tratamiento se administra a un grupo separado de participantes. Se puede utilizar en medicamentos con una semivida de eliminación muy larga.

También es aceptable usar una aproximación en dos etapas. Es decir, tratar un grupo inicial de participantes y analizar sus datos. Si la bioequivalencia no puede ser demostrada, se puede adicionar un segundo grupo de participantes y combinar los resultados.

6.2.3.1.3. Medicamentos utilizados en el estudio de bioequivalencia

El medicamento de referencia utilizado en el estudio debe ser un medicamento autorizado en la Unión europea en base a un expediente de registro completo.

La selección del **biolote de referencia** debe basarse en los datos de contenido en principio activo y los datos de disolución, y se debe justificar que el lote seleccionado es un lote representativo. El estudio de bioequivalencia debe incluir el nombre del medicamento, la dosis, la forma farmacéutica, el número de lote, el fabricante, la fecha de caducidad, el país de compra y el certificado de análisis.

La selección del **biolote genérico** también debe basarse en los datos de contenido en principio activo y los datos de disolución y se debe justificar que es un lote representativo del medicamento que se va a comercializar. El estudio de bioequivalencia debe incluir el nombre del medicamento, la composición, el tamaño de lote (y confirmar si representa el tamaño comercial), el número de lote, la fecha de fabricación, el certificado de análisis y, si es posible, la caducidad.

Además se debe presentar una declaración firmada confirmando que el medicamento tiene la misma composición cuantitativa y ha sido fabricado con el mismo proceso de fabricación que el que propuesto en el expediente de registro.

En general, los resultados farmacocinéticos del estudio no deben ajustarse por diferencias en el contenido entre biolote de referencia y el biolote genérico, pero en circunstancias excepcionales en las que haya una diferencia superior al 5% en contenido, podría estar justificada una corrección, siempre que se haya considerado previamente en el protocolo del estudio,

6.2.3.1.4. Población del estudio

El número de participantes a incluir en el estudio debe estar basado en un cálculo adecuado de tamaño muestral y no debe ser menor de 12.

El estudio se debe realizar normalmente en voluntarios sanos a menos que el medicamento presente temas de seguridad para los que resulte poco ético que los participante sean voluntarios sanos. En este último caso, estaría justificado incluir pacientes en el estudio.

Los participantes deben tener 18 años o más, un índice de masa corporal entre 18,5 y 30 kg/m² y deben pertenecer a ambos sexos, considerando el riesgo de las mujeres en edad de gestación. Deben ser preferiblemente no fumadores y sin historial de abuso de alcohol ni drogas. Además, se debe tener en cuenta aspectos de fenotipo y genotipo en relación a temas de seguridad o farmacocinética del fármaco.

En los estudios en paralelo, es esencial que el tratamiento de los grupos sea completamente comparable en todas las variables que puedan afectar la farmacocinética del principio activo.

6.2.3.1.5. Realización del estudio de bioequivalencia

El estudio se debe realizar en centros autorizados que deben cumplir las buenas prácticas clínicas.

6.2.3.1.5.1. Estandarización

Las condiciones del estudio deben ser estandarizadas con el fin de minimizar la variabilidad de todos los factores excepto los de los medicamentos del estudio. Se debe estandarizar:

- ✓ la dieta
- ✓ la ingesta de líquidos
- ✓ el ejercicio de los voluntarios

Se debe estandarizar el **momento del día de la ingesta**: los participantes deben estar en ayunas al menos 8 horas antes de la administración del medicamento y no se permite ingerir nada hasta 4 horas después de la administración del medicamento. La dieta después de la administración del medicamento también debe ser estandarizada en composición y tiempo de ingesta durante un periodo de tiempo adecuado.

En **estudios con alimentos**, el momento de administración del medicamento en relación a la dieta debe ser especificado en la ficha técnica del medicamento de referencia, y en caso de no haber recomendación al respecto, debe iniciarse la dieta 30 minutos antes de la administración.

Los participantes deben abstenerse de comidas y bebidas que puedan interactuar con la función circulatoria, gastrointestinal, hepática o renal durante un periodo suficiente antes y durante el estudio (bebidas alcohólicas). También deben evitarse medicaciones concomitantes, y en caso de tener que tomarlas, se deben reportar y evaluar sus posibles efectos en los resultados del estudio.

El biolote genérico y de referencia se deben administrar con un **volumen estandarizado de líquido** (al menos 150 ml). Se permite siempre la toma de agua excepto 1 hora antes de la administración.

Por último, la **postura** y la **actividad física** debe estandarizarse.

6.2.3.1.5.2. Tiempos de muestreo

Durante el estudio, se deben tomar un número suficiente de muestras que permitan describir de forma adecuada el perfil de concentración plasmática-tiempo:

- ✓ Se deben incluir **muestras frecuentes alrededor de la t_{max}** prevista, es decir, se debe evitar que el primer punto de muestreo sea la C_{max} .
- ✓ El **muestreo debe ser suficientemente largo para cubrir la magnitud de exposición** que se alcanza cuando AUC_{0-t} cubre el 80% de $AUC_{0-\infty}$.
- ✓ Son necesarias **unas 3 o 4 muestras durante el intervalo terminal** para determinar correctamente la estimación de la $AUC_{0-\infty}$. La AUC truncada a las 72 horas se puede utilizar como alternativa a la AUC_{0-t} .

En los estudios de dosis repetidas, el primer muestreo debe ser inmediatamente anterior a la administración de la dosis (dentro de los 5 minutos) y la última muestra dentro de los 10 minutos del tiempo nominal para el intervalo de dosificación.

En caso de que el muestreo sea en orina, el muestreo deber ser no menor a tres veces la semivida de eliminación, sin embargo, tampoco se debe muestrear más allá de las 72 horas.

6.2.3.1.5.3. Condiciones en ayunas o con alimentos

En general, el estudio se debe llevar a cabo **en ayunas**, ya que se considera la condición más sensible para detectar diferencias potenciales entre los medicamentos.

- ✓ Para medicamentos en los que la ficha técnica recomienda tomar el medicamento en ayunas o con alimentos, el estudio de bioequivalencia se debe llevar a cabo en **ayunas**.
- ✓ Para medicamentos en los que la ficha técnica recomienda tomar el medicamento solo con alimentos, el estudio de bioequivalencia se debe llevar a cabo **con alimentos**.

Además, en medicamentos con características de formulación específicas (microemulsiones, dispersiones sólidas, formas farmacéuticas de liberación modificada), se deben realizar estudios de bioequivalencia en ambas condiciones, en ayunas y con alimentos.

6.2.3.1.6. Características a investigar

6.2.3.1.6.1. Parámetros farmacocinéticos

Para los medicamentos de liberación inmediata administrados oralmente, por lo general se puede demostrar la bioequivalencia mediante mediciones de velocidad y cantidad total. En algunas ocasiones, la medición de cantidad parcial puede ser suficiente como medida de cantidad.

En la **Tabla 57** se indican las características a investigar en un estudio de bioequivalencia clasificadas en: medidas de velocidad, medida de cantidad parcial y medidas de cantidad total.

Tabla 57: Características a investigar en un estudio de bioequivalencia en Europa

Medidas farmacocinética de velocidad y cantidad absorbida	
MEDIDAS DE VELOCIDAD	Para estudios de dosis única se debe medir: <ul style="list-style-type: none"> ✓ $C_{m\acute{a}x}$: Concentración máxima del fármaco en plasma ✓ $T_{m\acute{a}x}$: Tiempo en el cual se alcanza la concentración máxima
	Para estudios de dosis repetidas se debe medir: <ul style="list-style-type: none"> ✓ $C_{m\acute{a}x,ss}$: Concentración máxima del fármaco en estado estacionario ✓ $T_{m\acute{a}x,ss}$: Tiempo en el cual se alcanza la concentración máxima del fármaco en estado estacionario
MEDIAS DE CANTIDAD PARCIAL	En estudios con un periodo de muestreo de 72 horas, y cuando la concentración a las 72 horas es cuantificable, se puede utilizar la AUC_{0-72} y no es necesario medir la $AUC_{0-\infty}$ ni el área residual. La AUC truncada a las 72 horas no es aceptable para formas farmacéuticas de liberación modificada.
MEDIDAS DE CANTIDAD TOTAL	Para estudios de dosis única : <ul style="list-style-type: none"> ✓ AUC_{0-t}: Área bajo de la curva de concentración y tiempo de plasma/sangre desde tiempo cero hasta tiempo t, donde t es el último punto con una concentración medible. ✓ $AUC_{0-\infty}$: Área bajo de la curva de concentración y tiempo de plasma/sangre desde tiempo cero hasta tiempo infinito. ✓ Área residual: es el área extrapolada $(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t}) / AUC_{0-\infty}$
	Para estudios de dosis repetidas : <ul style="list-style-type: none"> ✓ $AUC_{0-\tau}$: Área bajo de la curva de concentración y tiempo de plasma/sangre desde tiempo cero hasta el intervalo de dosificación donde tau es la duración del intervalo de dosificación.

6.2.3.1.6.2. Medida del compuesto padre *versus* metabolito

En general, la evaluación de la bioequivalencia se debe basar en la medida de la concentración del compuesto padre debido a que la $C_{m\acute{a}x}$ del compuesto padre es normalmente más sensible que el metabolito a la detección de diferencias en la velocidad de absorción entre medicamentos.

Para los pre-compuestos inactivos, también se recomienda medir el compuesto padre y no es necesario medir el metabolito activo. Sólo en los casos en los que el medicamento tiene una baja concentración en plasma y se elimina con rapidez, puede estar justificado medir el metabolito en lugar del compuesto padre.

Por tanto, el uso de metabolitos como medida surrogada del compuesto padre activo tampoco es recomendable. Sólo se permite de forma excepcional en los casos en los que la sensibilidad del método no se puede mejorar y por tanto no es posible medir con fiabilidad el compuesto padre después de una administración a dosis única, ni incluso administrando dosis más elevadas para el estudio.

6.2.3.1.6.3. Medida de los enantiómeros

En los casos en que exista enantiomerismo, se considera aceptable el uso de métodos bioanalíticos aquirales que no distinguen entre enantiómeros. Los enantiómeros solo se deben medir de forma individual cuando las siguientes condiciones se cumplen a la vez, o bien cuando se desconoce esta información:

- ✓ Los enantiómeros presentan diferencias farmacocinéticas
- ✓ Los enantiómeros presentan diferencias farmacodinámicas significativas
- ✓ El ratio de exposición (AUC) de los enantiómeros se modifica por una diferencia en la velocidad de absorción.

En el caso de que un enantiómero sea farmacológicamente activo y el otro inactivo o con muy poca contribución a la actividad, sería suficiente demostrar bioequivalencia con el enantiómero activo.

6.2.3.1.6.4. Medida de los datos en orina

El uso de datos de excreción urinaria ($A_{e_{0-t}}$) como medida surrogada de los datos de concentración en plasma solo es aceptable cuando no es posible medir con fiabilidad el perfil de concentración-tiempo plasmática del compuesto padre.

6.2.3.1.6.5. Sustancias endógenas

En los casos en los que el medicamento es una sustancia endógena del cuerpo, el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se debe realizar utilizando una corrección de tal forma que el cálculo dichos parámetros se refiera a la concentración adicional proporcionada por el tratamiento. Se puede considerar incluso la administración de dosis supra-terapéuticas en estudios de bioequivalencia de sustancias endógenas.

6.2.3.1.7. Dosis a investigar

Para diferentes dosis del mismo medicamento, puede ser suficiente establecer bioequivalencia con una o dos de dichas dosis dependiendo de la proporcionalidad entre ellas.

La dosis que se seleccione depende de la linealidad farmacocinética del principio activo. En general, la bioequivalencia debe demostrarse en la **dosis más sensible a la detección de diferencias** potenciales entre los medicamentos, y que en general es la más alta.

En medicamentos de liberación inmediata, las **dosis adicionales** pueden estar exentas de demostrar bioequivalencia si se cumplen las siguientes condiciones:

- ✓ Los medicamentos deben estar fabricados por el **mismo proceso de fabricación**.
- ✓ La **composición cualitativa de las diferentes dosis es la misma**.
- ✓ La **composición cuantitativa de las diferentes dosis es proporcional**, es decir, el ratio entre la cantidad de cada excipiente respecto a la cantidad de principio activo es la misma para todas las dosis (para componentes que forman parte del recubrimiento, capsulas, colorantes o aromatizantes no se debe seguir este criterio).
Si hay desviación en la proporcionalidad cuantitativa, esta condición también se considera cumplida si la cantidad de principio activo es menor del 5% del peso del núcleo del comprimido o del contenido de la cápsula y además se cumple una de estas dos condiciones:
 - la cantidad de los diferentes excipientes del núcleo o de las cápsulas es la misma para las diferentes dosis, y el único cambio es la cantidad de principio activo entre ellas.
 - la cantidad de diluyente cambia para compensar el cambio en la cantidad de principio activo. La cantidad del resto de los excipientes del núcleo o del contenido de las cápsulas debe ser el mismo para las diferentes dosis.
- ✓ Finalmente, los **perfiles de disolución comparativos *in vitro*** confirman la adecuabilidad de no realizar estudios *in vivo* adicionales. Se recomienda realizar perfiles comparativos a diferentes pH, normalmente a pH 1,2; 4,5 y 6,8 y utilizar el **método de la f_2** para comparar los perfiles de disolución de las diferentes dosis adicionales y la dosis con la que se ha realizado el estudio de bioequivalencia (aunque se aceptan otros métodos que estén justificados estadísticamente): un valor de f_2 entre 50 y 100, indica que los perfiles de disolución son comparables y que un nuevo estudio *in vivo* no es necesario. El método de la f_2 no es adecuado para medicamentos de liberación muy rápida (medicamentos que disuelven más del 85% en 15 minutos o menos). El punto de 15 minutos es esencial para conocer si antes de vaciado gástrico, la disolución del medicamento ha sido completa:
 - Cuando más del 85% del medicamento se ha disuelto en 15 minutos, los perfiles de disolución se consideran similares sin que se requiera ninguna evaluación matemática.
 - Cuando más del 85% del medicamento se ha disuelto en 30 minutos, se requieren al menos 3 puntos para realizar la comparativa: uno antes de los 15 minutos, el segundo a los 15 minutos, y el tercero cuando la disolución es cercana al 85%.

En los valores de pH en los que no se alcanzan las condiciones sink para todas las dosis (considerando que dichas condiciones se presentan cuando el volumen del medio de disolución es 5 a 10 veces mayor que el volumen requerido para preparar una solución saturada), los perfiles *in vitro* pueden diferir entre las diferentes dosis. No obstante, la comparación con su respectiva dosis del medicamento de referencia puede confirmar que esto es debido al principio activo y no a la formulación y adicionalmente, se puede demostrar perfiles de disolución similares a la misma dosis (opción de utilizar 2 comprimidos de 5 mg frente a un comprimidos de 10 mg).

En general, el estudio se **debe realizar con la dosis mayor**, con la excepción de los medicamentos **con farmacocinética linial** (las diferencias entre las medias de las AUCs no son más de un 25% cuando se compara la dosis estudiadas en el estudio de bioequivalencia y el resto de las dosis) y con principio activos altamente solubles, es aceptable realizar el estudio **con la dosis menor**. La evaluación de la linialidad farmacocinética entre dosis se debe evaluar de la bibliografía publicada. Si la dosis mayor presenta problemas de seguridad/tolerabilidad, también es aceptable realizar el estudio con la dosis menor.

En el caso de problemas de sensibilidad del método bioanalítico para medir las concentraciones en plasma después de una administración única, puede ser aceptable administrar múltiplos de comprimidos de la dosis mayor, siempre que esta dosis múltiple no presente problemas de tolerabilidad ni limitaciones de absorción o solubilidad.

En caso de **farmacocinéticas no lineales** (es decir, la AUC no incrementa proporcionalmente con el incremento de la dosis), pueden existir diferencias entre las distintas dosis en la sensibilidad para detectar diferencias potenciales entre formulaciones:

- ✓ En medicamentos con farmacocinética no linial caracterizada por más de un incremento proporcional en la AUC, aplican los mismos criterios que en el caso de medicamentos con farmacocinética lineal.
- ✓ En medicamentos con farmacocinética no linial caracterizada por menos de un incremento proporcional en la AUC, se debe establecer bioequivalencia a la dosis mayor y también a la dosis menor. Si la no linealidad no es causada por una limitada solubilidad, podría ser aceptable hacer el estudio con la dosis menor.

6.2.3.1.8. Evaluación de los resultados del estudio

6.2.3.1.8.1. Exclusión de participantes

Todos los participantes tratados en el estudio deben ser incluidos en el análisis estadístico de resultados. La decisión de excluir un participante se debe realizar antes del bioanálisis. No obstante, la exclusión de datos debe evitarse ya que se pierde poder del estudio y se requiere un mínimo de 12 participantes.

Las razones de exclusión de un participante debe estar definida previamente en el protocolo del estudio (algunos ejemplos justificados son el vómito y la diarrea). La exclusión nunca debe basarse en motivos del análisis estadístico, salvo algunas excepciones:

- ✓ Sujeto con falta de concentraciones medibles en plasma del medicamento de referencia;
- ✓ Sujetos con concentraciones basales diferentes a 0 – superiores al 5% de la $C_{\text{máx}}$.

6.2.3.1.8.2. Límites de aceptación de los parámetros farmacocinéticos

Los límites de aceptación de los parámetros farmacocinéticos a investigar suelen ser 80,00 – 125,00 con algunas excepciones. En concreto:

- ✓ En los **medicamentos administrados a dosis única (liberación inmediata o modificada)**, el 90% del intervalo de confianza del ratio medicamento genérico/medicamento referencia de los parámetros AUC_{0-t} (AUC_{0-72}) y $C_{\text{máx}}$ debe estar dentro del intervalo de aceptación de **80,00 – 125,00%**. Esto corresponde a un rango de 20% para la diferencia relativa entre los promedios de los medicamentos.
- ✓ En los **medicamentos administrados a dosis repetidas** que determinan bioequivalencia en estado estacionario, el 90% del intervalo de confianza del ratio medicamento genérico/medicamento de referencia de los parámetros $AUC_{0-\tau}$ y $C_{\text{máx,ss}}$ debe estar dentro del intervalo de aceptación de **80,00 – 125,00%**.

En general, la evaluación estadística de la $t_{\text{máx}}$ no se requiere, no obstante, si la liberación rápida del medicamento tiene relevancia clínica y es importante para el inicio del efecto terapéutico, o está relacionado con efectos adversos, entonces no debe haber una diferencia significativa en la media ni en la variabilidad de la $t_{\text{máx}}$ entre el medicamento genérico y el de referencia.

- ✓ En los **medicamentos de rango terapéutico estrecho**, en los que pequeñas variaciones en la concentración en sangre pueden conducir a diferencias terapéuticas y reacciones adversas, el intervalo de aceptación pueden tener que ser más estrecho: **90-111,11%**. Cabe destacar que no hay unos criterios definidos para definir un medicamento como de rango terapéutico estrecho y se debe definir caso por caso en base a consideraciones clínicas.
- ✓ En los **medicamentos altamente variables**, en los que la variabilidad entre sujetos es mayor del 30%, es recomendable hacer un diseño cruzado replicado y el intervalo de aceptación puede ser más amplio: si la $C_{\text{máx}}$ no tiene relevancia clínica se puede aceptar una $C_{\text{máx}}$ de **69,84 – 143,19%** y los criterios de aceptación para la AUC dependen del valor de variabilidad intra-individual.

6.2.3.1.8.3. Análisis estadístico

La evaluación del estudio de bioequivalencia se basa en un intervalo de confianza del 90% del ratio de las medias geométricas medicamento genérico/medicamento de referencia. La parámetros farmacocinéticos se deben analizar utilizando el modelo estadístico **ANOVA (ANalysis Of VAriance)**, con los datos logotransformados antes del análisis.

Se recomienda presentar en el estudio la siguiente información farmacocinética:

- ✓ Concentraciones plasmáticas y puntos de muestreo
- ✓ Sujeto, período, secuencia, tratamiento
- ✓ Se debe proporcionar:
 - AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, AUC_{0-tau}, AUC₀₋₇₂
 - C_{max} y C_{max, ss}
 - Area residual
 - T_{max}, T_{max, ss}, t_{1/2}
 - Y_z constante de eliminación
- ✓ Para AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} y C_{max}:
 - Media geométrica
 - Mediana
 - Media aritmética
 - Desviación estándar
 - Coefficiente de variación
 - Mínimo
 - Máximo
 - Ratios de las medias geométricas
 - 90% de los intervalos de confianza

6.2.3.1.8.4. Efectos residuales

El efecto residual ("*carry-over*") ocurre cuando los efectos del primer tratamiento no desaparecen antes de la introducción del siguiente tratamiento.

El efecto potencial residual pueden analizarse en las concentraciones plasmáticas del pre-tratamiento del segundo periodo: si hay participantes en los que las concentraciones son superiores al 5% de la C_{max}, el análisis estadístico se debe realizar excluyendo los datos de ese participante en ese periodo. En el caso de estudio con dos periodos, se debe excluir el participante del análisis, considerando que el estudio no sería aceptable si ello resultara en un estudio con menos de 12 participantes.

6.2.3.1.9. Estudios de bioequivalencia en diferentes formas farmacéuticas

Además de los requisitos generales de los estudios de bioequivalencia, hay recomendaciones específicas para demostrar bioequivalencia para las siguientes formas farmacéuticas:

6.2.3.1.9.1. Solución parenterales de administración por inyección

Cuando el medicamento es una **solución acuosa intravenosa** y contiene el mismo principio activo en la misma concentración que el medicamento de referencia, no se requiere la realización de ningún estudio de bioequivalencia. No obstante, en el caso que exista algún excipiente que puede interactuar con el principio activo o puede afectar la disposición del mismo, se requerirá realizar un estudio de bioequivalencia a menos que ambos medicamentos contengan los mismos excipientes en similar cantidad y se justifique que las mínimas diferencias cuantitativas no afectan a la farmacocinética del principio activo.

Las **otras vías parenterales (intramuscular o subcutánea)**, cuando el medicamento genérico es el mismo tipo de solución (acuosa o oleosa), contiene el mismo principio activo en la misma concentración y los mismos excipientes en similar cantidad que el medicamento de referencia, no se requiere la realización de ningún estudio de bioequivalencia. En las soluciones acuosas, si hay excipientes comparables y en cantidades similares, debe demostrarse que estas mínimas diferencias no tienen impacto en la viscosidad.

6.2.3.1.9.2. Gases para inhalación

Cuando el medicamento es un gas para inhalación que contiene el mismo principio activo, no se requiere la realización de ningún estudio de bioequivalencia.

6.2.3.1.9.3. Solución oral

Cuando el medicamento es una **solución acuosa oral en el momento de la administración** y contiene el mismo principio activo en la misma concentración que el medicamento de referencia no se requiere la realización de un estudio de bioequivalencia. No obstante, los **excipientes** no deben afectar al tránsito gastrointestinal (sorbitol, manitol), la absorción (surfactantes o excipientes que afectan las proteínas de transporte), la solubilidad *in vivo* (co-solventes) o la estabilidad *in vivo* del principio activo. En caso contrario, se debe realizar un estudio de bioequivalencia a menos que las diferencias en las cantidades de estos excipientes se puedan justificar por referencia a otros datos.

En los casos en que una solución oral deba compararse con otra forma farmacéutica de liberación inmediata, se requerirá una estudio de bioequivalencia.

6.2.3.1.9.4. Forma farmacéutica de liberación inmediata con acción sistémica (comprimidos, capsulas)

Cuando el medicamento es una forma farmacéutica de liberación inmediata con acción sistémica se debe realizar un **estudio de dosis única en ayunas** comparando la **dosis más alta** del medicamento genérico frente al medicamento de referencia. Para medicamentos en los que la ficha técnica recomienda tomar el medicamento solo con alimentos se debe realizar un **estudio de dosis única con alimentos**.

Cuando la formas farmacéuticas orales de liberación inmediata tiene un principio activo altamente soluble y de permeabilidad conocida, y es de disolución rápida o muy rápida, se puede demostrar bioequivalencia en base al **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica** con datos *in vitro* de disolución. Este aspecto se desarrolla en el siguiente apartado.

6.2.3.1.9.5. Suspensiones

Las **suspensiones** deben establecer la bioequivalencia igual que las formulaciones orales sólidas a menos que se cumplan los requisitos para la bioexención en base al **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica** con datos *in vitro* de disolución.

6.2.3.1.9.6. Formas farmacéuticas de liberación modificada con acción sistémica y transdérmicas

Las formas farmacéuticas orales de liberación modificada y las formas farmacéuticas transdérmicas requieren la realización de un estudio de bioequivalencia. En ambos casos, se deben tener en consideración los **excipientes que controlan el mecanismo de liberación** para establecer si son la misma forma farmacéutica. En el caso en que los excipientes sean diferentes entre el medicamento genérico y el de referencia, pero los estudios *in vitro* de disolución muestren similitud entre ellos, se podrán considerar una misma forma farmacéutica y considerarse bioequivalentes si los estudios *in vivo* demuestran que son bioequivalentes.

En las **formas farmacéuticas de liberación prolongada** que permiten una liberación lenta del principio activo, se debe realizar un **estudio de dosis única en ayunas** y un **estudio de dosis repetidas en ayunas**, y un **estudio de dosis única con alimentos**.

Cuando hay **diferentes dosis**, se debe realizar: el estudio a dosis única en ayunas para cada dosis, el estudio de dosis repetidas en ayunas con la dosis más alta si las demás son proporcionales, y siempre que las distintas dosis sean proporcionales, haya farmacocinéticas lineal entre ellas y los perfiles de disolución sean comparativos y el estudio de dosis única con alimentos con la dosis más alta o más sensible. En el caso de problemas de seguridad en los voluntarios sanos, se debe realizar el estudio en pacientes, y en este caso puede que se requiera realizar los estudios de dosis repetidas. Los parametros a determinar son $AUC_{0-\tau}$, $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$.

Cuando la ficha técnica recomienda tomar el medicamento con alimentos, el estudio de dosis única con alimentos se debe realizar con todas las dosis, mientras que el estudio de dosis única en ayunas se puede realizar con la dosis más alta o más sensible.

En las **formas farmacéuticas de liberación retardada** que permiten retrasar la liberación del principio activo e incluyen preparaciones gastroresistentes, aplican los mismos criterios que las formas farmacéuticas de liberación inmediata haciendo especial énfasis en las características de liberación retardada. Debido a que la comida puede influir en la absorción del principio activo de la formulación entérica, se requiere además del **estudio de dosis única en ayunas y un estudio de dosis única con alimentos**.

Cuando hay **diferentes dosis**, se debe realizar: el estudio a dosis única en ayunas para cada dosis y el estudio de dosis única con alimentos con la dosis más alta o sensible si las demás son proporcionales. Cuando la ficha técnica recomienda tomar el medicamento con alimentos, el estudio de dosis única con alimentos se debe realizar con todas las dosis mientras que el estudio de dosis única en ayunas se puede realizar con la dosis más alta o más sensible.

En las **formulaciones de liberación transdérmica** o parches transdérmicos en los que los parches de varios tamaños (liberan la misma cantidad de principio activo por unidad de tiempo que el de referencia, y pueden contener diferente cantidad total de principio activo en el parche) liberan el principio activo través de la piel para su disponibilidad sistémica, se debe realizar un **estudio de dosis única** y un **estudio de dosis repetidas**. Se debe aplicar el medicamento genérico y el de referencia en la misma zona corporal. Cuando hay diferentes dosis, se puede realizar el estudio con la dosis más alta siempre que las demás dosis sean proporcionales por área de superficie efectiva del parche, y los estudios de liberación *in vitro* sean comparables. Como suelen ser estudios muy variables, se recomienda evaluar la **variabilidad intra-individual**. Por último, cabe destacar que se debe evaluar en ambos medicamentos el **grado de irritación de la piel, adherencia a la piel del parche**, o efectos similares que se consideren adversos. Los parámetros a determinar son $AUC_{0-\tau}$, C_{\max} y C_{\min} .

En las **formas farmacéuticas intramusculares o subcutáneas** que son suspensiones o complejos o cualquier matriz destinada a prolongar la liberación del principio activo se requiere el mismo estudio que para las formas transdérmicas, es decir, un **estudio de dosis única** y un **estudio de dosis repetidas**.

Cuando hay **diferentes dosis**, se deben realizar ambos estudios con una de las dosis, seleccionada en función de la seguridad y linealidad del principio activo, siempre que el resto de las dosis sean proporcionales y los estudios de disolución *in vitro* sean comparables.

6.2.3.1.9.7. Comprimidos bucodispersables

Los comprimidos bucodispersables son formulaciones destinadas a dispersarse muy rápidamente en la boca. El tiempo de contacto en la boca es crítico en casos en que el principio activo se disuelve también en la boca y se puede absorber directamente a través de la mucosa bucal.

Si se puede demostrar que el principio activo no se absorbe en la cavidad bucal, se puede considerar su bioexención en base al **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica**. En caso contrario, se debe realizar un estudio de bioequivalencia de dosis única: si el medicamento de referencia puede tomarse con o sin agua, la bioequivalencia debe demostrarse sin agua; si el medicamento de referencia puede tomarse solo con agua o solo sin agua, la bioequivalencia se debe demostrar en esta condición.

En comprimidos bucales, comprimidos sublinguales, comprimidos masticables se deben utilizar las mismas aproximaciones que con los comprimidos bucodispersables, siempre de acuerdo a las recomendaciones de uso del medicamento.

6.2.3.1.9.8. Medicamentos de aplicación y acción local

Los medicamentos de aplicación y acción local que son **soluciones** (gotas oculares, aerosoles nasales, soluciones cutáneas), cuando el medicamento genérico es el mismo tipo de solución (acuosa o oleosa), contiene el mismo principio activo en la misma concentración que el medicamento de referencia, puede estar justificada la exención de realizar el estudio de bioequivalencia. Se aceptan diferencias menores en los excipientes siempre que las propiedades farmacéuticas sean iguales o similares entre el medicamento genérico y el de referencia. Cualquier modificación cualitativa o cuantitativa en excipientes se debe justificar en relación a su equivalencia terapéutica. Si hay exposición sistémica que pueda dar lugar a efectos adversos, se debe medir dicha exposición para que no sea diferente a la del medicamento de referencia.

Para otros medicamentos de aplicación y acción local, cabe destacar que cambios en la formulación respecto al de referencia (cambios en los excipientes, en las propiedades fisicoquímicas, cambio en la penetración del principio activo) pueden conducir a cambios en la eficacia y seguridad del medicamento. En principio se necesitan estudios clínicos completos aunque se puede proponer otros modelos para demostrar equivalencia: estudios de farmacodinamia en humanos, estudios de disponibilidad local, estudios en animales, o estudios *in vitro*, siempre que estén debidamente validados.

6.2.3.1.9.9 Combinación a dosis fijas

Los medicamentos que son combinaciones a dosis fijas deben evaluar la bioequivalencia de los principios activos combinados. En el caso de que todos los principios activos sean altamente soluble y de permeabilidad conocida, y el medicamento de disolución rápida o muy rápida, se puede demostrar bioequivalencia en base al **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica** con datos *in vitro* de disolución. Este aspecto se desarrolla en el siguiente apartado.

6.2.3.1.9.10. Formas farmacéuticas de liberación inmediata no orales con acción sistémica

En general requieren realizar un estudio de bioequivalencia. Las soluciones rectales que contienen el mismo principio activo en la misma concentración y la misma composición cualitativa y similar composición cuantitativa en excipientes que el medicamento de referencia no se requiere la realización de ningún estudio de bioequivalencia.

6.2.3.1.9.11. Liposomas, micelas, emulsiones para uso intravenosos

Las **emulsiones para uso intravenoso** normalmente requieren la realización de un estudio de bioequivalencia. En los casos que el medicamento no esté destinado a controlar la liberación, el método y el tipo de administración, la composición cualitativa y cuantitativa es la misma y se demuestra que las características físico-químicas (distribución de partícula) sean similares que el medicamento de referencia puede estar justificada una bioexención.

Los **lípidos para nutrición intravenosa** puede ser susceptibles de bioexención aun presentando diferencia en la composición, si se proporcionan datos que justifiquen que tiene características físico-químicas similares que el medicamento de referencia.

Las **soluciones micelares para uso intravenoso** se consideran formulaciones complejas y normalmente requieren la realización de un estudio de bioequivalencia. En los casos que el medicamento no esté destinado a controlar la liberación o disposición de principio activo, la micela se disuelve rápidamente, el método y el tipo de administración, la composición cualitativa y cuantitativa es la misma y se demuestra que las características físico-químicas (tamaño de la micela, capacidad de solubilización) sean similares que el medicamento de referencia puede estar justificada una bioexención. Los excipientes no deben afectar la disposición del principio activo, y se permiten cambios en la composición con respecto al medicamento de referencia excepto el tipo y la cantidad de surfactantes.

Las **formulaciones liposomales** para administración intravenosa son vesículas compuestas por una o más de una caps concéntricas lipídicas y uno o más compartimentos acuosos. En estas formulaciones pequeños cambios en la composición y en el proceso de fabricación del medicamento genéricos con respecto al de referencia pueden conducir a cambios no detectables en los estudios convencionales de bioequivalencia, por tanto requieren estudios de calidad, preclínicos y clínicos de comparabilidad con el medicamento de referencia

6.2.3.1.9.12. Inhaladores orales

Los datos requeridos dependen del principio activo y del dispositivo de administración. En algunos casos, datos comparativo *in vitro* realizados con un método aceptado pueden ser suficientes para demostrar equivalencia terapéutica, pero se deben cumplir las siguientes condiciones respecto al medicamento de referencia:

- ✓ El medicamento contiene el mismo principio activo (y misma naturaleza)
- ✓ La forma farmacéutica es idéntica (inhalador no presurizado, inhalador presurizado).
- ✓ El principio activo se encuentra en estado sólido (polvo, suspensión): diferencia en la estructura cristalina o en el polimorfo no deben implicar diferencias en las características de disolución, el comportamiento del medicamento o en las partículas de los aerosoles.
- ✓ Cualquier diferencia en los excipientes no debe influir en el comportamiento del medicamento (uniformidad en la dosis liberada), comportamiento de las partículas en los aerosoles (efecto higroscópico, geometría) o afectar el comportamiento de la inhalación por parte del paciente (la distribución del tamaño de partícula puede afectar la boca o la garganta).
- ✓ Cualquier diferencia en la composición cualitativa y cuantitativa de los excipientes no debe modificar el perfil de seguridad del medicamento
- ✓ El volumen inhalado a través del dispositivo que permite suficiente cantidad de principio activo en los pulmones debe ser similar que el de referencia (+/- 15%).
- ✓ La manipulación del dispositivo para liberar el principio activo debe ser similar al de referencia
- ✓ El dispositivo de inhalación debe tener la misma resistencia al flujo de aire (+/- 15%).
- ✓ La dosis liberada debe ser similar (+/- 15%).

Si no se cumplen estas condiciones, se requiere un estudio *in vivo* para determinar equivalencia.

En la **Tabla 58** se resumen las formas farmacéuticas y la demostración de bioequivalencia de cada una de ellas.

Tabla 58: Formas farmacéuticas y demostración de bioequivalencia en Europa

		FORMA FARMACÉUTICA	
Medicamentos para los que la bioequivalencia <i>in vivo</i> es evidente (BIOEXENCIÓN)	Solución parenteral para administración por inyección como solución acuosa intravenosa con el mismo principio activo en la misma concentración que el medicamento de referencia, y sin excipientes que puedan afectar a la disposición		
	Solución parenteral para administración por inyección (vía intramuscular subcutánea como solución acosa o oleosa) con el mismo principio activo en la misma concentración, mismo tipo de solución que el medicamento de referencia		
	Gas para administrar por inhalación con el mismo principio activo que el medicamento de referencia		
	Solución oral (en el momento de la administración) con el mismo principio activo en la misma concentración que el medicamento de referencia, y sin excipientes que puedan afectar significativamente el tránsito gastrointestinal, la absorción, la solubilidad, la estabilidad		
	Soluciones de aplicación y acción local después de su administración con el mismo principio activo en la misma concentración, mismo tipo de solución (acuoso o oleoso) que el medicamento de referencia		
	Formas farmacéuticas de liberación inmediata no orales con acción sistémica. Soluciones rectales con el mismo principio activo en la misma concentración que el medicamento de referencia y la misma composición cualitativa y similar composición cuantitativa en excipientes		
	Lípidos para nutrición intravenosa Soluciones micelares para uso intravenoso no destinadas a controlar la disposición de principio activo, la micela se disuelve rápidamente, el método y el tipo de administración, la composición cualitativa y cuantitativa y las características físico-químicas son similares al de referencia		
Medicamentos para los que la bioequivalencia se demuestra <i>in vitro</i> (DISOLUCIÓN u otros)	Formas farmacéuticas orales de liberación inmediata de disolución rápida o muy rápida	Combinaciones a dosis fijas de disolución rápida o muy rápida	
	Con principios activos altamente solubles y de permeabilidad conocida, se demuestra la bioequivalencia a través de estudios de disolución <i>in vitro</i> .		
	Inhaladores orales , cumpliendo determinadas condiciones. Estudios <i>in vitro</i>		

Tabla 58: Formas farmacéuticas y demostración de bioequivalencia en Europa (continuación)

FORMA FARMACÉUTICAS	
Medicamentos para los que la bioequivalencia se demuestra <i>in vivo</i> (ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA)	Formas farmacéuticas de liberación inmediata
	Combinaciones a dosis fijas
	Suspensiones
	Estudio de dosis única en ayunas con la dosis mayor Estudio de dosis única con alimentos con la dosis mayor, solo si la ficha técnica establece tomar el medicamento con alimentos
	Formas farmacéuticas de liberación prolongada Estudio de dosis única en ayunas con todas las dosis Estudio de dosis repetidas en ayunas con la dosis mayor Estudio de dosis única con alimentos con la dosis mayor Si se deben tomar con alimentos: Estudio de dosis única en ayunas con la dosis más alta Estudio de dosis repetidas en ayunas con la dosis más alta Estudio de dosis única con alimentos con todas las dosis
	Formas farmacéuticas de liberación retardada Estudio de dosis única en ayunas con todas las dosis Estudio de dosis única con alimentos con la dosis más alta Si se deben tomar con alimentos: Estudio de dosis única en ayunas con la dosis más alta Estudio de dosis única con alimentos con todas las dosis
	Formas farmacéuticas de liberación transdérmica
	Formas farmacéuticas intramusculares o subcutáneas destinada a prolongar la liberación del principio activo
	Estudio de dosis única con una de las dosis Estudio de dosis repetidas con una de las dosis
	Formas farmacéuticas de liberación inmediata no orales con acción sistémica Estudio de bioequivalencia
Comprimidos bucodispersables Estudio de dosis única en ayunas (con o sin agua, según se indique en la ficha técnica del medicamento de referencia)	
Emulsiones para uso intravenosos y soluciones micelares para uso intravenoso Estudio de bioequivalencia	
Medicamentos para los que la bioequivalencia se demuestra <i>in vivo</i> (ESTUDIO CLÍNICO)	Formulaciones liposomales para uso intravenoso Estudios de calidad, pre-clínicos y clínicos de comparabilidad con el medicamento de referencia
	Medicamentos de aplicación y acción local Estudios clínicos completos u otros modelos para demostrar equivalencia: estudios de farmacodinamia en humanos, estudios de disponibilidad local, estudios en animales, o estudios <i>in vitro</i> , siempre que esten debidamente validados.
	Inhaladores orales Estudios <i>in vivo</i>

6.2.3.1.10. Estudios de disolución *in vitro* complementarios al estudio de bioequivalencia

Los perfiles de disolución son una medida subrogada de bioequivalencia. Se debe desarrollar un método de disolución en base a lo establecido en la Ph. Eur., o si ello no resulta proporcionar un método biorelevante, se puede desarrollar otro método alternativo que permite discriminar diferencias en el comportamiento *in vivo* de los lotes.

Se deben realizar perfiles de disolución *in vitro* a tres medios diferentes (normalmente pH 1,2; 4,5 y 6,8) y el medio seleccionado para liberación de los lotes (medio de control de calidad) del biolote genérico y de referencia. Los puntos de muestreo deben ser suficientes para obtener una curva de disolución relevante, y al menos cada 15 minutos.

Algunas formas farmacéuticas pueden requerir otros medios experimentales. Los resultados se deben presentar como perfiles de porcentaje de principio activo disuelto en base al contenido declarado *versus* el tiempo.

6.2.3.1.11. Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) es un marco científico internacional para clasificar los principios activos en base a su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del medicamento, el BCS toma en cuenta tres factores principales que dirigen la velocidad y el alcance de la absorción del medicamento a partir de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata: **disolución, solubilidad y permeabilidad**. El método del BCS puede utilizarse para justificar la no necesidad de realizar un estudio de bioequivalencia *in vivo* en principios activos altamente solubles y de permeabilidad conocida en formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata que exhiben una disolución *in vitro* rápida.

La bioexención en base al BCS es aplicable a:

- ✓ Principios activos **altamente solubles con absorción conocida en humanos** y que se consideran que **no son de rango terapéutico estrecho**
- ✓ **Formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata para administración oral y acción sistémica** que tienen la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia
- ✓ Formas farmacéuticas bucodispersables, cuando no hay absorción en la cavidad oral

La bioexención en base al BCS **NO es aplicable** a:

- ✓ Formas farmacéuticas de **liberación modificada**
- ✓ Formas farmacéuticas **sublinguales**, formas farmacéuticas **bucles**.

Las formas farmacéuticas de liberación inmediata deben cumplir las siguientes condiciones:

- ✓ El principio activo es **altamente soluble y se absorbe completamente** (principio activo de **Clase I**)
- ✓ El medicamento genérico y de referencia son de **disolución muy rápida** (>85% en 15 minutos) **o rápida** (85% en 30 minutos) y ambos muestran perfiles similares.
- ✓ Los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad son cualitativamente y cuantitativamente los mismos. En general, se prefiere el uso de los mismos excipientes y en cantidades similares.

O bien:

- ✓ El principio activo es altamente soluble y se absorbe limitadamente (principio activo de **Clase III**)
- ✓ El medicamento genérico y de referencia son de disolución muy rápida (>85% en 15 minutos)
- ✓ Los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad son cualitativamente y cuantitativamente los mismos, y los demás excipientes son cualitativamente los mismos y cuantitativamente muy similares.

Las características de solubilidad y permeabilidad del principio activo pueden ser conocidas a través de una revisión bibliográfica.

El concepto de bioexención **para el principio activo es aplicable:**

- ✓ Cuando el principio activo del medicamento genérico y el de referencia son idénticos
- ✓ Cuando cuando el principio activo del medicamento genérico y el de referencia son diferente "sal" pero ambas sales pertenecen a la Clase I.

El concepto de bioexención **para el principio activo NO es aplicable:**

- ✓ Cuando el principio activo del medicamento genérico y el de referencia tiene diferente ester, eter, isomero, mezcla de isómeros, complejos o derivados, ya que estas diferencias pueden conducir a diferencias en la biodisponibilidad, no deducibles de la experimental utilizados en la BCS.
- ✓ Cuando el principio activo es de rango terapéutica estrecho.

Un principio activo se define como **altamente soluble** si la dosis única más alta administrada como fórmula de liberación inmediata se disuelve completamente en 250 ml de al menos tres soluciones tampon dentro del rango de pH 1 – 6.8 a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (preferiblemente 1,2; 4,5 y 6,8) y en el pKa si está dentro de este rango.

Un principio activo se define como **altamente permeable** si la absorción en humanos es superior al 85%. La absorción completa se puede justificar en base a datos de biodisponibilidad absoluta y datos de balance de masas.

Un medicamento se define como de **disolución rápida** si disuelve un 85% del principio activo en 30 minutos. Se recomienda utilizar más de un lote de medicamento genérico y de referencia y se debe proporcionar el método analítico y la validación del mismo. Las condiciones experimentales usuales del ensayo de disolución se describen a continuación:

- ✓ Aparato: palas o cesto
- ✓ Volumen del medio de disolución: 900 ml o menos
- ✓ Temperatura del medio de disolución: $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$
- ✓ Agitación: Palas → normalmente 50 rpm; Cesto → normalmente 100 rpm
- ✓ Tiempo de muestreo: por ejemplo: 10, 15, 20, 30 y 45 minutos
- ✓ Soluciones tampon: pH 1.0 – 1.2 (normalmente 0.1 N HCl o SGF sin enzimas), pH 4,5 y pH 6,8 (o SIF sin enzimas) (el pH se debe garantizar durante todo el experimento).
- ✓ Otras condiciones: no se pueden utilizar surfactantes; en el caso de cápsulas de gelatina o comprimidos con recubrimiento de gelatina, el uso de enzimas se considera aceptable.
- ✓ Muestras: 12 unidades para cada experimento para que sea posible la evaluación estadística.

En los casos en los que el medicamento genérico y de referencia se disuelven en más de un 85% en 15 minutos, se consideran perfiles similares sin necesidad de realizar ningún cálculo matemático. En los casos en los que se disuelven más de un 85% en más de 15 minutos pero menos de 30 minutos, se debe demostrar similitud a través del **cálculo de la f_2** u otro método adecuado.

Por último, en referencia a los **excipientes**, se deben utilizar excipientes de uso bien establecido en cantidades usuales, y cualquier posible interacción que pueda afectar la biodisponibilidad o la solubilidad debe ser discutida. Los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad deben ser identificados y determinar su impacto en cuanto a motilidad gastrointestinal, interacciones con el principio activo para formar complejos, permeabilidad, interacción con transportadores de membrana. Los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad deben ser cualitativa y cuantitativamente los mismos en la formulación genérica y en la de referencia.

6.2.3.2. El método bioanalítico y su validación (5.3.1.4)

Los métodos bioanalíticos utilizados en los estudios de bioequivalencia para medir la concentración del principio activo o sus metabolitos en la matriz biológica (sangre, suero, plasma, orina) deben estar bien caracterizados y estar completamente validados para que los resultados del estudio sean fiables.

El expediente de registro debe incluir la descripción del método bioanalítico y los datos de validación para el análisis de las muestras del estudio de bioequivalencia.

La **validación del método bioanalítico** debe incluir los siguientes parámetros:

- ✓ Selectividad, límite de cuantificación, curva de calibración
- ✓ Exactitud
- ✓ Precisión
- ✓ Efectos de la matriz
- ✓ Estabilidad del analito durante la preparación y el análisis

El **informe de la validación del método bioanalítico** debe incluir:

- ✓ Un resumen de la validación del método
- ✓ Una descripción detallada del método analítico utilizado en el estudio de bioequivalencia
- ✓ Una descripción detallada del procedimiento de ensayo (analito, muestras pretratadas, extracción y análisis)
- ✓ Los estándares de referencia utilizados
- ✓ Los estándares de calibración y muestras de control de calidad (matriz, anticoagulantes)
- ✓ Criterios de aceptación
- ✓ Resultados inesperados obtenidos durante la validación con una justificación
- ✓ Las desviaciones que se hayan producido del método
- ✓ Los resultados de los análisis que deben incluir: tabla con todos los resultados de las series, fechas de análisis, y si han pasado o fallado y los motivos del fallo; tabla con los resultados de calibración; tabla con los resultados de control de calidad de todas las series destacando los valores fuera de especificaciones; datos de estabilidad, datos de selectividad, límite de cuantificación, efecto de la matriz.

Después de la validación completa del método analítico, se puede proceder al análisis de las muestras del estudio de bioequivalencia.

El **informe del método bioanalítico** debe incluir una descripción detallada del análisis de las muestras del estudio y una referencia a la validación del método, y debe incluir:

- ✓ Los estándares de referencia
- ✓ Los estándares de calibración y muestras de control de calidad (condiciones de almacenamiento)
- ✓ Los criterios de aceptación (breve descripción)
- ✓ Los procedimientos de ensayo (breve descripción)
- ✓ El análisis de las muestras del estudio de bioequivalencia, que debe incluir:
Contenido de cada serie analítica: identificando las series y las muestras del estudio, las fechas y los resultados; tabla con los resultados de calibración, tabla con los resultados de control de calidad de todas las series de análisis destacando los valores fuera de especificaciones.
- ✓ Las series analíticas fallidas (identificación, fecha del análisis, motivos)
- ✓ Cualquier desviación del método validado

- ✓ Los reanálisis se deben documentar, excluyendo los reanálisis debidos a razones analíticas. Las razones para un reanálisis de las muestras debe ser establecido previamente en el protocolo del estudio y se debe discutir en el informe del estudio, pero nunca es aceptado por motivos farmacocinéticos ya que puede afectar a los resultados del estudio. El análisis de las muestras se debe realizar sin disponer de la información sobre el tratamiento.

Además, se deben incluir anexos al informe del método analítico, los cromatogramas de las series de un 20% de los participantes del estudio, con sus muestras de control de calidad y curvas de calibración.

Hay factores como la unión a proteínas, la reconversión de metabolitos, la no homogeneidad o medicaciones concomitantes que pueden afectar a la exactitud y la precisión del analito en las muestras del estudio durante su procesamiento y almacenamiento con respecto a las muestras utilizadas en la validación del método bioanalítico. Por ello, es recomendable evaluar la exactitud de las muestras mediante un **reanálisis de las muestras del estudio (incurred samples) en diferentes días** como parte de la validación del método bioanalítico (aproximadamente un 10% de las muestras en el caso de menos de 1000 muestras, y un 5% en el caso de más de 1000 muestras en el estudio): la diferencia en la concentración del analito entre las muestras analizadas al inicio y las reanalizadas no debe ser superior al 20% de la media para un 67% de las repeticiones. Estos resultados se deben reportar en el informe de validación o bien en el informe del método de análisis o en un informe separado.

6.3. Bioequivalencia de los medicamentos genéricos en Estados Unidos

La regulación de la bioequivalencia de los medicamentos en Estados Unidos se establece en:

- ✓ Sección 314.94 *"Content and format of an abbreviated application (7)"* y sección 320 *"Bioavailability and Bioequivalence requirements"* del CFR
- ✓ Las guías técnicas de la Food and Drug Administration (FDA)

6.3.1. Sección 314.94 Content and format of an abbreviated application (7) y sección 320 Bioavailability and Bioequivalence requirements del CFR

El apartado (7) *"Bioequivalence"* de la sección 314.94 *"Content and format of an abbreviated application"* del CFR establece los requisitos de bioequivalencia de los medicamentos genéricos:

(7) Bioequivalence. (i) Information that shows that the drug product is bioequivalent to the reference listed drug upon which the applicant relies. A complete study report must be submitted for the bioequivalence study upon which the applicant relies for approval.

(...)

(iii) For each in vivo bioequivalence study contained in the abbreviated new drug application, a description of the analytical and statistical methods used in each study and a statement with respect to each study that it either was conducted in compliance with the institutional review board regulations in part 56 of this chapter, or was not subject to the regulations under §56.104 or §56.105 of this chapter and that each study was conducted in compliance with the informed consent regulations in part 50 of this chapter.

La sección 320 *"Bioavailability and Bioequivalence requirements"* del CFR establece los requisitos de los estudios de bioequivalencia. En concreto, la sección 320.21 (b) *"Procedures for Determining the Bioavailability or Bioequivalence of Drug Products"* establece los estudios de bioequivalencia que deben incluir los medicamentos genéricos deben incluir en el expediente de registro:

(b) Any person submitting an abbreviated new drug application to FDA shall include in the application either:

(1) Evidence demonstrating that the drug product that is the subject of the abbreviated new drug application is bioequivalent to the reference listed drug (defined in §314.3(b) of this chapter). A **complete study report** must be submitted for the bioequivalence study upon which the applicant relies for approval. (...)

(2) Information to show that the drug product is bioequivalent to the reference listed drug which would permit FDA to waive the submission of evidence demonstrating in vivo bioequivalence as provided in paragraph (f) of this section.

Los medicamentos genéricos deben demostrar la bioequivalencia a través estudios de bioequivalencia *in vivo* que aporten evidencia de que el medicamento genérico es bioequivalente con un medicamento de referencia de la lista, o estudios de bioequivalencia *in vitro*, es decir, información que demuestre que el medicamento genérico es bioequivalente con un medicamento de referencia de la lista sin necesidad de aportar un estudio de bioequivalencia *in vivo*.

Los tipos de estudios para demostrar bioequivalencia *in vivo* se encuentran establecidos en la sección 320.24 *"Types of evidence to measure bioavailability or establish bioequivalence"* mientras que la información detallada que permite a la FDA determinar la demostración de bioequivalencia sin necesidad de realizar estudios *in vivo* se establece en la sección 320.22 *"Criteria for waiver of evidence of in vivo bioavailability or bioequivalence"* del CFR.

Los conceptos de **"Bioequivalencia"** y **"Requerimiento de bioequivalencia"** se definen en la sección 320.1 *Definitions (e) Bioequivalence* y *(f) Bioequivalence requirement* del CFR:

*(e) Bioequivalence means the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in **pharmaceutical equivalents** or **pharmaceutical alternatives** becomes available at the site of drug action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study. Where there is an intentional difference in rate (e.g., in certain extended release dosage forms), certain pharmaceutical equivalents or alternatives may be considered bioequivalent if there is no significant difference in the extent to which the active ingredient or moiety from each product becomes available at the site of drug action. This applies only if the difference in the rate at which the active ingredient or moiety becomes available at the site of drug action is intentional and is reflected in the proposed labeling, is not essential to the attainment of effective body drug concentrations on chronic use, and is considered medically insignificant for the drug.*

(f) Bioequivalence requirement means a requirement imposed by the Food and Drug Administration for in vitro and/or in vivo testing of specified drug products which must be satisfied as a condition of marketing.

6.3.2. Las guías de la Food and Drug Administration (FDA)

La FDA tiene publicadas sus propias guías en materia de bioequivalencia de medicamentos genéricos que deben ser consideradas en el expediente de registro de los medicamentos en Estados Unidos. Estas guías científicas son preparadas por el personal de la FDA y están disponibles en la página web de la FDA en los subapartados *"Biopharmaceutics"*, *"Generics"* y *"Bioequivalence Recommendations for Specific Products"* dentro del apartado *"Guidances (Drugs)"*³⁸.

Además, la *"Guidance for Industry ANDA Submissions — Content and Format of Abbreviated New Drug Applications"*⁷⁹ establecen la organización de la información de bioequivalencia los diferentes apartados del Módulo 5 del expediente de registro específico de los medicamentos genéricos en el formato CTD establecido por la ICH, con las particularidades que aplican a Estados Unidos. El *"ANDA Check-list for Completeness and Acceptability"* es un *check-list* sobre el CTD de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos que también ofrece detalles en cuanto al contenido de bioequivalencia.

A continuación, se estudia el contenido de las guías técnicas de la FDA en materia de bioequivalencia de los medicamentos genéricos y el contenido del Módulo 5 del expediente de registro:

- ✓ Las **guías de bioequivalencia** de la FDA
- ✓ **El contenido del Módulo 5 de Bioequivalencia** del expediente de registro

6.3.2. Las guías de BIOEQUIVALENCIA de la FDA

A continuación, se revisan las guías de bioequivalencia que aplican a los medicamentos genéricos:

- ✓ Guías de bioequivalencia generales
- ✓ Guías de bioequivalencia por vía de administración o forma farmacéutica
- ✓ Guías de bioequivalencia por producto:
"Bioequivalence Recommendations for Specific Products"

6.3.2.1. Guías de BIOEQUIVALENCIA generales

La guía *"Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations"*¹⁷² proporciona recomendaciones sobre bioequivalencia de medicamentos administrados por vía oral de liberación inmediata y modificada, y también formas farmacéuticas no administradas oralmente pero cuya dependencia de las medidas de exposición sistémica permiten demostrar bioequivalencia (sistemas de administración transdérmica y ciertos medicamentos rectales y nasales). Esta guía trata los diferentes estudios posibles para establecer bioequivalencia (farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos e *in vitro*). La guía incluye al final un anexo sobre diseño general de un estudio farmacocinético. Adicionalmente a esta guía, la guía *"Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application"*¹⁷³, en borrador, establece los requisitos de bioequivalencia de formas de administración orales y no orales en los que las medidas de exposición sistémica permiten documentar bioequivalencia, es decir, es específica para estudios farmacocinéticos, que son los estudios de elección. Los demás tipos de estudio se tratan en la misma guía como "otra consideraciones".

La guía *"Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms"*¹⁷⁴ establece recomendaciones para la realización de estudio de disolución comparativos entre el medicamentos de referencia y el medicamentos genérico, y los casos en los que el estudio de disolución es suficiente para garantizar bioequivalencia *in vitro* entre ambos medicamentos.

La guía *"Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies"*¹⁷⁵ establece recomendaciones sobre la realización de un estudio con alimentos en el caso de medicamentos de administración oral, tanto para formas de liberación inmediata como formas de liberación modificada, en los que los alimentos pueden alterar la biodisponibilidad de los medicamentos.

La guía "*Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*"¹⁷⁶ aporta información detallada acerca de los análisis farmacocinéticos y estadísticos de los datos en los estudios de bioequivalencia de los medicamentos genéricos.

La guía "*Bioanalytical Method Validation*"¹⁷⁷ proporciona recomendación sobre el desarrollo de la validación de los métodos bioanalíticos utilizados en los estudios clínicos en general. Por tanto, no es una guía específica para los estudios de bioequivalencia en medicamentos genéricos, sino que es una guía general que aplica a cualquier estudio clínico. Esta guía está actualmente en revisión.

La guía "*Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*"¹⁷⁸ aporta recomendación en la demostración de bioequivalencia entre dos medicamentos sin necesidad de realizar estudios *in vivo* en base al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata. En esta guía hay un modelo de la información a aportar en el expediente de registro cuando éste se basa en el BCS.

6.3.2.2. Guías de bioequivalencia por vía de administración o forma farmacéutica

Las recomendaciones sobre la demostración de bioequivalencia de los medicamentos genéricos de aplicación y acción nasales en forma de aerosol se establecen en la guía "*Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action*"¹⁷⁹, en borrador.

6.3.2.3. Guías de bioequivalencia por producto

Hay una guía sobre recomendaciones en la realización de un estudio de bioequivalencia *in vivo* de corticosteroides dermatológicos tópicos, la "*Guidance topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence*"¹⁸⁰. Hay otra guía específica para inhaladores de metaprostenol y albuterol, "*Guidance for the in vitro portion of bioequivalence requirements for metaprosterenol sulfate and albuterol inhalation aerosols (metered dose inhalers)*"¹⁸¹.

Cabe destacar, la "*Bioequivalence Recommendations for Specific Products*"¹⁸² que es una base de datos que permite obtener recomendación sobre el diseño de los estudios de bioequivalencia para medicamentos específicos de expedientes de registro de medicamentos genéricos. La búsqueda se realiza de forma muy sencilla por principio activo, vía de administración y forma farmacéutica. La información que se proporciona para cada medicamento concreto depende del nivel de complejidad del estudio requerido pero en general proporciona recomendación sobre el número de estudios recomendados y como se deben realizar, el analito a determinar, los parámetros a medir, la dosis con la que realizar el estudio (en caso que haya más de una) y los estudios de disolución a realizar con las dosis que están bioexentas de realizar el estudio, o bien, si aplica, detalles sobre el estudio *in vitro* que se requiere. Además proporciona para cada medicamento genérico un enlace al medicamento de referencia asignado en el "*Orange Book*" y hay un enlace también a la base de datos "*Dissolution methods database*"¹⁴⁷.

6.3.3. El contenido del Módulo 5 de Bioequivalencia de los medicamentos genéricos

La información de la bioequivalencia del medicamento se debe localizar en dos apartados del Módulo 5 del expediente de registro:

- ✓ El apartado "5.3.1.2. Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports" contiene los datos de bioequivalencia
- ✓ El apartado "5.3.1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies" contiene los métodos bioanalíticos y/o analíticos utilizados en el estudio de bioequivalencia, así como su validación.

Se procede al análisis del contenido del Módulo 5 de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos en Estados Unidos.

6.3.3.1. El estudio de bioequivalencia (5.3.1.2)

El apartado "5.3.1.2. Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports" contiene los datos de bioequivalencia. A continuación, se procede al análisis de los diferentes aspectos a considerar en la realización de un estudio de bioequivalencia del medicamento genérico frente a su medicamento de referencia:

- ✓ Tipos de estudio de bioequivalencia
- ✓ Diseño del estudio de bioequivalencia
- ✓ Medicamentos utilizados en el estudio de bioequivalencia
- ✓ Población del estudio de bioequivalencia
- ✓ Realización del estudio de bioequivalencia
- ✓ Características a investigar
- ✓ Dosis a investigar
- ✓ Evaluación de los resultados del estudio
- ✓ Estudios de bioequivalencia en diferentes formas farmacéuticas
- ✓ Estudios de disolución *in vitro* complementarios al estudio de bioequivalencia
- ✓ Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

6.3.3.1.1. Tipos de estudio de bioequivalencia

Los estudios para demostrar bioequivalencia entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia pueden ser de dos tipos:

- ✓ Estudios *in vivo*
- ✓ Estudios *in vitro*

Se requieren estudios *in vivo* o estudios *in vitro*, o bien ambos dependiendo de la naturaleza del medicamento, el propósito del estudio y la capacidad del método analítico disponible.

En los **medicamentos que se absorben sistémicamente**, los estudios in vivo de biodisponibilidad determinan si la absorción del medicamento en cantidad y velocidad, determinados por comparación de los parámetros medidos (concentración del principio activo en sangre, ratio de excreción urinaria o efecto farmacológico) no indica una diferencia significativa con el medicamento de referencia. Para **medicamentos que no se absorben en sangre**, la biodisponibilidad se mide como la cantidad y velocidad con que el principio activo está disponible en el lugar de acción.

En la **Tabla 59** se resumen los seis métodos aceptados para demostrar bioequivalencia por orden de mayor a menor precisión, sensibilidad y reproducibilidad. Por lo general, se debe escoger el método para demostrar bioequivalencia más preciso, sensible y reproducible entre todas las posibilidades existentes:

- ✓ Estudio farmacocinético de concentración plasmática
- ✓ Estudio farmacocinético de excreción urinaria
- ✓ Estudio farmacodinámicos de efecto farmacológico
- ✓ Estudio clínicos controlados
- ✓ Estudio *in vitro*
- ✓ Otros

6.3.3.1.2. Diseño del estudio de bioequivalencia

Antes de proceder al inicio del estudio de bioequivalencia, la FDA recomienda que se presente el protocolo propuesto para el diseño del estudio para su revisión. La FDA procede a la revisión del mismo y proporciona recomendaciones acerca del diseño, el medicamento de referencia seleccionado y los métodos analíticos estadísticos y químicos propuestos.

El diseño del estudio de bioequivalencia depende de las preguntas científicas a responder, la naturaleza del medicamento de referencia y forma farmacéutica, la disponibilidad de los métodos analíticos y las consideraciones de beneficio-riesgo en relación a los humanos:

- ✓ Diseño cruzado de dosis única
- ✓ Diseño cruzado replicado
- ✓ Diseño cruzado de dosis repetidas
- ✓ Diseño paralelo

El **diseño cruzado de dosis única** es el diseño recomendado en la mayoría de medicamentos que liberan el principio activo sistémicamente, tanto para formas de liberación inmediata como para formas de liberación modificada, debido a que en general son estudios más sensibles en la evaluación de la liberación del principio activo desde el medicamento al torrente circulatorio. El periodo de lavado entre ambos tratamientos es normalmente, como mínimo 3 veces la semivida de eliminación del fármaco. La administración de los tratamientos es en ayunas.

Tabla 59: Tipos de estudios aceptados para demostrar bioequivalencia en Estados Unidos

	Tipo de estudio de bioequivalencia	Tipo de medicamento para el que es adecuado
1	Estudio <i>in vivo</i> en humanos en el que la concentración de principio activo/molécula activa/ metabolito se mide en sangre , plasma, suero o cualquier otro fluido biológico adecuado en función del tiempo. Estudio <i>in vitro</i> con correlación y predictivo de la biodisponibilidad <i>in vivo</i>	Medicamentos que liberan el principio activo en sangre para su distribución sistémica en el cuerpo
2	Estudio <i>in vivo</i> en humanos en el que la excreción urinaria de la molécula activa, su metabolito se mide en función del tiempo.	Medicamentos que liberan el principio activo en sangre para su distribución sistémica en el cuerpo en las que la excreción urinaria es un mecanismo significativo de eliminación del fármaco
3	Estudio <i>in vivo</i> en humanos en los que se mide el efecto farmacológico de la molécula activa/metabolito en función del tiempo, si este efecto se puede medir con suficiente precisión, sensibilidad y reproducibilidad.	Medicamentos que liberan el principio activo en sangre para su distribución sistémica en el cuerpo, cuando no hay métodos disponibles para medir la concentración de la molécula activa/metabolito en fluidos biológicos, pero sí que hay un método disponible para medir el efecto terapéutico de forma adecuada. También para formas farmacéuticas destinadas a no liberar el principio activo en sangre para su distribución sistémica.
4	Estudios clínicos bien controlados para establecer seguridad y eficacia del medicamento. Es el método menos preciso, sensible y reproducible.	Medicamentos que liberan el principio activo en sangre para su distribución sistémica en el cuerpo, solo cuando no se puede desarrollar un método. Puede ser un método adecuado para formas farmacéuticas destinadas a liberar el principio activo localmente (preparaciones tópicas para la piel, ojos, membranas mucosas; formas farmacéuticas orales no destinadas a ser absorbidas-antiácidos); o broncodilatadores administrados por inhalación cuando el inicio y la duración de la actividad farmacológica están definidos.
5	Estudio <i>in vitro</i> disponible y aceptado por la FDA (normalmente estudio de disolución) que asegure la biodisponibilidad en humanos	
6	Cualquier otra aproximación considerada adecuada por la FDA para medir biodisponibilidad o establecer bioequivalencia	

El **diseño cruzado replicado** es el recomendado en medicamentos que presentan alta variabilidad.

Los **diseños de dosis repetidas** pueden ser necesarios en las siguientes circunstancias:

- ✓ Hay una diferencia en la velocidad de absorción pero no en la cantidad absorbida
- ✓ Hay una variabilidad excesiva de biodisponibilidad entre participantes
- ✓ La concentración de principio activo en sangre después de una dosis única es demasiado baja para su determinación precisa.
- ✓ El medicamento es una forma farmacéutica de liberación prolongada

En el diseño de dosis repetidas, la administración de los tratamiento es en ayunas o no ayunas dependiendo de las condiciones establecidas en el etiquetado propuesto para el medicamento de referencia. El periodo de lavado entre ambos tratamiento es normalmente, como mínimo 5 veces la semivida de eliminación del fármaco. El área bajo la curva de concentración-tiempo en sangre durante un intervalo de dosis es directamente proporcional a la fracción de dosis absorbida y es igual a la correspondiente área bajo la curva de "cero a infinito" de un estudio de dosis única.

En el **diseño paralelo** es el recomendado en medicamentos con una semivida de eliminación muy larga (mayor a 24 horas).

6.3.3.1.3. Medicamentos utilizados en el estudio de bioequivalencia

El medicamento de referencia debe corresponder al medicamento identificado por la misma FDA en la "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*" (*Orange Book*).

El estudio de bioequivalencia debe incluir una declaración de la composición del biolote genérico y, en lo posible, una comparación con la composición del biolote de referencia. Se deben guardar las muestras de ambos medicamentos durante 5 años.

El estudio de bioequivalencia debe incluir además, el número de lote del biolote genérico y biolote de referencia, así como la fecha de caducidad del biolote de referencia debe citarse.

El contenido de principio activo del biolote genérico no debe diferir en más del 5 por ciento del biolote de referencia.

6.3.3.1.4. Población del estudio

El número total de participantes en el estudio deberá proporcionar una potencia adecuada para la demostración de la bioequivalencia.

El estudio se debe realizar en normalmente en voluntarios sanos representativos de la población en general considerando los factores de edad, sexo y raza. En algunos casos, pueden ser útil aceptar en el estudio pacientes para los cuales está destinado el medicamento.

Los participantes deben tener 18 años o más. Si el medicamento está destinado para uso en ambos sexos, se deberá intentar incluir proporciones similares de hombres y mujeres. Si el medicamento está destinado a utilizarse principalmente en personas de la tercera edad, se debe hacer un esfuerzo por incluir la mayor cantidad posible de participantes de 60 años o más.

6.3.3.1.5. Realización del estudio de bioequivalencia

El estudio se debe realizar en centros autorizados que deben cumplir las buenas prácticas clínicas.

6.3.3.1.5.1. Estandarización

Las condiciones del estudio deben ser estandarizadas con el fin de minimizar la variabilidad de todos los factores excepto los de los medicamentos del estudio. Se debe estandarizar:

- ✓ la dieta
- ✓ la ingesta de líquidos
- ✓ el ejercicio de los voluntarios

No se debe ingerir nada hasta 4 horas después de la administración del medicamento, y se puede tomar agua excepto 1 hora antes y después de la administración del medicamento.

En los **estudios con alimentos** se recomienda iniciar la dieta 30 minutos antes de la administración del medicamento y después de mínimo 10 horas en ayunas. La duración de la ingesta debe ser de menos de 30 minutos. La dieta debe proporcionar el máximo efecto en la fisiología gastrointestinal y la disponibilidad sistémica del medicamento.

Los participantes no pueden tomar alcohol 24 horas antes de la administración y hasta que la última muestra haya sido tomada.

El biolote genérico y de referencia se deben administrar con unos **240 ml de agua** a un número adecuado de participantes en ayunas, salvo que el estudio sea con alimentos.

6.3.3.1.5.2. Tiempos de muestreo

En general, se recomienda utilizar sangre, en lugar de orina o tejido, y se debe medir el principio activo o sus metabolitos en el suero o el plasma, aunque en ocasiones, la medida en sangre total puede ser más adecuada. Los tiempos de muestreo deben ser idénticos entre los biolotes.

Durante el estudio, se deben tomar un número suficiente de muestras que permitan describir de forma adecuada las fases de absorción, distribución y eliminación del medicamento y depende de la naturaleza del medicamento y la contribución de la formulación farmacéutica administrada:

- ✓ En general, se deben obtener de **12 a 18 muestras**, incluyendo una muestra antes de administrar la dosis, por participante y por dosis. Este muestreo debe continuar durante al menos **tres veces la semivida del medicamento o más**.
- ✓ Debe espaciarse la obtención de muestras para calcular con precisión la $C_{máx}$ así como la constante de velocidad de eliminación final (K_{el}).

- ✓ Debe obtenerse, por lo menos, de **tres a cuatro muestras durante la fase lineal logarítmica final** para alcanzar un cálculo preciso.
- ✓ Debe registrarse el tiempo horario real cuando se obtienen las muestras, así como el tiempo transcurrido en relación con la administración del medicamento.

6.3.3.1.5.3. Condiciones en ayunas o con alimentos

Se recomienda realizar el estudio con alimentos para todos los medicamentos orales de liberación inmediata con las siguientes excepciones:

- ✓ El medicamento genérico y referencia son ambos de disolución rápida, tienen perfiles de disolución similares y contienen principios activos de alta solubilidad y permeabilidad.
- ✓ Cuando el apartado "*Dosis y Administración*" del etiquetado del medicamento de referencia declara que el medicamento debe administrarse sólo con el estómago vacío.
- ✓ Cuando el etiquetado del medicamento de referencia no establece ninguna recomendación sobre el efecto de la comida en la absorción o administración del medicamento.

Los estudios con alimentos se realizan con la dosis más alta que se va a comercializar, y con el mismo lote que se ha utilizado en el estudio de bioequivalencia en ayunas. Los alimentos deben ser aquellos de los que se esperan mayores efectos en la fisiología gastrointestinal.

En el caso de los medicamentos orales de liberación modificada, además del estudio de bioequivalencia en ayunas, se debe realizar siempre un estudio con alimentos. En los casos que el etiquetado de un medicamento de liberación modificada establezca que el medicamento puede administrarse dispersado en un alimento blando o bien con determinadas bebidas, se requerirá otro estudio con estos alimentos o bebidas.

6.3.3.1.6. Características a investigar

6.3.3.1.6.1. Parámetros farmacocinéticos

Para los medicamentos de liberación inmediata administrados oralmente, por lo general se puede demostrar la bioequivalencia mediante mediciones de velocidad y cantidad total. Una medida de cantidad parcial puede estar indicada en estudios que exigen un mejor control de la absorción del medicamento en la circulación sistémica (para asegurar el inicio rápido de un efecto analgésico o para evitar una acción excesiva de bajada de la tensión arterial de un antihipertensivo).

En la **Tabla 60** se indican las características a investigar en un estudio de bioequivalencia clasificadas en: medidas de velocidad, medida de cantidad parcial y medidas de cantidad total.

Tabla 60: Características a investigar en un estudio de bioequivalencia en Estados Unidos

Medidas farmacocinética de velocidad y cantidad absorbida	
MEDIDAS DE VELOCIDAD	Para estudios de dosis única y repetidas se debe medir: <ul style="list-style-type: none"> ✓ C_{máx}: Concentración máxima del fármaco ✓ T_{máx}: Tiempo al cual se alcanza la concentración máxima del fármaco ambos, obtenidos directamente de los datos sin interpolación.
MEDIAS DE CANTIDAD PARCIAL	El uso de AUC parciales se recomienda en determinadas circunstancias (medicamentos con semivida de eliminación larga de más de 24 horas). El tiempo donde truncar la AUC debe estar relacionado con su relevancia clínica (para medicamentos que muestran una baja variabilidad intraindividual en su distribución y eliminación, se puede utilizar una AUC truncada a las 72 horas (AUC _{0-72 h})).
MEDIDAS DE CANTIDAD TOTAL	Para estudios de dosis única : <ul style="list-style-type: none"> ✓ AUC_{0-t}: Área bajo de la curva de concentración y tiempo de plasma/sangre desde tiempo cero hasta tiempo t, donde t es el último punto con una concentración medible. ✓ AUC_{0-∞}: Área bajo de la curva de concentración y tiempo de plasma/sangre desde tiempo cero hasta tiempo infinito donde $AUC_{0-∞} = AUC_t + C_{t/Z}$, C_t es la última concentración medible y Z es la constante de velocidad de eliminación calculada según un método apropiado. Para estudios de dosis repetidas : <ul style="list-style-type: none"> ✓ AUC_{0-tau}: Área bajo de la curva de concentración y tiempo de plasma/sangre desde tiempo cero hasta el intervalo de dosis donde tau es la duración del intervalo de dosis.

6.3.3.1.6.2. Medida del compuesto padre *versus* metabolito

En general, la evaluación de la bioequivalencia se debe basar en la medida de la concentración del compuesto padre. La evaluación del metabolito solo está justificada en dos situaciones:

- ✓ El metabolito se forma de forma sustancial a través del metabolismo presistémico y contribuye significativamente a la seguridad y eficacia del medicamento.
- ✓ Los niveles de fármaco son demasiado bajos para poder ser analizados de forma adecuada.

6.2.3.1.6.3. Medida de los enantiómeros

En los casos en que exista enantiomerismo, se recomienda utilizar un método bioanalítico aquiral para determinar el racemato. Los enantiómeros solo se deben medir de forma individual en determinadas circunstancias:

- ✓ Los enantiómeros presentan características farmacodinámicas o farmacocinéticas diferentes
- ✓ La actividad primaria de eficacia/inocuidad reside en el enantiómero menor, y
- ✓ Existe una absorción no lineal para por lo menos uno de los enantiómeros.

6.3.3.1.6.4. Medida de los datos en orina

En la mayoría de las circunstancias, no es recomendable el uso de datos de excreción urinaria en lugar de la medida de concentración en plasma.

6.3.3.1.6.5. Sustancias endógenas

En los casos en los que el medicamento es una sustancia endógena del cuerpo, se recomienda medir los niveles basales de este compuesto, y restar estos niveles a los obtenidos en el estudio en cada participante.

6.3.3.1.7. Dosis a investigar

En medicamentos de liberación inmediata, en los casos en que se presente más de una dosis para la misma forma farmacéutica, las **dosis adicionales** pueden estar exentas de presentar un nuevo estudio de bioequivalencia si se cumplen las siguientes condiciones:

- ✓ **El estudio de bioequivalencia *in vivo*** ha sido realizado por parte del **mismo fabricante** es de las dosis adicionales. Se recomienda realizar el estudio de bioequivalencia con la dosis especificada en el "*Orange Book*".
- ✓ las **formulaciones** de todas las dosis son **proporcionalmente similares** en principio activo y excipientes y tienen el mismo mecanismo de liberación del principio activo. Se define como proporcionalmente similar estas circunstancias:
 - Todos los principios activos y excipientes están exactamente en la misma proporción entre las diferentes dosis.
 - Los principios activos y excipientes no se encuentran exactamente en la misma proporción pero se puede justificar que el comportamiento *in vivo* es equivalente (los ratios de los excipientes sobre el peso total de la formulación están dentro de los límites del Nivel II de las recomendaciones SUPAC)
 - Cuando la cantidad de principio activo en la forma farmacéutica es relativamente baja (menor a 5 mg), el peso total de la forma farmacéutica es casi igual para las diferentes dosis (dentro de $\pm 10\%$ del peso total de la concentración en la cual se realizó un bioestudio), se utilizan los mismos excipientes para todas las dosis y el cambio en cualquier dosis se obtiene modificando la cantidad del principio activo y uno o más de los excipientes dentro de los límites del Nivel II de las recomendaciones SUPAC.

La "*Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation*"¹⁸³ (**recomendaciones SUPAC**) es una guía que se define el impacto que pueden tener ciertos cambios en los componentes o en la composición de un medicamento y permite como cambios de nivel II los que se relacionan en la **Tabla 64**.

Tabla 61: Cambios de Nivel II permitidos en las recomendaciones SUPAC.

EXCIPIENTE	PORCENTAJE DE EXCIPIENTE (P/P) EN EL PESO TOTAL DE LA FORMA POSOLÓGICA
Diluyente	± 10 %
Disgregante	
Almidón	± 6%
Otro disgregante	± 2%
Aglutinante	± 1%
Lubricante:	
Estearato de calcio o magnésico	± 0,5 %
Otro lubricante	± 2 %
Deslizante:	
Talco	± 2 %
Otro	± 0,2 %
Recubrimiento	± 2 %
Estos porcentajes se basan en el supuesto de que el principio activo en el medicamento está formulado al 100% de lo declarado. El efecto total de todos los cambios de excipientes no debe superar el 10% .	

- ✓ Finalmente, los **estudios de disolución *in vitro*** son comparables para todas las dosis. Si los resultados de disolución indican que las características de disolución de medicamento no dependen de la dosis, los perfiles de disolución en un solo medio son suficientes para justificar la exención de un nuevo estudio *in vivo* de bioequivalencia. En caso contrario, se recomienda realizar perfiles de disolución comparativos a pH 1,2; 4,5 y 6,8 y utilizar el **método de la f_2** para comparar los perfiles de disolución de las diferentes dosis adicionales y la dosis con la que se ha realizado el estudio de bioequivalencia: un valor de f_2 superior a 50 indica que los perfiles de disolución son comparables y que un nuevo estudio *in vivo* no es necesario. El método de la f_2 no se adecuado para medicamentos de liberación muy rápida (medicamentos que disuelven más del 85% en 15 minutos o menos).

En general, el estudio se **debe realizar con la dosis más alta**, pero por temas de seguridad, podría ser apropiado realizar el estudio de bioequivalencia **con dosis menores** previa autorización de la FDA y en las siguientes circunstancias:

- ✓ Se ha demostrado una cinética de eliminación lineal a lo largo del rango de dosis terapéuticas.
- ✓ La dosis más alta es proporcionalmente similar a la dosis menor.
- ✓ Se han presentado ensayos de disolución comparativos para la dosis alta del medicamento genérico y de referencia, y son comparables.

En el caso de problemas de sensibilidad del método bioanalítico para medir las concentraciones en plasma después de una administración única, puede ser aceptable administrar dos o más dosis para obtener concentraciones suficientemente elevadas que puedan ser medidas.

6.3.3.1.8. Evaluación de los resultados del estudio

6.3.3.1.8.1. Exclusión de participantes

La exclusión de participantes solo puede realizarse en el caso de **vómitos**:

- ✓ Para **medicamentos de liberación inmediata**, los datos de los participantes que experimenten vómitos durante el transcurso del estudio se deben suprimir del análisis estadístico, si los vómitos ocurren en o antes de 2 veces el T_{max} medio.
- ✓ Para los medicamentos **de liberación modificada** se deben suprimir del análisis estadístico, si los vómitos ocurren en cualquier momento durante el intervalo posológico.

6.3.3.1.8.2. Límites de aceptación de los parámetros farmacocinéticos

- ✓ En los **medicamentos de liberación inmediata administrados a dosis única**, el 90% del intervalo de confianza del ratio medicamento genérico/medicamento referencia de los parámetros AUC_{0-t} (AUC_{0-72}) y C_{max} debe estar dentro del intervalo de aceptación de **80,00 – 125,00%**.
- ✓ En los **medicamentos administrados a dosis repetidas** que determinan bioequivalencia en estado estacionario, el 90% del intervalo de confianza del ratio medicamento genérico/medicamento de referencia de los parámetros AUC_{0-tau} y $C_{max,ss}$ debe estar dentro del intervalo de aceptación de **80,00 – 125,00%**.
- ✓ En **medicamentos de rango terapéutico estrecho** (digoxina, litio, fenitoina, teofilina y warfarina) se recomienda contactar con la FDA caso por caso, para determinar si el intervalo de aceptación debe ser más estrecho, aunque en general se requieren los mismos márgenes que el resto de medicamentos.

6.3.3.1.8.3. Análisis estadístico

Las técnicas estadísticas utilizadas deben ser suficientemente sensibles para detectar diferencias en velocidad y cantidad absorbida que no sean atribuibles a la variabilidad de los participantes del estudio. Se deberá realizar un **análisis de varianza ANOVA (ANalysis Of VAriance)** en los parámetros farmacocinéticos AUC y C_{max} con los datos logotransformados antes del análisis.

Se recomienda presentar en el estudio la siguiente información farmacocinética:

- ✓ Concentraciones plasmáticas y puntos de muestreo.
- ✓ Sujeto, período, secuencia, tratamiento.
- ✓ Variabilidad interindividual, intraindividual y/o total, si se dispone.
- ✓ **Para estudio de dosis única:**
 AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} . Y proporcionar también T_{max} , K_{el} y $t_{1/2}$.

✓ **Para estudios de dosis repetidas:**

$AUC_{0-\tau}$ y $C_{max, ss}$. Adicionalmente, reportar $C_{min, ss}$ (concentración al final de un intervalo posológico), $C_{av, ss}$ (concentración media durante un intervalo posológico), grado de fluctuación $[(C_{max} - C_{min})/C_{av, ss}]$ y oscilación $[(C_{max, ss} - C_{min, ss})/C_{min, ss}]$

✓ Para AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} :

Media geométrica

Media aritmética

Ratios de las medias geométricas

90% de los intervalos de confianza

6.3.3.1.8.4. Efectos residuales

En el caso de que la concentración pre-tratamiento sea igual o menor al 5% de la C_{max} en un participante, se pueden incluir los datos del participante sin ningún ajuste en todas las mediciones y los cálculos farmacocinéticos. Si el valor del pre-tratamiento es mayor al 5% de la C_{max} , se debe excluir al participante de la evaluación de los datos.

6.3.3.1.9. Estudios de bioequivalencia en diferentes formas farmacéuticas

Además de los requisitos generales de los estudios de bioequivalencia, hay recomendaciones específicas para demostrar bioequivalencia para las siguientes formas farmacéuticas:

6.3.3.1.9.1. Solución parenteral de administración por inyección

Las soluciones parenterales para administración por inyección que contienen el mismo principio activo y los mismos excipientes y en la misma concentración que el medicamento de referencia, no se requiere la realización de ningún estudio de bioequivalencia.

6.3.3.1.9.2. Gas para inhalación

Cuando el medicamento es un gas para inhalación que contiene el mismo principio activo en la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, no se requiere la realización de ningún estudio de bioequivalencia.

6.3.3.1.9.3. Solución

Las **soluciones** (oral, elixir, jarabe, tintura o solución para aerosol o nebulización, solución nasal, u formas similares de solubilización, solución ótica, solución para aplicación en la piel) que tienen el mismo principio activo y en la misma concentración que el medicamento de referencia no requieren la realización de un estudio de bioequivalencia asumiendo que la liberación del principio activo del medicamento es obvia y que no contienen ningún excipiente que afecte significativamente a la absorción del principio activo. Sin embargo, existen ciertos excipientes (sorbitol o manitol) que pueden reducir la biodisponibilidad de principios activos con baja permeabilidad intestinal en las cantidades utilizadas en las formas farmacéuticas líquidas orales.

6.3.3.1.9.4. Forma farmacéutica de liberación inmediata con acción sistémica (comprimidos, capsulas)

Cuando el medicamento es una forma farmacéutica de liberación inmediata con acción sistémica se deben realizar los siguientes estudios:

- ✓ un **estudio de dosis única en ayunas** comparando la **dosis mayor** del medicamento genérico frente al de referencia
- ✓ un **estudio de dosis única con alimentos** comparando la **dosis mayor** del medicamento genérico frente al de referencia (excepto si el etiquetado indica que se debe tomar con el estomago vacío o 1 hora antes o 2 horas después de las comidas)

Cuando la formas farmacéuticas orales de liberación inmediata tiene un principio activo altamente soluble y altamente permeable, y es de disolución rápida, se puede demostrar bioequivalencia en base al **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica** con datos *in vitro* de disolución. Este aspecto se desarrolla en el siguiente apartado.

6.3.3.1.9.5. Suspensiones

Las **suspensiones** deben establecer la bioequivalencia igual que las formulaciones orales sólidas a menos que se cumplan los requisitos para la bioexención en base al **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica** con datos *in vitro* de disolución.

6.3.3.1.9.6. Formas farmacéuticas de liberación modificada con acción sistémica

Cuando el medicamento es una forma farmacéutica orales de liberación modificada (prolongada o retardada) con acción sistémica se deben realizar los siguientes estudios:

- ✓ un **estudio de dosis única en ayunas** comparando la dosis más alta del medicamento genérico frente al de referencia
- ✓ un **estudio de dosis única con alimentos** comparando la dosis más alta del medicamento genérico frente al de referencia

No se recomiendan los estudios de dosis repetidas, tampoco en la circunstancia de principios activos con cinéticas no lineales.

6.3.3.1.9.7. Comprimidos masticables, formas farmacéuticas sublinguales o bucales

El estudio de bioequivalencia debe realizarse según establezcan las indicaciones del etiquetado del medicamento de referencia: si el etiquetado indica que los comprimidos deben masticarse antes de ser ingeridos, el estudio debe realizarse de esta manera; si el etiquetado indica ambas posibilidades (masticar o ingerir directamente), el estudio se debe realizar ingiriendo los comprimidos.

6.3.2.9.8. Formas farmacéuticas de administración oral para acción local

En los casos en los que el medicamento ejerza su efecto localmente en el tracto gastrointestinal, se requiere realizar estudio clínicos, farmacodinámicos y/o estudios validados *in vitro*, caso por caso en función del mecanismo de liberación de disposición y liberación del principio activo, absorción sistémica, características físicoquímicas, y viabilidad del estudio.

6.3.2.9.9. Aerosoles nasales de acción local

La evaluación de la bioequivalencia en aerosoles nasales de acción local es complicada porque la liberación del principio activo en el lugar de acción no ocurre después de una absorción sistémica sino que las partículas o gotas depositadas localmente son absorbidas para estar disponibles en el lugar de acción. Se debe tener en cuenta la fórmula y el dispositivo de administración.

Se recomienda que las concentraciones de principio activo entre ambos medicamentos no difieran en más de un 5%, que los excipientes sean cualitativamente los mismos y cuantitativamente similares (que no difieran en más de un 5%) al de referencia y que el envase y el sistema de cierre sean equivalentes en todas los aspectos considerados críticos para la administración del medicamento con el medicamento de referencia.

En el caso de soluciones nasales los estudios *in vitro* debidamente validados pueden ser suficientes para demostrar bioequivalencia: Los estudios *in vitro* deben demostrar el mismo comportamiento y los dispositivos de administración también deben ser equivalentes.

En el caso de suspensiones se recomiendan estudios *in vitro* y también estudios *in vivo* que incluyen estudios clínicos que aseguren que la disposición del principio activo en el lugar de acción es similar y estudios de bioequivalencia para evaluar la exposición sistémica.

Los estudios *in vitro* son de distribución del tamaño de gota, distribución del tamaño de partícula, patrón del aerosol, geometría del dispositivo, caracterización de la cantidad liberada del dispositivo.

Tabla 62: Tipos de medicamentos y demostración de bioequivalencia en Estados Unidos

Tipos	Descripción del tipo de medicamento	
Medicamentos para los que la bioequivalencia <i>in vivo</i> es evidente (BIOEXENCIÓN)	Solución parenteral de administración por inyección con el mismo principio activo y excipientes, en la misma concentración que el medicamento de referencia	
	Gas para administrar por inhalación con el mismo principio activo en la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia	
	Solución con el mismo principio activo en la misma concentración y forma farmacéutica que el medicamento de referencia, y sin excipientes u otros cambios en la formulación que pueda afectar significativamente la absorción sistémica o local (en medicamentos de acción local)	
Medicamentos para los que la bioequivalencia se demuestra <i>in vitro</i> (DISOLUCIÓN u otro)	Formas farmacéuticas orales de liberación inmediata de disolución rápida con principios activos altamente solubles y altamente permeables	
	Formas farmacéuticas de administración oral para acción local (en el tracto gastrointestinal) Estudios validados <i>in vitro</i> .	
	Aerosoles nasales de acción local (soluciones) Estudios validados <i>in vitro</i>	
Medicamentos para los que la bioequivalencia se demuestra <i>in vivo</i> (ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA)	Formas farmacéuticas de liberación inmediata	Suspensiones
	Formas farmacéuticas de liberación modificada	
	Estudio de dosis única en ayunas Estudio de dosis única con alimentos	
	Comprimidos masticables, formas farmacéuticas sublinguales o bucales Estudio de bioequivalencia (masticar o ingerir según etiquetado)	
Medicamentos para los que la bioequivalencia se demuestra <i>in vivo</i> (ESTUDIO CLÍNICO)	Formas farmacéuticas de administración oral para acción local (en el tracto gastrointestinal) Estudio clínicos, farmacodinámicos y/o estudios validados <i>in vitro</i>	
	Aerosoles nasales de acción local (suspensiones) Estudios validados <i>in vitro</i> , estudios clínicos y estudios de bioequivalencia	

6.3.3.1.10. Estudios de disolución *in vitro* complementarios al estudio de bioequivalencia

Los perfiles de disolución son una medida subrogada de bioequivalencia. Para medicamentos de liberación inmediata y modificada, se recomienda que se utilicen los ensayos de disolución descritos en la USP para el medicamento, o en su defecto, los métodos recomendados en la base de datos de datos "Dissolution methods database"¹⁴⁷.

Si se opta por desarrollar un nuevo método, se debe presentar un informe detallado con el desarrollo del método de disolución que incluya: el perfil de solubilidad a diferentes pH del principio activo, los perfiles del medicamento generados a diferentes velocidades de agitación, los perfiles de las diferentes dosis del medicamento a 3 medios de disolución (pH 1,2; 4,5 y 6,8) y agua, con surfactantes solo en el caso de principios activos muy poco solubles. En base a ello, se debe escoger la velocidad de agitación y medio con mayor poder discriminativo que permite discriminar diferencias en el comportamiento *in vivo* de los lotes.

Para los medicamentos de liberación modificada, se recomienda que se utilicen datos de disolución de tres lotes a fin de establecer las especificaciones de disolución.

6.3.3.1.11. Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

La bioexención en base al sistema de clasificación biofarmacéutica es aplicable a:

- ✓ Principios activos **altamente solubles y altamente permeables en humanos** y que se consideran que **no son de rango terapéutico estrecho**
- ✓ **Formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata para administración oral y acción sistémica** que tienen la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia
- ✓ Formas farmacéuticas bucodispersables, cuando no se hay absorción en la cavidad oral.

La bioexención en base al sistema de clasificación biofarmacéutica **NO es aplicable** a:

- ✓ Formas farmacéuticas de **liberación modificada**
- ✓ Formas farmacéuticas **sublinguales**, formas farmacéuticas **bucuales**.

Las formas farmacéuticas de liberación inmediata deben cumplir las siguientes condiciones y deber ser **equivalentes farmacéuticos** (misma cantidad de mismo principio activo, misma forma farmacéutica y mismos o similares estándares):

- ✓ El principio activo es **altamente soluble y se absorbe completamente** (principio activo de **Clase I**) y,
- ✓ El medicamento genérico y de referencia son de **disolución rápida** (85% en 30 minutos) y ambos muestran perfiles similares.
- ✓ En los **excipientes** no hay ninguna limitación pero se recomienda utilizar excipientes actualmente autorizados por la FDA en cantidades coherentes con la función prevista y evitar grandes cantidades de ciertos excipientes, como surfactantes (polisorbato 80) y edulcorantes (manitol o sorbitol) que pueden ser problemáticas.

Un principio activo se define como **altamente soluble** si la mayor concentración posológica es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en el rango de pH 1-7,5 a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ y en el pKa si está dentro de este rango.

Un principio activo se define como **altamente permeable** si la medida de absorción en el hombre es del 90% o más de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa. Se pueden utilizar métodos de balance de masa, biodisponibilidad absoluta o perfusión intestinal en humanos o bien perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en un modelo animal apropiado (ratas) y/o métodos de permeabilidad *in vitro* usando tejidos intestinales extirpados o capas simples de células epiteliales apropiadas.

Un medicamento se define como de **disolución muy rápida** si disuelve más del 85% en 15 minutos y **rápida** si disuelve 85% en 30 minutos. Las condiciones experimentales usuales del ensayo de disolución se describen a continuación:

- ✓ Aparato: Aparato I (cesto) para cápsulas o II de la USP (palas) para comprimidos
- ✓ Volumen del medio de disolución: 900 ml o menos
- ✓ Temperatura del medio de disolución: $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$
- ✓ Agitación: Palas → Aparato I de la USP a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm)
- ✓ Tiempo de muestreo: por ejemplo: 10, 15, 20 y 30 minutos
- ✓ Soluciones tampón: 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; tampón de pH 4,5; y tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

En los casos en los que el medicamento genérico y de referencia se disuelven en más de un 85% en 15 minutos, se consideran perfiles similares sin necesidad de realizar ningún cálculo matemático. En los casos en los que se disuelven más de un 85% en más de 15 minutos pero menos de 30 minutos, se debe demostrar similitud a través del **cálculo de la f_2** y el resultado debe ser al menos 50.

6.3.3.2. El método bioanalítico y su validación (5.3.1.4)

Los métodos bioanalíticos utilizados en los estudios de bioequivalencia se deben describir y estar completamente validados. El método bioanalítico debe ser exacto, preciso, selectivo, sensible, reproducible y estable.

La **validación del método bioanalítico** debe incluir los siguientes parámetros:

- ✓ Selectividad: interferencias y los efectos de la matriz
- ✓ Exactitud, precisión y recuperación
- ✓ Curva de calibración y límite de cuantificación
- ✓ Sensibilidad
- ✓ Reproducibilidad
- ✓ Estabilidad del analito en la matriz biológica

El expediente de registro debe incluir el desarrollo del método bioanalítico y los datos de validación y el informe del método bioanalítico para el análisis de las muestras del estudio de bioequivalencia.

El **informe de la validación del método bioanalítico** consta de:

- ✓ Una descripción de los estudios llevados a cabo para determinar la exactitud, precisión, recuperación, selectividad, estabilidad, límite de cuantificación, curva de calibración, y un resumen de los resultados
- ✓ Una descripción del método analítico utilizado en el estudio de bioequivalencia
- ✓ Una descripción detallada del procedimiento de ensayo (analito, muestras pretratadas, extracción y análisis)
- ✓ Una descripción de la preparación de los estándares de calibración y control de calidad incluyendo la matriz placebo, anticoagulante, fechas de preparación y condiciones de almacenamiento
- ✓ Evidencia de la pureza e identidad del principio activo/metabolito utilizadas en el momento de la validación del método. El cromatograma del analito no debe mostrar interferencias. Se debe proporcionar el número de lote y las condiciones de almacenamiento de los estándares de referencia utilizados para preparar los estándares de calibración y control de calidad de cada ensayo.
- ✓ Una descripción de las posibles interferencias del principio activo o los metabolitos.
- ✓ Cromatogramas
- ✓ Una descripción y datos de soporte de las investigaciones llevadas a cabo sobre cualquier resultado no esperado
- ✓ Datos tabulados que deben incluir: todos los datos de validación con las fechas de los análisis, y si el ensayo pasó o fue fallido y las razones; resultados de los estándares de calibración de los ensayos de validación, resultados de control de calidad de los ensayos de validación, datos de los estudios de estabilidad (temperatura de almacenamiento, duración fecha de análisis) y datos de selectividad, límites de cuantificación, recuperación, efecto de la matriz.

Después de la validación completa del método analítico, se puede proceder al análisis de las muestras del estudio de bioequivalencia.

El **informe del método bioanalítico** debe incluir una descripción detallada del análisis de las muestras del estudio y una referencia a la validación del método:

- ✓ Evidencia de la pureza y la identidad de los estándares del principio activo o del metabolito en el momento de su utilización y las fechas de caducidad
- ✓ Una descripción detallada de los métodos de preparación de los estándares de calibración y muestras de control de calidad
- ✓ La identificación de las muestras con las fechas de recolección, almacenamiento antes del envío, información sobre el envío del lote, y almacenamiento antes del análisis.

- ✓ Cualquier desviación del método validado, cambios en el material y los equipos, y justificación de dichas desviaciones.
- ✓ Los métodos de regresión y ecuaciones para el cálculo de los resultados de concentración del analito.
- ✓ Cromatogramas completos del 20% de los participantes, con los estándares y controles de calidad de las correspondientes series analíticas
- ✓ Motivos de muestras perdidas
- ✓ Los análisis que se repiten se deben documentar con los motivos de su repetición, el resultado inicial y el repetido.
- ✓ Análisis de las muestras del estudio de bioequivalencia, que debe incluir:
Resumen de los estándares de las curvas de calibración utilizados y de control de calidad;
una tabla listando todos los resultados analíticos aceptados y rechazados de las muestras del estudio.

En referencia al **reanálisis de las muestras del estudio (incurred samples) en diferentes días**, éstas deben representar el 7% de las muestras: la diferencia en la concentración del analito entre las muestras analizadas al inicio y las reanalizadas no debe ser superior al 20% (moléculas pequeñas) / 30% (moléculas grandes) de la media para un 67% de las repeticiones.

6.4. Discusión: Análisis comparativo

A continuación se realiza un análisis comparativo entre Europa y Estados Unidos de los diferentes aspectos estudiados en este capítulo:

1. Los requisitos de bioequivalencia de los principios medicamentos genéricos en Europa y en Estados Unidos se establecen los siguientes textos legales: la normativa oficial propia establecida para Europa y para Estados Unidos y las guías específicas de Europa y Estados Unidos que completan lo establecido en la normativa oficial anterior. En la **Tabla 63** se muestra una comparativa en los diferentes rangos de estos textos legales que regulan la bioequivalencia de los medicamentos en Europa y en Estados Unidos.

Tabla 63: Normativa en materia de bioequivalencia de medicamentos en Europa y en Estados Unidos.

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Guías internacionales	---	---
Normativa oficial	-Directiva 2001/83. Anexo I sobre <i>Normas y protocolos analíticos, toxicológicos farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos</i> . Parte I -Reglamento 536/2014/CE	-314.94 Content and format of an abbreviated drug application. (a) <i>Abbreviated new drug applications</i> , (7) <i>Bioequivalence</i> del CFR -320.21 Requirements for submission of bioavailability and bioequivalence data (b) <i>Procedures for Determining the Bioavailability or Bioequivalence of Drug Products</i>
Guías regionales	-Guía de la Comisión Europea: <i>Volume 2B - Presentation and content of the dossier</i> -Guías técnicas de bioequivalencia de la EMA	-Guías técnicas de bioequivalencia de la FDA -Guías de contenido del Módulo 5 de la FDA

2. A nivel **internacional**, no hay guías de la ICH en materia de bioequivalencia de medicamentos genéricos y en consecuencia no hay armonización entre regiones, aunque sí que hay guías que aplican a la clínica de los medicamentos y que aplican también a los estudios de bioequivalencia de los medicamentos sobre contenido y formato de informes de los estudios clínicos, buenas prácticas clínicas y consideraciones generales de los estudios clínicos, y todas ellas han sido incorporadas a las legislaciones nacionales de Europa y Estados Unidos.

3. En **Europa**, la Directiva 2001/83 que regula en su Parte I del Anexo I la clínica de los medicamentos a nivel Europeo y en su Parte II específicamente los medicamentos genéricos y "*Volume 2B - Presentation and content of the dossier*" de la Comisión Europea y el documento de preguntas y respuestas no proporcionan ningún detalle sobre el diseño y la realización de los estudios de bioequivalencia, pero si describen la necesidad de realizarlos en los expedientes de registro de los medicamentos genéricos y aspectos del formato del Módulo 5.

El detalle sobre el diseño y la realización de los estudios de bioequivalencia se encuentra las guías de la EMA. La EMA tiene una guía general de bioequivalencia que engloba todos los conceptos generales sobre el diseño y la realización de los estudios; guías específicas de bioequivalencia por forma farmacéutica, es decir, hay guías específicas para formas farmacéuticas de liberación modificada, para formas farmacéuticas transdérmicas, para medicamentos de inhalación y para medicamentos de acción local; y finalmente hay guías de bioequivalencia específicas por producto, todas ellas en borrador y aun hay un número limitado de medicamentos.

En **Estados Unidos**, la sección 314.94 "*Content and format of an abbreviated drug application. (a) Abbreviated new drug applications, (7) Bioequivalence*" del CFR. es específica de los medicamentos genéricos y establece la necesidad de demostrar bioequivalencia en los expedientes de registro de los medicamentos genéricos. La sección 320.21 "*Requirements for submission of bioavailability and bioequivalence data (b) Procedures for Determining the Bioavailability or Bioequivalence of Drug Products*" regula el detalle sobre el diseño y la realización de los estudios de bioequivalencia. En el caso de Estados Unidos, la normativa oficial es mucho más detallada que la normativa Europea en cuanto a regulación en la realización de los estudios de bioequivalencia.

Además, las guías de la FDA completan lo establecido en la normativa oficial anterior. La FDA tiene guías generales de bioequivalencia sobre los estudios en ayunas y con alimentos, sobre estadística, sobre estudios de bioequivalencia farmacocinéticos, sobre el método bioanalítico, sobre bioexención; guías específicas de bioequivalencia por vía de administración /forma farmacéutica, es decir, hay guías específicas para medicamentos de administración oral, para aerosoles nasales, para formas farmacéuticas de liberación modificada, y guías de bioequivalencia específicas por producto, sobre todo a destacar la base de datos "*Bioequivalence Recommendations for Specific Products*" específica por medicamento que permite realizar búsquedas por principio activo, forma farmacéutica y vía de administración para proporcionar recomendación sobre cómo diseñar y realizar los estudios de bioequivalencia para medicamentos concretos.

En la **Tabla 64** se aporta una tabla comparativa entre las guías de la EMA y las guías de la FDA en materia de bioequivalencia.

Aunque la distribución de las guías por temas es diferente entre ambas regiones, se puede establecer una equivalencia entre ellas:

- ✓ En general, la EMA tiene una guía que engloba muchos de los conceptos que la FDA tienen desarrollados en diferentes guías independientes.
- ✓ Los **conceptos generales** tratados en las guías "*Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations*", "*Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application*" de la FDA son tratados en la guía principal de la EMA "*Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*"
- ✓ Los **aspectos de disolución** asociados a los estudios de bioequivalencia tratados en la guía "*Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*" de la FDA se tratan en el Anexo I de la guía general de la EMA "*Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*".
- ✓ Los **estudios con alimentos** tratados en la guía "*Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies*" de la FDA son tratados también en un punto de la guía principal de la EMA "*Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*".
- ✓ Los **aspectos estadísticos de los estudios** tratados en la guía "*Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*" de la FDA son tratados también en un punto de la guía principal de la EMA "*Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*".
- ✓ La **bioexención en base al sistema BCS** tratada en la guía "*Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*" de la FDA se tratan en el Anexo III de la guía general de la EMA "*Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*".
- ✓ La **validación de los métodos bioanalíticos** si son tratados en dos guías independientes, la guía "*Bioanalytical Method Validation*" de la FDA y la guía "*Guideline on Bioanalytical method validation*" de la EMA.
- ✓ Los requisitos específicos de las **diferentes formas farmacéuticas** se tratan en la guía general "*Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application*" de la FDA y en el Anexo II de la guía general de la EMA "*Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*", y se acaban de completar en varias guías específicas de la FDA y la EMA.
- ✓ Por último, los **requisitos de bioequivalencia concreto por medicamento**, se tratan a través de la publicación de guías independientes por parte de la EMA, y a través también de guías por parte de la FDA agrupadas en una Base de datos que facilita la búsqueda.

Tabla 64: Guías de la EMA y FDA en materia de bioequivalencia

	Guías de la EMA	Guías de la FDA
GUÍAS DE BIOEQUIVALENCIA GENERALES	<p>-CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence</p> <p>-EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr. *) Guideline on Bioanalytical method validation</p>	<p>-Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations</p> <p>-Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application</p> <p>-Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms</p> <p>-Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies</p> <p>-Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence</p> <p>-Bioanalytical Method Validation</p> <p>-Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System</p>
GUÍAS ESPECÍFICAS POR VIA DE ADMINISTRACIÓN O FORMA FARMACÉUTICA	<p>-EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr.1 Modified-release oral and transdermal dosage forms: Section II</p> <p>-CPMP/EWP/4151/00 Rev 1 Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (copd) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents</p> <p>-EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 2 Data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product</p>	<p>-Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action</p>
GUÍAS POR PRODUCTO	<p>"Development of product-specific guidance on demonstration of bioequivalence" (EMA/CHMP/423137/2013)</p> <p>"Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party" (EMA/618604/2008)</p>	<p>-Guidance topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence</p> <p>-Guidance for the in vitro portion of bioequivalence requirements for metaproterenol sulfate and albuterol inhalation aerosols (metered dose inhalers)</p> <p>-Bioequivalence Recommendations for Specific Products</p>

4. En referencia a los **tipos de estudio para demostrar bioequivalencia**, se observan diferencia en Europa y en Estados Unidos.

En Europa, la bioequivalencia de medicamentos genéricos puede ser demostrada a través únicamente a través de estudios de biodisponibilidad o estudios *in vitro* (de disolución). Se aceptan otros métodos distintos: estudios en humanos con parámetros farmacodinámicos o clínicos o estudios utilizando modelos animales siempre que se justifiquen, pero en el caso de utilizar otro tipo de estudios el medicamento se autorizaría pero no como medicamento genérico que se puede intercambiar con el medicamento de referencia, sino como medicamento híbrido.

En Estados Unidos, en el caso de que los estudios de biodisponibilidad y los estudios *in vitro* no sean aplicables, se aceptan los estudios farmacodinámicos o clínicos comparativos. La FDA indica una preferencia descendente de los diferentes métodos aceptados e indica los medicamentos para los que es indicado cada uno de los estudios. Los estudios de biodisponibilidad son el método de elección para la FDA.

En la **Tabla 65** se comparan los tipos de estudios de bioequivalencia aceptados en Europa y en Estados Unidos para los medicamentos genéricos.

Tabla 65: Estudios de bioequivalencia aceptados en Europa y Estados Unidos

Tipos de estudios para demostrar bioequivalencia	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Estudio <i>in vivo</i> en humanos en el que la concentración de principio activo o molécula activa o su metabolito se mide en sangre, plasma, suero o cualquier otro fluido biológico adecuado en función del tiempo.	✓ Si. Medicamento genérico	✓ Si. Medicamento genérico
Estudio <i>in vivo</i> en humanos en el que la excreción urinaria de la molécula activa o su metabolito se mide en función del tiempo.	✓ Si. Medicamento genérico	✓ Si. Medicamento genérico
Estudio <i>in vitro</i> disponible (normalmente estudio de disolución) que asegure la biodisponibilidad en humanos	✓ Si. Medicamento genérico	✓ Si. Medicamento genérico
Estudio <i>in vivo</i> en humanos en los que se mide el efecto farmacológico de la molécula activa o su metabolito en función del tiempo, si este efecto se puede medir con suficiente precisión, sensibilidad y reproducibilidad.	× No. Medicamento híbrido	✓ Si. Medicamento genérico
Estudios clínicos bien controlados para establecer seguridad y eficacia del medicamento para medir biodisponibilidad o establecer bioequivalencia. Es el método menos preciso, sensible y reproducible.	× No. Medicamento híbrido	✓ Si. Medicamento genérico
Cualquier otra aproximación considerada adecuada establecer bioequivalencia	× No. Medicamento híbrido	✓ Si. Medicamento genérico

5. En cuanto a la elección del **diseño del estudio** se observan que es similar en Europa y en Estados Unidos. En ambas regiones, el diseño de elección para la mayoría de los medicamentos con liberación sistémica es un **diseño cruzado de dosis única** en el que cada participante recibe cada uno de los tratamientos (genérico y referencia) una sola vez en orden aleatorio. Este diseño es el de elección porque es más sensible que el diseño de dosis repetidas en la detección de diferencias en la liberación de principio activo del medicamento a la circulación sistémica. La duración del estudio y la toma de muestra son cortas y es un estudio seguro porque no se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas. Por el contrario, se necesitan métodos muy sensibles para detectar concentraciones muy bajas.

De forma alternativa, en medicamentos que presentan una alta variabilidad en sus características farmacocinéticas, se puede considerar tanto en Europa y en Estados Unidos, elegir un **diseño cruzado replicado** en el que cada participante recibe uno o ambos tratamientos en varias ocasiones. Por último, el **diseño paralelo** en el que cada tratamiento se administra a un grupo separado de participantes, se puede utilizar en medicamentos con una semivida de eliminación muy larga.

En ocasiones puede ser necesario realizar un **estudio cruzado de dosis repetidas** respetando la posología recomendada hasta alcanzar el estado estacionario. El estudio obtiene concentraciones plasmáticas más altas, el tiempo de muestreo se reduce al intervalo entre dos administraciones y utiliza menos participantes. Por el contrario, las concentraciones plasmáticas más altas pueden producir problemas, se necesita tiempo para alcanzar el estado estacionario, por lo que la duración total de la administración es larga, y es un diseño menos sensible para la detección de la concentración máxima.

Tabla 66: Tipos de diseño de los estudios de bioequivalencia en Europa y Estados Unidos

Diseños del estudio de bioequivalencia	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
ESTUDIOS DE DOSIS ÚNICA		
Diseño cruzado de dosis única	Diseño estándar de elección para la mayoría de medicamentos de liberación del principio activo en sangre Periodo de lavado: 5 veces la semivida de eliminación	Diseño estándar de elección para la mayoría de medicamentos de liberación del principio activo en sangre. Periodo de lavado: 3 veces la semivida de eliminación
Diseño cruzado replicado	Diseño alternativo que se puede considerar para principios activos con características farmacocinéticas altamente variables .	Diseño alternativo que se puede considerar cuando hay una variabilidad excesiva de biodisponibilidad entre sujetos
Diseño paralelo de dosis única	Diseño alternativo que se puede considerar para sustancias con una semivida de eliminación muy larga.	Diseño alternativo que se puede considerar para principios activos con una semivida de eliminación muy larga (mayor de 24 horas)
ESTUDIOS DE DOSIS REPETIDAS		
Diseño cruzado de dosis repetidas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ en pacientes cuando un estudio de dosis única no se puede realizar a sujetos sanos por motivos de tolerabilidad o bien un estudio de dosis única no es factible en pacientes. ✓ en casos excepcionales, cuando existen problemas de sensibilidad del método analítico ✓ El medicamento es una forma farmacéutica de liberación prolongada 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hay una diferencia en la velocidad de absorción pero no en la cantidad absorbida ✓ La concentración de principio activo en sangre después de una dosis única es demasiado baja para su determinación precisa. ✓ El medicamento es una forma farmacéutica de liberación prolongada

6. En referencia a los **medicamentos utilizados en el estudio de bioequivalencia**, el medicamento de referencia utilizado en el estudio debe ser un medicamento autorizado en la UE en base a un expediente de registro completo y en Estados Unidos, debe corresponder al medicamento identificado por la misma FDA en la "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*" (*Orange Book*).

Tanto en Europa como en Estados Unidos, el medicamento genérico y el medicamento de referencia deben estar bien identificados en el estudio y se observan algunas diferencias en los datos de identificación solicitados en ambas regiones (ver **Tabla 67**).

La selección del biolote de genérico y de referencia debe basarse en los datos de contenido en principio activo y los datos de disolución. El biolote genérico y de referencia deben ser lotes representativos. En ambas regiones, el contenido en principio activo entre ellos no debe diferir en más de un 5%. En Europa, en circunstancias excepcionales en las que haya una diferencia superior al 5%, podría estar justificada una corrección de los resultados farmacocinéticos del estudio, siempre que se haya definido previamente en el protocolo del estudio.

Tabla 67: Datos solicitados para el medicamento genérico y de referencia en los estudios de bioequivalencia en Europa y Estados Unidos

EUROPA		ESTADOS UNIDOS	
Medicamento genérico	Medicamento de referencia	Medicamento genérico	Medicamento de referencia
Nombre, dosis y forma farmacéutica	Nombre, dosis y forma farmacéutica	Nombre	Nombre
Número de lote	Número de lote	Número de lote	Número de lote
---	Fabricante	---	---
Fecha de caducidad (si es posible)	Fecha de caducidad	---	Fecha de caducidad
---	País de compra	---	---
Certificado de análisis	Certificado de análisis	Certificado de análisis	Certificado de análisis
Composición	---	Composición	Composición
Tamaño de lote	---	---	---

7. En referencia a la **población del estudio** se observan pocas diferencias entre ambas regiones. En la **Tabla 68** se muestra una tabla comparativa de las características de la población del estudio de bioequivalencia en Europa y Estados Unidos.

La selección de los participantes debe ser en ambas regiones **representativa de la población general**. Los criterios de exclusión no están definidos en la normativa, se deben detallar previamente en el protocolo del estudio, pero en Estados Unidos no se pueden excluir sujetos por motivos que no sean de seguridad. En ambas regiones, el **número de sujetos** debe ser el adecuado al estudio, pero en Europa se fija un mínimo de sujetos (12 sujetos) a participar en el estudio. En ambas regiones, se deben incluir normalmente **voluntarios sanos**, y solo se aceptan pacientes por razones de seguridad. En cuanto a la **edad**, los sujetos deben ser adultos mayores de 18 años. En Estados Unidos se tiene en cuenta además la edad con respecto al destino del medicamento, es decir, se debe incluir mayor proporción de edades de 60 o más, en medicamentos destinados a la tercera edad. En cuanto al **sexo**, se deben incluir ambos sexos en el estudio. Factores como el peso, el tabaquismo, el alcohol, las drogas, el fenotipo / genotipo no son considerados de forma explícita en Estados Unidos, mientras que en Europa si se dan unas recomendaciones.

Tabla 68: Características de la población del estudio de bioequivalencia en Europa y Estados Unidos

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
SELECCIÓN	Selección representativa de la población general. Detallar los criterios de inclusión/exclusión de cada	Selección representativa de la población general considerando edad, sexo y raza. Las restricciones deben basarse solo en razones de seguridad.
NÚMERO	Número de sujetos basado en un cálculo adecuado del tamaño de la muestra. Mínimo 12 sujetos.	Número de sujetos adecuado
SUJETOS	Normalmente en voluntarios sanos. Sólo pacientes por razones de seguridad	Normalmente en voluntarios sanos. Sólo pacientes por razones de seguridad
EDAD	18 años o mayores	Entre 18 y 55 años Mayor proporción de edades de 60 o más, en medicamentos destinados a la tercera edad.
PESO	Índice masa corporal 18,5 - 30 kg/m^2	---
SEXO	Ambos sexos	Proporciones similares de ambos sexos
TABAQUISMO	No fumadores	---
ALCOHOL	Sin historial de alcoholismo	---
DROGAS	Sin historial de abuso de drogas	---
FENOTIPO/ GENOTIPO	Se deben tener en cuenta	---

8. En referencia a la **realización del estudio** (estandarización, tiempos de muestreo, condiciones en ayuno o con alimentos) cabe destacar las siguientes conclusiones:

En ambas regiones se debe tener en cuenta la **estandarización del estudio** en cuanto a: dieta, ingesta de líquidos y actividad física. En la **Tabla 69** se muestra una comparativa en los criterios de estandarización en Europa y en Estados Unidos. Se observa que hay pocas diferencias. En referencia al **tiempo de muestreo**, se deben tomar un número suficiente de muestras para describir de forma adecuada el perfil concentración plasmática-tiempo. En la **Tabla 70** se aporta una comparativa en los tiempos de muestreo requeridos en Europa y en Estados Unidos y se observan algunas diferencias entre ambas regiones. En cuanto a la **realización del estudio en ayunas o con alimentos** tanto en Europa como en Estados Unidos, se deben realizar estudios en ayunas en medicamentos que deben administrarse solo con el estómago vacío y en medicamentos sin recomendación sobre el efecto de la comida en la absorción. En el caso en que medicamentos que deben administrarse solo con alimentos, en Europa se acepta la realización de sólo un estudio con alimentos. En el resto de los casos, se deben realizar en ayunas y con alimentos (también en las formulaciones de liberación modificada). En la **Tabla 71** se aporta una comparativa en los requisitos de ayunas o con alimentos en Europa y en Estados Unidos y se observan algunas diferencias entre ambas regiones.

Tabla 69: Criterios de estandarización (dieta, ingesta de líquidos y ejercicio) de los participantes del estudio de bioequivalencia en Europa y Estados Unidos

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Dieta	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ayunas al menos 8 horas antes de la administración. ✓ No comer hasta 4 horas después de la administración. ✓ dieta estandarizada (en composición y no menos de 12 horas después de la administración) ✓ En estudios con alimentos, dieta según ficha técnica o iniciar dieta 30 minutos antes de la administración. ✓ abstenerse de comidas y bebidas que puedan interactuar con las función corporales y evitar medicación concomitante 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ayunas, salvo que el estudio sea un estudio con comida. ✓ No comer hasta 4 horas después de la administración. ✓ dieta estandarizada en el mismo momento en cada periodo del estudio, no menos de 4 horas después de la administración) ✓ En estudios con alimentos, iniciar dieta 30 minutos antes de la administración después 10 horas en ayunas. La duración de la comida debe ser menos de 30 minutos y el medicamento debe administrarse a los 30 minutos del inicio de la dieta. ✓ No tomar alcohol 24 horas antes de la administración y hasta que la última muestra haya sido tomada.
Ingesta de líquidos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ administrar medicamentos con un volumen estandarizado de líquido (150 ml). ✓ Se permite tomar agua excepto 1 h antes de la administración. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ administrar los medicamentos con un volumen estandarizado de líquido (240 ml). ✓ Se permite tomar agua excepto 1 h. antes y después de la administración.
Ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estandarizar postura y actividad física 	---

Tabla 70: Tiempos de muestreo del estudio de bioequivalencia en Europa y Estados Unidos

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Toma muestra en sangre	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <input type="checkbox"/> Muestras frecuentes en la t_{max} prevista. ✓ Muestreo para cubrir un 80% de $AUC_{0-\infty}$. ✓ 3 o 4 muestras durante el intervalo terminal para estimar correctamente la $AUC_{0-\infty}$. ✓ <u>Estudios dosis repetidas</u>: muestreo inmediatamente anterior a la administración de la dosis (dentro de los 5 min.) y la última muestra dentro de los 10 min. del tiempo nominal para el intervalo de dosis. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Espaciar la obtención de muestras para calcular con precisión la C_{max} ✓ De 12 a 18 muestras, incluyendo una antes de administrar la dosis, por sujeto y dosis y continuar durante min. 3 veces la semivida o más. ✓ Min. 3 a 4 muestras durante la fase lineal logarítmica final. ✓ Tiempos de muestreo idénticos entre el genérico y el referencia ✓ <u>Estudios dosis repetidas</u>: administrar suficientes dosis según lo establecido en el etiquetado para alcanzar el estado estacionario.
Toma muestra en orina	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Muestreo deber ser mayor a 3 veces la semivida de eliminación 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Suficiente frecuencia para poder determinar concentración y velocidad de excreción urinaria del principio activo

Tabla 71: Requerimientos de ayunas o con alimentos del estudio de bioequivalencia en Europa y Estados Unidos

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES DE LIBERACIÓN INMEDIATA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudio en ayunas en medicamentos que deben administrarse solo con el estómago vacío. ✓ Estudio con alimentos en medicamentos que deben administrarse solo con alimentos. ✓ Estudios en ayunas y con alimentos en medicamentos con características específicas de formulación 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudio en ayunas y estudio con alimentos para la mayoría de medicamentos. ✓ Estudio en ayunas en medicamentos de disolución rápida, con principio activo muy soluble y muy permeable ✓ Estudio en ayunas en medicamentos que deben administrarse solo con el estómago vacío ✓ Estudio en ayunas en medicamentos sin recomendación sobre el efecto de la comida en la absorción
FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudios en ayunas y con alimentos 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudio en ayunas y con alimentos

9. En referencia a las características a investigar se observan que son similares en Europa y en Estados Unidos. Las medidas de velocidad tanto en Europa como en Estados Unidos son la $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ en los estudios de dosis única y dosis repetida. Las medidas de cantidad total tanto en Europa como en Estados Unidos son AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ en los estudios de dosis única y $AUC_{0-\tau}$ en los estudios de dosis repetidas. La medida de cantidad parcial es la AUC troncada que en Europa se trunca a las 72 horas, y en Estados Unidos en función de la relevancia clínica.

Tabla 72: Características a investigar en el estudio de bioequivalencia en Europa y Estados Unidos

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
MEDIDAS DE VELOCIDAD	ESTUDIOS DE DOSIS ÚNICA Y ESTUDIOS DE DOSIS REPETIDAS	
	✓ $C_{m\acute{a}x}$ ✓ $T_{m\acute{a}x}$	
MEDIAS DE CANTIDAD PARCIAL	✓ AUC_{0-72} y no es necesario medir la $AUC_{0-\infty}$ ni el área residual.	✓ AUC troncadas en tiempo relacionado con su relevancia clínica (AUC_{0-72} h en medicamentos con baja variabilidad intraindividual en distribución y eliminación
MEDIDAS DE CANTIDAD TOTAL	PARA ESTUDIOS DE DOSIS ÚNICA:	
	✓ AUC_{0-t} ✓ $AUC_{0-\infty}$ ✓ Área residual: $(AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t}) / AUC_{0-\infty}$	✓ AUC_{0-t} ✓ $AUC_{0-\infty}$
	PARA ESTUDIOS DE DOSIS REPETIDAS:	
	✓ $AUC_{0-\tau}$	

10. En relación a la determinación del **compuesto padre versus metabolito**, tanto en Europa como en Estados Unidos, se recomienda basar la evaluación de la bioequivalencia en la medida de la concentración del compuesto padre, debido a que es más sensible a la detección de diferencias entre las formulaciones en velocidad de absorción que el metabolito. Incluso para pre-compuestos inactivos, se recomienda la medida del compuesto padre y no es necesario medir el metabolito activo.

Sólo en aquellos casos en los que el medicamento tiene una baja concentración en plasma para poder ser analizados de forma adecuada, puede estar justificada la **medida del metabolito** en lugar del compuesto padre. En Europa, también estaría justificada la medida del **metabolito** en los casos en los que la sensibilidad del método no se puede mejorar y por tanto no es posible medir con fiabilidad el compuesto padre. En Estados Unidos, también estaría justificada la medida del **metabolito** en los casos en que se forma de forma sustancial a través del metabolismo presistémico y contribuye significativamente a la seguridad y eficacia del medicamento.

11. En relación a los **enantiómeros**, tanto en Europa como en Estados Unidos, en los casos en que exista **enantiomerismo**, se recomienda utilizar **un método aquiral** para determinar el racemato. Se recomienda medir el enantiomero solo en determinadas circunstancias en las que ambos enantiómeros exhiben características muy diferentes entre sí (farmacocinéticas, farmacodinámicas, absorción, actividad de eficacia y seguridad).

12. En relación al **uso de datos de excreción urinaria** como medida surrogada de datos de concentración en plasma, en general, tanto en Europa como en Estados Unidos, es preferible la medida de concentración en sangre que en orina. La medida en orina, sólo sería aceptable, cuando no es posible medir con fiabilidad el perfil de concentración-tiempo plasmática del compuesto padre.

13. En los casos en los que el medicamento es una **sustancia endógena**, tanto en Europa como en Estados Unidos, el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se debe realizar utilizando una corrección de tal forma que el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se refieran a la concentración adicional proporcionada por el tratamiento.

14. En referencia a las **dosis a investigar**, tanto en Europa como en Estados Unidos, se acepta que **para más de una dosis del mismo medicamento**, puede ser suficiente establecer bioequivalencia con una o dos dosis si se cumplen una serie de requisitos.

En Europa, la **dosis con la que se debe realizar el estudio in vivo de bioequivalencia**, depende de la linealidad farmacocinética del principio activo. En general, el estudio de bioequivalencia debe realizarse con la **dosis mayor**, con una serie de excepciones relacionadas con la farmacocinética lineal o no lineal del principio activo.

En Estados Unidos, la dosis a evaluar es **la dosis especificada en el *Orange Book***, por tanto, es la FDA la que establece la dosis más adecuada para el estudio de bioequivalencia y se facilita la tarea de selección de dosis a la compañía farmacéutica.

Los requisitos a cumplir para las dosis adicionales también son muy similares entre regiones aunque se observan algunas pequeñas diferencias (ver **Tabla 73**). Las **dosis adicionales** pueden estar exentas de presentar un nuevo estudio de bioequivalencia en base a:

- ✓ Los medicamentos deben estar fabricados por el **mismo proceso de fabricación** (Europa) / **fabricante** (Estados Unidos).
- ✓ Datos de **disolución *in vitro*** debe confirmar la adecuabilidad de no realizar estudios *in vivo* adicionales
- ✓ La **composición cualitativa de las diferentes dosis es la misma**
- ✓ La **composición de las dosis es cuantitativamente proporcional** (en este punto se observan algunas diferencias entre regiones).

En referencia a los **perfiles de disolución** tanto en Europa como en Estados Unidos, se recomienda realizar perfiles de disolución comparativos normalmente a pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8. En Estados Unidos, hay una excepción y es en el caso en que las características de disolución de medicamento no dependen de la dosis; entonces, los perfiles de disolución en un solo medio son suficientes. Se recomienda en general, utilizar el **método de la f_2** para comparar los perfiles de disolución de las diferentes dosis adicionales y la dosis con la que se ha realizado el estudio de bioequivalencia. Un valor de f_2 **entre 50 y 100 (en Europa) y superior a 50 (en Estados Unidos)** indica que los perfiles de disolución son comparables y que un nuevo estudio *in vivo* no es necesario. En ambos casos, medicamentos que disuelven más del 85% en 15 minutos o menos se consideran similares sin evaluación matemática.

En referencia a la **proporcionalidad de dosis**, en ambas regiones, todos los principios activos y excipientes se deben encontrar **exactamente en la misma proporción entre las diferentes dosis**, aunque tanto en Europa como en Estados Unidos se aceptan algunas excepciones. Estas excepciones son diferentes entre ambas regiones ya que en Europa solo aceptan diferencias para la componentes que forman parte del recubrimiento, capsulas, colorante o aromatizantes mientras que en Estados Unidos, la excepción es más amplia y se permiten todos los cambios recomendados en las guías SUPAC.

Para medicamentos en los que la cantidad de principio activo es baja (en **Europa** se definen *como medicamentos con menos de un 5 % del peso del núcleo de los comprimidos o del contenido de la cápsula*) también en ambas regiones, se deben utilizar cualitativamente los mismos excipientes para todas las dosis, pero cuantitativamente se observan algunas diferencias entre ambas regiones: en **Europa** se definen dos casos muy limitados: el peso total de la forma farmacéutica es **casi igual** para las diferentes dosis y el único cambio es la cantidad de principio activo entre ellas, o bien, el peso total de la forma farmacéutica es igual para las diferentes dosis y la cantidad de diluyente cambia para compensar el cambio en la cantidad de principio activo. En Estados Unidos, estas dos condiciones se transforman en una sola más flexible: el peso total de la forma farmacéutica es **prácticamente igual** para las diferentes dosis (*dentro de $\pm 10\%$ del peso total de la concentración en la cual se realizó un bioestudio*) y el cambio en cualquier dosis se obtiene modificando la cantidad del principio activo y uno o más de los excipientes dentro de los límites permitidos en la recomendaciones de la SUPAC. Es decir, en Estados Unidos se pueden modificar siempre uno o más componentes (no se limita sólo al diluyente).

Tabla 73: Selección de dosis y criterios de exención de las dosis adicionales en el estudio de bioequivalencia en Europa y Estados Unidos

EUROPA	ESTADOS UNIDOS
El estudio de bioequivalencia se debe realizar con la dosis recomendada en el "Orange Book"	El estudio de bioequivalencia se debe realizar con la dosis mayor, con excepciones según la linealidad o no linealidad del principio activo
<p>Las demás dosis están exentas de realizar estudio <i>in vivo</i> de bioequivalencia cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Los medicamentos deben estar fabricados por el mismo proceso de fabricación (Europa) / fabricante (Estados Unidos). ✓ Datos de disolución <i>in vitro</i> deben confirmar la adecuabilidad de no realizar estudios <i>in vivo</i> adicionales, normalmente a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8. En Estados Unidos, cuando las características de disolución de medicamento no dependen de la dosis; entonces, los perfiles de disolución en un solo medio son suficientes. <p>Método de la f₂ o medicamentos que disuelven más del 85% en 15 min. o menos son similares sin evaluación matemática. F₂ entre 50 y 100 (Europa) y f₂ superior a 50 (Estados Unidos)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ La composición cualitativa de las diferentes dosis es la misma ✓ La composición de las dosis es cuantitativamente proporcional, es decir: 	
<p>1) Todos los principios activos y excipientes se encuentran exactamente en la misma proporción entre las diferentes dosis, aunque se permite:</p>	
los componentes del recubrimiento, capsulas, colorante o aromatizantes de formas farmacéuticas de liberación inmediata, no sigan esta norma.	Los ratios de los excipientes sobre el peso total de la formulación está dentro de los límites permitidos en la recomendaciones SUPAC
<p>2) Para medicamentos en los que la cantidad de principio activo es baja:</p>	
<i>Es decir, medicamentos con menos de un 5 % del peso del núcleo de comprimidos o contenido de la cápsula</i>	Sin definir
<p>2.1) Se utilizan los mismos excipientes para todas las dosis</p>	
<p>2.2) El peso total de la forma farmacéutica es <u>casi igual</u> para las diferentes dosis y el único cambio es la cantidad de principio activo</p>	<p>2.2) El peso total de la forma farmacéutica es <u>casi igual</u> para las diferentes dosis (<i>dentro de ± 10% del peso total de la dosis en la cual se realizó un bioestudio</i>) y el cambio en cualquier dosis se obtiene modificando la cantidad del principio activo y uno o más de los excipientes dentro de los límites permitidos en la recomendaciones SUPAC</p>
<p>2.3.) El peso total de la forma farmacéutica es <u>igual</u> para las diferentes dosis y la cantidad de diluyente cambia para compensar el cambio en principio activo. La cantidad del resto de excipientes del núcleo o del contenido de las cápsulas debe ser el mismo.</p>	

15. En referencia a la **exclusión de participantes**, en Europa, se describe que las razones para excluir a participantes deben estar definidas previamente en el protocolo del estudio, y se establecen a modo de recomendación algunos ejemplos que estarían justificados: **vómito y la diarrea**, pero no precisa mayor detalle.

En Estados Unidos solo se contempla el caso de la exclusión de participantes debido a **vómitos** durante el transcurso del estudio de bioequivalencia. Estos participantes deben excluirse del estudio dependiendo del momento en que ocurran los vómitos durante el estudio.

Por tanto, en ambas regiones, en principio, la exclusión nunca debe basarse por motivos del análisis estadístico, aunque en Europa hay con algunas excepciones: participante con falta de concentraciones medibles en plasma en el medicamento de referencia; o bien participantes con concentraciones basales diferentes a 0 – superiores al 5% de la $C_{m\acute{a}x}$).

16. En referencia a los **límites de aceptación de los parámetros farmacocinéticos** se observan diferencias entre Europa y en Estados Unidos.

En ambas regiones, los límites de aceptación de los parámetros farmacocinéticos AUC y $C_{m\acute{a}x}$ son de 80,00 – 125,00 en los medicamentos de liberación inmediata y modificada administrados a dosis única y en los medicamentos administrados a dosis repetidas con algunas excepciones.

En los medicamentos de rango terapéutico estrecho, el intervalo de aceptación de los parámetros farmacocinéticos AUC y $C_{m\acute{a}x}$ pueden tener que ser más estrecho en Europa (90-111,11%) mientras que en Estados Unidos se aceptan los límites de 80,00 – 125,00.

En los medicamentos altamente variables el intervalo de aceptación de los parámetros farmacocinéticos AUC y $C_{m\acute{a}x}$ pueden ser más amplio en Europa (69,84-143,19%) mientras que en Estados Unidos no se describe ningún particularidad para estos medicamentos, por tanto se aceptan los límites de 80,00 – 125,00.

En la **Tabla 74** se aporta una comparativa en los criterios de aceptación de los parámetros farmacocinéticos en Europa y en Estados Unidos.

Tabla 74: Criterios de aceptación de los parámetros farmacocinéticos del estudio de bioequivalencia en Europa y Estados Unidos

EUROPA	ESTADOS UNIDOS
ESTUDIOS DE DOSIS ÚNICA	
✓ $C_{m\acute{a}x}$ ✓ AUC_{0-t} o AUC_{0-72}	✓ $C_{m\acute{a}x}$ ✓ AUC_{0-t} o AUC_{0-72}
El 90% del intervalo de confianza de ratio genérico/referencia debe estar: 80,00 – 125,00 %	El 90% del intervalo de confianza de ratio genérico/referencia debe estar: 80,00 – 125,00 %
✓ $T_{m\acute{a}x}$	✓ $T_{m\acute{a}x}$
No se requiere evaluación estadística a menos que sea importante clínicamente	No se requiere evaluación estadística a menos que sea importante clínicamente
ESTUDIOS DE DOSIS REPETIDAS	
✓ $C_{m\acute{a}x\ ss}$ ✓ AUC_{0-tau}	✓ $C_{m\acute{a}x\ ss}$ ✓ AUC_{0-tau}
El 90% del intervalo de confianza de ratio genérico/referencia debe estar: 80,00 – 125,00 %	El 90% del intervalo de confianza de ratio genérico/referencia debe estar: 80,00 – 125,00 %
MEDICAMENTOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO	
✓ AUC_{0-t}	✓ $C_{m\acute{a}x}$ ✓ AUC_{0-t}
El 90% del intervalo de confianza de ratio genérico/referencia debe estar: 90,00 – 111,11 %	El 90% del intervalo de confianza de ratio genérico/referencia debe estar: 80,00 – 125,00 %
✓ $C_{m\acute{a}x}$	
El 90% del intervalo de confianza de ratio genérico/referencia debe estar: 90,00 – 111,11 % , <i>solo si es de particular importancia para la seguridad y eficacia del medicamento</i>	
MEDICAMENTOS DE ALTA VARIABILIDAD	
✓ AUC_{0-t}	No se describen ninguna particularidad para estos medicamentos.
El 90% del intervalo de confianza de ratio genérico/referencia debe estar: 80,00 – 125,00 %	
✓ $C_{m\acute{a}x}$	
El 90% del intervalo de confianza de ratio genérico/referencia puede estar: Máximo 69,84 – 143,19 % escalado según la variabilidad intra-individual , <i>solo si se considera clínicamente irrelevante (el estudio debe de dosis repetidas)</i>	

17. En referencia a los **estudios de bioequivalencia en diferentes formas farmacéuticas** se observan diferencias entre Europa y Estados Unidos.

En referencia a las **formas farmacéuticas para las que se acepta bioexención** (es decir, la no necesidad de realizar un estudio de bioequivalencia porque la bioequivalencia es evidente) tanto Europa como Estados Unidos acepta las soluciones orales, tópicas, oftálmicas, rectales en general, los gases para inhalación y las soluciones parenterales intravenosas, siempre considerando las limitaciones referidas a los excipientes (ver **Tabla 75**).

En referencia a las **formas farmacéuticas para las que se requiere estudios *in vitro*** de disolución para demostrar bioequivalencia, tanto Europa como Estados Unidos coinciden en aceptar para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata de disolución rápida o muy rápida (con principios activo Clase I y III en Europa, y sólo clase I en Estados Unidos). Además Europa acepta la presentación de estudio *in vitro* para los inhaladores orales, y Estados Unidos para formas farmacéuticas de administración oral para acción local (ver **Tabla 76**).

En referencia a las **formas farmacéuticas para las que se requiere estudio de bioequivalencia**, tanto Europa como Estados Unidos lo requieren para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata, de liberación modificada y formas bucales aunque los diseños de los estudios presentan diferencia sustanciales entre ambas regiones (ver **Tabla 77**).

Finalmente, se requiere **estudios clínicos** para medicamentos de aplicación y acción local tanto en Europa como en Estados Unidos. En Europa, también se requieren para formulaciones liposomales para uso intravenoso (ver **Tabla 78**).

Cabe destacar de nuevo que además de estos requerimientos generales por forma farmacéuticas, en Estados Unidos hay la base de datos "*Bioequivalence Recommendations for Specific Products*" que permite de forma específica para los medicamentos incluidos disponer de la recomendación sobre cómo el diseño y la realización del estudio de bioequivalencia. En Europa, también hay guías de bioequivalencia específicas por producto, todas ellas en borrador y aun hay un número limitado de medicamentos.

Tabla 75: Formas farmacéuticas con bioequivalencia *in vivo* evidente (BIOEXENCIÓN)

FORMA FARMACÉUTICA	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Solución oral, solución de aplicación en la piel, solución para aerosol o nebulización, solución nasal, o similar	Bioexención , sin excipientes que puedan afectar significativamente la absorción o disponibilidad del principio activo	Bioexención , sin excipientes que puedan afectar significativamente la absorción o disponibilidad del principio activo
Solución oftálmica o ótica	Bioexención (si son de acción local) si es el mismo tipo de solución y diferencias menores en los excipientes	Bioexención si contiene los mismos excipientes y en la misma concentración
Gas para administrar por inhalación	Bioexención	Bioexención si es la misma forma farmacéutica
Solución parenteral para administración intravenosa	Bioexención sin excipientes que puedan afectar a la disposición	Bioexención si contiene los mismos excipientes y en la misma concentración
Solución parenteral para administración por vía intramuscular	Bioexención si es el mismo tipo de solución (acuosa u oleosa)	<i>No se describe en las guías</i>
Formas farmacéuticas no orales de liberación inmediata con acción sistémica (solución rectales)	Soluciones rectales con la misma composición cualitativa y similar cuantitativa en excipientes	Bioexención sin excipientes que puedan afectar significativamente la absorción o disponibilidad del principio activo
Lípidos para nutrición intravenosa Soluciones micelares para uso intravenoso	Bioexención , si no destinadas a controlar la disposición de principio activo, la micela se disuelve rápidamente, el método y el tipo de administración, la composición cualitativa y cuantitativa y las características físico-químicas son similares	<i>No se describe en las guías</i>

Tabla 76: Formas farmacéuticas para los que la bioequivalencia se demuestra *in vitro*

FORMA FARMACÉUTICA	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Formas farmacéuticas orales de liberación inmediata de disolución rápida o muy rápida	Estudios <i>in vitro</i> de disolución si los principios activos son altamente solubles y de permeabilidad conocida	Estudios <i>in vitro</i> de disolución si los principios activos son altamente solubles y altamente permeables
Inhaladores orales	Estudios <i>in vitro</i> cumpliendo determinadas condiciones.	Soluciones: estudios <i>in vitro</i> cumpliendo determinadas condiciones.
Formas farmacéuticas de administración oral para acción local (en el tracto gastrointestinal)	No se describe en las guías aunque hay un " <i>concept paper</i> "	Estudios validados <i>in vitro</i>

Tabla 77: Formas farmacéuticas para los que se requiere un estudio de bioequivalencia

FORMA FARMACÉUTICA	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Formas farmacéuticas orales de liberación inmediata Suspensiones	Estudio dosis única en ayunas con la dosis mayor Estudio dosis única con alimentos con la dosis mayor (si la ficha técnica establece tomar el medicamento con alimentos)	Estudio dosis única en ayunas con la dosis mayor Estudio dosis única con alimentos con la dosis mayor (excepto si el etiquetado indica tomar con estomago vacío)
Formas farmacéuticas orales de liberación modificada (prolongada)	Estudio dosis única en ayunas con todas las dosis Estudio dosis repetidas en ayunas con la dosis mayor Estudio dosis única con alimentos con la dosis mayor	Estudio de dosis única en ayunas con la dosis mayor Estudio de dosis única con alimentos con la dosis mayor
Formas farmacéuticas de liberación prolongada que se toman con alimentos:	Estudio de dosis única en ayunas con la dosis mayor Estudio de dosis repetidas en ayunas con la dosis mayor Estudio de dosis única con alimentos con todas las dosis	
Formas farmacéuticas orales de liberación modificada (retardada)	Estudio dosis única en ayunas con todas las dosis Estudio dosis única con alimentos con la dosis mayor	
Formas farmacéuticas de liberación retardada que se toman con alimentos	Estudio dosis única en ayunas con la dosis mayor Estudio dosis única con alimentos con todas las dosis	
Formas farmacéuticas de liberación transdérmica Formas farmacéuticas intramusculares o subcutáneas destinada a prolongar la liberación del principio activo	Estudio dosis única con una de las dosis Estudio dosis repetidas con una de las dosis	<i>No se describe en las guías</i>
Comprimidos bucodispersables, sublinguales, y masticables	Estudio dosis única en ayunas (con o sin agua, según se indique en la ficha técnica)	Estudio dosis única en ayunas con la dosis mayor Estudio de dosis única con alimentos con la dosis mayor (excepto si el etiquetado indica tomar con estomago vacío)
Emulsiones para uso intravenosos y soluciones micelares para uso intravenoso	Estudio de bioequivalencia	<i>No se describe en las guías</i>

Tabla 78: Formas farmacéuticas para los que se requiere estudio clínico

FORMA FARMACÉUTICA	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Formulaciones liposomales para uso intravenoso	Estudios de calidad, preclínicos y clínicos de comparabilidad con el medicamento de referencia	<i>No se describe en las guías</i>
Medicamentos de aplicación y acción local	Estudios clínicos completos u otros modelos: estudios de farmacodinamia en humanos, estudios de disponibilidad local, estudios en animales, o estudios <i>in vitro</i> , validados.	(en el tracto gastrointestinal) Estudio clínicos, farmacodinámicos y/o estudios validados <i>in vitro</i>

18. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) es un aspecto clave en la demostración de bioequivalencia de medicamentos genéricos frente al medicamento de referencia, ya que permite en algunos casos, reducir los estudio in vivo a través de datos in vitro. Tanto en Europa como en Estados Unidos se acepta el BCS como sistema subrogado de un estudio de bioequivalencia in vivo entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia.

El BCS es aplicable a formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata para administración oral y acción sistémica, y formas farmacéuticas bucodispersables, cuando no se hay absorción en la cavidad oral.

El principio activo debe ser idéntico tanto en Europa como en Estados Unidos, con la excepción sólo en Europa de que en caso de diferente sal, ambas sean de Clase I. Además, en Europa se aceptan también los principio activos de Clase III (solubilidad alta y permeabilidad conocida) como susceptibles se bioexención, aunque presentan mayor riesgo en la decisión por parte de las autoridades de aceptar una bioexención, mientras que en Estados Unidos sólo se aceptan principios activos de Clase I (solubilidad y permeabilidad alta).

La disolución debe ser rápida (85% en 30 minutos) en los medicamentos con principios activos de Clase I en Europa y en Estados Unidos. Sólo en Europa, donde se acepta la BCS para principios activos de Clase III, la disolución de estos medicamentos debe ser muy rápida (85% en 15 minutos).

Los excipientes no deben ser los mismos que el medicamento de referencia aunque en Europa se recomienda que sean los mismos aquellos excipientes que afectan a la biodisponibilidad y el resto se recomienda que también sean los mismos y en similar cantidad, y en Estados Unidos se recomienda que se usen excipientes ya autorizados y en las cantidades previstas y se eviten excipientes problemáticos. Sólo en Europa donde se acepta la BCS para principios activos de Clase III, los medicamentos deben tener la misma composición cualitativa y similar composición cuantitativa.

En la **Tabla 79** se aporta una tabla comparativa de la aplicación del sistema BCS en Europa y en Estados Unidos.

En la **Tabla 80** se resumen los conceptos de alta solubilidad, alta permeabilidad y disolución rápida y muy rápida en Europa y en Estados Unidos. La mayor diferencia se observa en la permeabilidad, que en Estados Unidos es un poco más amplio. En Europa, los datos de solubilidad y permeabilidad se pueden justificar en base a bibliografía publicada.

Tabla 79: Aplicación del sistema BCS en Europa y en Estados Unidos

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Forma farmacéutica	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata para administración oral y acción sistémica ✓ Formas farmacéuticas bucodispersables, cuando no hay absorción en la cavidad oral 	
Principio activo	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Solubilidad alta y permeabilidad conocida (Clase I o Clase III) ✓ Idéntica naturaleza al del medicamento de referencia (excepción: si es diferente "sal", ambas sales son de Clase I. ✓ No es de rango terapéutico estrecho 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Solubilidad alta y permeabilidad alta (Clase I) ✓ Idéntica naturaleza al del medicamento de referencia ✓ No es de rango terapéutico estrecho
Disolución	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El medicamento genérico y de referencia son de disolución rápida (85% en 30 min) para principios activos de Clase I y disolución muy rápida (85% en 15 min) para principios activo de Clase III. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El medicamento genérico y de referencia son de disolución rápida (85% en 30 minutos).
Excipientes	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Misma composición cualitativa y cuantitativa de excipientes que afectan a la biodisponibilidad. ✓ Resto de excipientes, misma composición cualitativa y similar cuantitativa en principios activos de Clase III, y recomendable en Clase I 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilizar los actualmente autorizados por la FDA en las cantidades previstas para su función, y evitar grandes cantidades de excipientes problemáticos

Tabla 80: Conceptos de alta solubilidad, alta permeabilidad y disolución rápida y muy rápida en Europa y en Estados Unidos.

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
Alta Solubilidad	Dosis única más alta administrada como fórmula de liberación inmediata se disuelve completamente en 250 ml de 3 soluciones tampon dentro del rango de pH 1 – 6.8 (preferible 1,2; 4,5 y 6,8) y en el pKa si está dentro de este rango.	Dosis única más alta administrada como fórmula de liberación inmediata es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en el rango de pH 1-7,5 (número suficiente de pH, ej pKa)
Alta Permeabilidad	Absorción en humanos >85% (basada en balance de masa o datos de biodisponibilidad absoluta) Son aceptables datos bibliográficos	Absorción en humanos >90% (basada en balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa)
Disolución muy rápida	>85% en 15 min. en el rango de pH 1 – 6.8 (pH 1,2; 4,5 y 6,8).	---
Disolución rápida	85% en 30 min. en el rango de pH 1 – 6.8 (pH 1,2; 4,5 y 6,8).	85% en 30 min. en los pH 1,2; 4,5 y 6,8).

19. Los **métodos bioanalíticos** utilizados en los estudios de bioequivalencia para medir la concentración del analito en la matriz biológica deben demostrar en ambas regiones, ser exactos, precisos, selectivos, sensibles, reproducibles y estables.

El expediente de registro debe incluir en su Módulo 5, apartado 5.3.1.4, la descripción del método bioanalítico y los datos de validación para el análisis de las muestras del estudio de bioequivalencia.

El **informe de la validación del método bioanalítico** debe incluir la descripción detallada del método analítico y todos los detalles de la validación del mismo: exactitud, precisión, recuperación, selectividad, estabilidad, límite de cuantificación, curva de calibración, estándares, interferencias, cromatogramas, desviaciones. Después de la validación completa del método analítico, se puede proceder al análisis de las muestras del estudio de bioequivalencia.

El **informe del método bioanalítico** debe incluir una descripción detallada del análisis de las muestras del estudio y una referencia a la validación del método: estándares, identificación de las muestras, desviaciones, cromatogramas, reanálisis, y análisis de las muestras del estudio.

Tanto en Europa como en Estados Unidos se deben incluir los cromatogramas de las series de un 20% de los participantes del estudio. El reanálisis de las muestras del estudio (*incurred samples*) en diferentes días debe ser realizados y considerado como parte de la validación del método bioanalítico (los criterios de aceptación son similares aunque no idénticos en ambas regiones).

7 AGENCIAS REGULADORAS EN LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Las agencias reguladoras son las responsables de la evaluación de las solicitudes de los medicamentos genéricos y en base a dicha evaluación toman la decisión de conceder la autorización de comercialización.

El objetivo de este capítulo es estudiar la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) como punto de encuentro de las agencias reguladoras y compañías farmacéuticas con objeto de unificar criterios y crear un marco normativo armonizado que resuelva las diferencias existentes a nivel internacional. A continuación, se estudian los organismos oficiales que tiene competencia en materia de evaluación de medicamentos genéricos: en Europa, la Agencia Europea del medicamentos (EMA) y las agencias nacionales de cada Estado miembro y en Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) para determinar las similitudes y diferencias en sus estructuras y su función en la evaluación de los medicamentos genéricos. Por último, se estudian también las asociaciones de la industria farmacéutica de medicamentos genéricos en ambas regiones.

7.1. Los organismos reguladores a nivel internacional

7.1.1. La Conferencia Internacional de Armonización (ICH)²

La Conferencia Internacional de Armonización de requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH del inglés "*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*") nacida en Bruselas en 1990 es actualmente un organismo muy importante en la globalización del registro de medicamentos a nivel internacional.

La ICH trabaja en la elaboración de recomendaciones técnicas para el registro de medicamentos para poner solución a los desacuerdos aún existentes en los requerimientos exigidos en Europa, Estados Unidos y Japón y así optimizar recursos y eliminar retrasos en el lanzamiento de medicamentos nuevos en estas regiones.

La ICH consiste en un proyecto conjunto de las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica de Europa, Estados Unidos y Japón.

Por parte de las **autoridades reguladoras** participan:

- ✓ En Europa, la "*European Commission*" participa en representación de todos los Estados Miembros que integran la Unión Europea.
- ✓ En Japón, el "*Ministry of Health, Labor and Welfare*" (MHLW) junto al "*National Institute of Health Sciences*" (NIHS) que es un miembro afiliado al MHLW son los organismos que participan directamente con la ICH.
- ✓ En Estados Unidos, la "*Food and Drug Administration*" (FDA) se organiza en distintos centros responsables de los medicamentos que se regulan, y en concreto en la ICH participa el "*Center for Drug Evaluation and Research*" (CDER) y el "*Center for Biologics Evaluation and Research*" (CBER).

Por parte de la **industria farmacéutica** participan:

- ✓ En Europa, la "*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*" (EFPIA) participa en representación de asociaciones nacionales europeas de la industria farmacéutica y compañías farmacéuticas dedicadas a la investigación, el desarrollo y la fabricación de medicamentos de uso humano.
- ✓ En Japón, la "*Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*" (JPMA) participa en representación de las compañías farmacéuticas japonesas dedicadas a la investigación de medicamentos.
- ✓ En Estados Unidos, la "*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*" (PhRMA) participa en representación de la industria investigadora americana.

Las razones que hacen asociar la ICH con el término "internacionalización" son, por un lado que en la ICH participan las regiones dónde se desarrollan la mayoría de nuevos medicamentos. Pero más importante que esta primera razón, es el hecho de que pese a ser una iniciativa regional (Unión Europea, Estados Unidos y Japón) ya nació desde el primer momento con ambiciones de dominio global. Además de la participación directa de estas regiones, cabe destacar la presencia de observadores que actúan de unión entre la ICH y los países o regiones de una área no-ICH. Entre estos observadores está la **World Health Organization (WHO)**, la **European Free Trade Association (EFTA)** actualmente representada por la agencia de Suiza (Swissmedic – "*Swiss Agency for Therapeutic Products*") y **Canadá**. Además, la **International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA)** que es una asociación no gubernamental que representa la industria y asociaciones de países desarrollados y en vías de desarrollo no ICH.

Las directrices de la ICH además de considerarse un estándar de obligado cumplimiento por la industria farmacéutica de todos los países de las regiones ICH, otros muchos países fuera de la región ICH están también exigiendo las directrices de la ICH en el registro de los medicamentos de uso humano.

Estos participantes se organizan en la estructura de la ICH constituida por:

- ✓ un Comité directivo (*ICH Steering Committee*)
- ✓ unos Coordinadores (*ICH Coordinators*)
- ✓ un Secretariado (*ICH Secretariat*)
- ✓ unos Grupos de trabajo formados por expertos (*Expert Working Groups*)

El **Comité directivo** está formado por un total de doce miembros (dos miembros de cada uno de los 6 grupos que participan). Sus principales funciones son las de determinar la política y los procedimientos de la ICH, seleccionar los temas de armonización y monitorizar el seguimiento de las iniciativas ICH. El Comité Directivo se reúne como mínimo dos veces al año. Los observadores también están presentes en las reuniones del Comité directivo aunque no tienen derecho a voto.

Los **coordinadores** los forman un miembro de cada uno de los 6 grupos ICH. La función del coordinador es la de asegurar que los documentos son distribuidos de forma correcta y a las personas adecuadas, mediante el contacto directo con el secretariado.

El **secretariado** es responsable de la preparación de las reuniones del Comité Directivo y su documentación, la coordinación de las reuniones de los grupos de trabajo y la preparación de la documentación técnica de las conferencias y la relación con los conferenciantes.

Para cada tema de armonización seleccionado, el Comité Directivo designa un Grupo de trabajo (**Expert Working Group** – EWG) para revisar las diferencias existentes entre Europa, Estados Unidos y Japón y alcanzar un consenso científico. Los grupos de trabajo están representados por los 6 grupos (UE, EFPIA, MHW, JPMA, FDA y PhRMA) y se reúnen la misma semana que el Comité Directivo para informarle sobre los progresos y objetivos alcanzados. Los observadores de la ICH están invitados a participar en los grupos de trabajo y entre estos observadores cabe destacar la presencia de representantes de la industria de los medicamentos genéricos.

7.1.2. Función de la ICH en la evaluación de medicamentos

La función de la ICH en la elaboración de recomendaciones o guías técnicas comunes de calidad, seguridad y eficacia para la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras de Europa, Estados Unidos y Japón consigue un doble beneficio:

- ✓ identificar y evitar la necesidad de duplicar estudios científicos y técnicos para satisfacer los requerimientos regulatorios de las diferentes regiones. De esta manera se obtiene un uso más eficaz de los recursos en el proceso de investigación y desarrollo de un nuevo medicamento.
- ✓ Conseguir un acceso más rápido de los pacientes a los nuevos medicamentos.

Además, la ICH trata de potenciar la globalización de sus iniciativas y extenderlas a otras regiones no integradas en la estructura de la ICH. Actualmente, ya se hace evidente el interés a nivel mundial de las recomendaciones o guías técnicas de la ICH y su utilización por parte de estas otras regiones no ICH. Por tanto, el futuro de la ICH pasa por extender sus estándares técnicos y así incrementar la uniformidad de los requerimientos para el desarrollo de nuevos medicamentos a nivel mundial.

Desde su creación, se han obtenido logros significativos en la armonización de los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia del registro de medicamentos en las tres regiones de la ICH a través de la publicación de más de 90 guías que aplican al registro de los medicamentos genéricos (ver Capítulo 1).

7.2. Las agencias evaluadores de medicamentos en Europa

El sistema de evaluación y registro de medicamentos en Europa se basa en la cooperación entre todas las **autoridades nacionales de los distintos Estados Miembros** que forman la Unión Europea y la **Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)**. La EMA actúa como punto central del sistema, coordinando los recursos científicos de las diferentes autoridades nacionales y cuenta con la participación en las tareas de evaluación de expertos y científicos externos. Este sistema europeo de registro de medicamentos incluye los siguientes procedimientos:

- ✓ un procedimiento estrictamente europeo llamado **Procedimiento Centralizado** en el que la EMA evalúa el expediente y emite una opinión. En base a esta opinión, la Comisión Europea toma la Decisión de conceder la autorización sanitaria de comercialización del mismo que es válida en todos los Estados miembros que forman la Unión Europea sin que las autoridades sanitarias nacionales deban intervenir en la decisión. En materia de medicamentos genéricos, este procedimiento solo es válido y de forma opcional para los medicamentos genéricos de medicamentos de referencia que hayan sido autorizados por el procedimiento centralizado, y para medicamentos genéricos en los casos en que el solicitante demuestre que el medicamento es de mucho interés para los pacientes a nivel comunitario.
- ✓ dos procedimientos de ámbito europeo denominados **Procedimiento de Reconocimiento Mutuo** y **Procedimiento Descentralizado**, en los que las agencias nacionales de los Estados Miembros son las que evalúan el expediente y toman la decisión de conceder la autorización.
- ✓ un **Procedimiento Nacional** en el que una agencia nacional de un Estado Miembro evalúa el expediente y toma la decisión de conceder la autorización.

A continuación se procede al estudio de estos organismos reguladores concretamente en el ámbito de la evaluación de los medicamentos genéricos de uso humano en Europa:

- ✓ **La Agencia Europea del medicamento (EMA)**
- ✓ **Las Agencia sanitarias nacionales de los diferentes Estados miembros**

En particular, se estudia si las agencias reguladoras tienen **estructuras especializadas** para la evaluación de los medicamentos genéricos, si hay alguna **información** concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en los respectivos Estados miembros y si se dispone de una **base de datos** para buscar información de los medicamentos genéricos autorizados. Dicho estudio se realiza a través de la información disponible en sus páginas web.

Se estudia también el Grupo de Coordinación.

7.2.1. UNIÓN EUROPEA

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

La EMA (*"European Medicines Agency"*) es un organismo de la Unión Europea situado en Londres responsable de la evaluación científica de los medicamentos desarrollados por las compañías farmacéuticas para su comercialización en la Unión Europea. El Reglamento 726/2004/CEE¹⁸⁴ regula la estructura y funciones de la EMA que es concebida como el organismo principal de la coordinación de todo el sistema de registro de medicamentos europeo.

Su función es la protección y promoción de la salud pública en la Unión Europea a través de la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario.

Estructura

La EMA es un organismo descentralizado que utiliza los recursos científicos de las agencias nacionales de los Estados Miembros pudiendo disponer así de una red muy amplia de expertos científicos para realizar una evaluación de alta calidad de los medicamentos, ofrecer asesoramiento sobre investigación y desarrollo, y proporcionar información útil a los usuarios y profesionales de los servicios sanitarios. La EMA desarrolla sus funciones a través de una estructura formada básicamente por el director ejecutivo, la dirección, las cinco unidades funcionales y los Comités científicos.

De entre las diferentes áreas que integran la EMA, la **Unidad de Desarrollo y evaluación de nuevos medicamentos** es responsable de todas las actividades relacionadas con los medicamentos de uso humano, desde las etapas de desarrollo a través de funciones de asesoramiento científico hasta las de gestión del ciclo de vida de los medicamentos tanto su autorización como su mantenimiento. Esta unidad es la que ejerce las funciones de **secretariado** prestando asistencia técnica y coordinando los trabajos de algunos de los **Comités científicos**. Esta unidad se organiza por sub-unidades terapéuticas.

La mayor parte de la trabajo de evaluación científica de los medicamentos por parte de la EMA es llevada a cabo por los **Comités científicos**. Los comités científicos están formados por miembros de los Estados miembros, representantes de los pacientes y de las organizaciones de profesionales en el área de la salud. La EMA cuenta con siete comités científicos encargados de la evaluación científica de los medicamentos. En materia de registro de medicamentos de uso humano el **Comité de medicamento de uso humano** (CHMP *"Committee for Medicinal Products for Human Use"*) es el encargado de la preparación del dictamen de la EMA sobre todas las cuestiones relativas a la evaluación de medicamentos de uso humano.

Todos los miembros de la EMA así como los comités científicos firman declaraciones anuales de intereses detallando su relación profesional y financiera con la industria farmacéutica.

El **Comité de medicamentos de uso humano (CHMP)** está formado por:

- ✓ Un presidente
- ✓ Dos representantes de cada Estado Miembro de la Unión Europea elegidos por tres años en función de su experiencia en evaluación de medicamentos de uso humano
- ✓ Dos representantes de Islandia y Noruega elegidos por tres años
- ✓ Hasta 5 miembros opcionales que apoyan al comité escogidos entre los expertos denominados por los Estados miembros y la EMA, en caso necesario, para proporcionar experiencia adicional en una área científica determinada.

Los comités están apoyados por los **Grupos de trabajo**, formados por miembros cualificados con experiencia probada en la evaluación de medicamentos, que han sido propuestos por los distintos Estados Miembros para poder participar en uno de los grupos y forman una red amplia de expertos científicos (estos expertos forman parte de la "*List of European Experts*").

En conclusión, en relación a su estructura no tienen ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Funciones:

En relación a la función de evaluación de medicamentos, la EMA es responsable de la evaluación científica de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano que siguen el Procedimiento de Registro Centralizado. Por tanto, la EMA no evalúa todos los medicamentos de la Unión Europea, sólo aquellos que utilizan el procedimiento centralizado. No obstante, los demás medicamento son autorizados y comercializados en los Estados miembros de acuerdo a autorizaciones obtenidas a nivel nacional o bien en varios Estados Miembros a través de los procedimientos de registro descentralizado y de reconocimiento mutuo. La EMA sólo interviene en la evaluación de los medicamentos de estos otros procedimientos en casos de desacuerdo entre Estados Miembros. Cabe destacar que la EMA no tiene competencia en la evaluación de precios ni financiación aún en el caso de los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado. Estas funciones son competencia a nivel nacional en cada Estado Miembro.

La EMA publica información sobre todos los medicamentos que evalúa a través de la publicación de los informes de evaluación ("*European Public Assessment Report*" - *EPAR*). El EPAR es un conjunto de documentos que explica la conclusión científica a la que llegan los Comités de la EMA al final del proceso de evaluación. La EMA proporciona asistencia técnica para el mantenimiento de una **base de datos** de medicamentos pública dónde se encuentra el detalle de todos los medicamentos que autoriza junto a su EPAR.

Finalmente, la EMA proporciona una contribución técnica y científica en los pasos para mejorar la cooperación entre sus Estados Miembros, las organizaciones internacionales y terceros países en aspectos científicos y técnicos relacionados con la evaluación de medicamentos, incluyendo su contribución a los trabajos de la Ph. Eur. y la ICH.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos y Base de datos:

En su página web¹⁸⁵ hay un apartado dedicado a los medicamentos genéricos. En este apartado se definen los medicamentos genéricos desde el punto de vista científico y desde el punto de vista legal (es decir, el periodo de protección de exclusividad desde la autorización del medicamento de referencia) y se establece el papel de la EMA en la evaluación de los medicamentos genéricos presentados por el procedimiento centralizado.

Además, hay un enlace a la Base de datos dónde localizar cualquier medicamento autorizado por la EMA y su EPAR: cabe destacar que en la búsqueda de medicamentos autorizados, hay la opción de seleccionar **sólo** aquellos que son "**medicamentos genéricos**" a través de la búsqueda "*Browse by type*". Es decir, a través de la base de datos de la EMA es posible buscar el EPAR de cualquier medicamento genérico autorizado por la EMA y además hacer búsquedas selectivas según el estatus de la autorización. Es importante destacar que en la pantalla con los detalles de la autorización de los medicamentos, para los medicamentos genéricos se incluye una breve definición del concepto general de medicamento genérico.

En esta misma sección hay un documento de preguntas y respuestas sobre los medicamentos genéricos (EMA/393905/2006 Rev. 2)¹⁸⁶ de fácil comprensión para profesionales de la salud dónde se aclaran los aspectos esenciales del concepto, desarrollo, fabricación, evaluación y control de la seguridad de los medicamentos genéricos.

Por último, el documento de preguntas y respuestas "*Regulatory questions and answers on generic and hybrid application*"¹⁸⁷ en el que la EMA proporciona su posición sobre aspectos relacionados con el registro de medicamentos genéricos y híbridos es un documento muy completo para la industria farmacéutica. Se resumen algunos de los aspectos destacados:

- ✓ Se define el medicamento genérico y se clarifica que el **nombre del medicamento**, su **aspecto** (color o forma) y su **presentación** pueden variar respecto a los del medicamento de referencia.
- ✓ La EMA aclara que el medicamento genérico y el de referencia pueden contener **componentes inactivos, o excipientes diferentes**, y pueden utilizar una naturaleza diferente del principio activo.
- ✓ Se destaca la **posible ampliación del periodo de patente** del medicamento innovador por motivo de nuevas indicaciones (patente de uso).
- ✓ Se definen además los **medicamentos híbridos** como medicamentos genéricos basados en un medicamento de referencia pero que se presentan en una dosis distinta, con una vía de administración diferente, o con una indicación ligeramente diferente. Su autorización se basa parte en los resultados de las pruebas y los ensayos clínicos del medicamento de referencia y parte en sus nuevos datos.
- ✓ No es necesario **evaluar la bioequivalencia** en el caso de los medicamentos genéricos administrados directamente al torrente circulatorio, como los aplicados directamente en una vena mediante inyección o perfusión (goteo).

- ✓ Una vez autorizado el medicamento genérico, aparece la misma información en la **información del producto** (resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto) del medicamento genérico que en la del de referencia. Las únicas diferencias son las relativas a los excipientes y las indicaciones patentadas. Si por la presencia de determinado excipiente es necesario incluir precauciones, se describirán tanto en la etiqueta como en el prospecto del medicamento genérico. Si el medicamento de referencia se beneficia de la protección de una patente para determinadas indicaciones, estas no podrán aparecer en la información del producto del medicamento genérico.
- ✓ La EMA **no tiene competencia en materia de precios, reembolso ni patentes**. La EMA no es responsable de las patentes de los medicamentos: los temas relacionados con la ley de patentes son responsabilidad de la Oficina Europea de Patentes.
- ✓ No todos los medicamentos son autorizados por la EMA, sino que hay dos vías de obtención de una autorización: a través de la EMA o a través de las agencias nacionales de cada Estados Miembros de la Unión Europea. Define los medicamentos que puede ser registros por el Procedimiento Centralizado.

7.2.2. Las Agencia sanitarias nacionales de los diferentes Estados miembros

En la **Tabla 81** se indica la denominación de cada una de las agencias nacionales de cada Estados miembros que integran la Unión Europea. Islandia, Liechtenstein y Noruega son países del Espacio Económico Europeo tienen con acuerdo con los Estados Miembros de la Unión Europea y por tanto son parte de los procedimientos de la Unión Europea.

Tabla 81: Agencias nacionales de evaluación de medicamentos en la Unión Europea

ESTADO MIEMBRO	Agencia de Evaluación de Medicamentos
ALEMANIA	7.2.2.1. Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) <i>http://www.bfarm.de/cln_103/EN/Home/home_node.html</i>
AUSTRIA	7.2.2.2. Austrian Medicines and Medical Devices Agency <i>http://www.ages.at/ages/en/ages-austrian-agency-for-health-and-food-safety/</i>
BÉLGICA	7.2.2.3. Federal Agency for Medicines and Health Products <i>http://www.fagg-afmps.be/en/</i>
BULGARIA	7.2.2.4. Bulgarian Drug Agency <i>http://www.bda.bg/index.php?lang=en</i>
CHIPRE	7.2.2.5. Ministry of Health <i>www.moa.gov.cy/vs</i>
CROACIA	7.2.2.6. Agency for medicinal products and medical devices of croacia (HALMED) <i>http://www.almp.hr/?ln=en</i>
DINAMARCA	7.2.2.7. Lægemiddelstyrelsen, Danish Medicines Agency <i>http://laegemiddelstyrelsen.dk/</i>
ESLOVENIA	7.2.2.8. Ministry of Health <i>http://www.jazmp.si/</i>
ESPAÑA	7.2.2.9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <i>http://www.aemps.gob.es/</i>

Tabla 81: Agencias nacionales de evaluación de medicamentos en la Unión Europea (cont.)

ESTADO MIEMBRO	Agencia de Evaluación de Medicamentos
ESTONIA	7.2.2.10. Ravimiamet, State Agency of Medicines http://www.ravimiamet.ee/index.aw?set_lang_id=2
FINLANDIA	7.2.2.11. Finnish Medicines Agency (FIMEA) http://www.fimea.fi/frontpage
FRANCIA	7.2.2.12. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) http://www.afssaps.fr/
GRECIA	7.2.2.13. National Organization for Medicines http://www.eof.gr/web/guest;jsessionid=bed5f1554602f0f5ba98d48057d8
HOLANDA	7.2.2.14. Medicines Evaluation Board (MEB) http://www.cbg-meb.nl/cbg/en/default.htm
HUNGRÍA	7.2.2.15. National Institute of Pharmacy http://www.ogyi.hu/main_page/
IRLANDA	7.2.2.16. Irish Medicines Board http://www.imb.ie/
ITALIA	7.2.2.17. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) http://www.agenziafarmaco.it/it
LETONIA	7.2.2.18. State Agency of Medicines of Latvia http://www.zva.gov.lv/
LITUANIA	7.2.2.19. State Medicines Control Agency of Lithuania http://www.vvkt.lt/
LUXEMBURGO	7.2.2.20. Ministère de la Santé. Division de la Pharmacie et des Médicaments http://www.ms.public.lu/fr/
MALTA	7.2.2.21. Medicines Authority http://www.medicinesauthority.gov.mt/
POLONIA	7.2.2.22. National Medicines Institute (Narodowy Instytut Leków) http://www.urpl.eu/
PORTUGAL	7.2.2.23. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saude I.P. (INFARMED) http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED
REINO UNIDO	7.2.2.24. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) http://www.mhra.gov.uk/index.htm
REPÚBLICA CHECA	7.2.2.25. State Institut for Drug Control http://www.sukl.cz/
REPÚBLICA ESLOVACA	7.2.2.26. State Institute for Drug Control (SIDC) http://www.sukl.sk/sk
RUMANÍA	7.2.2.27. National Medicines Agency http://www.anm.ro/anmdm/
SUECIA	7.2.2.28. Läkemedelsverket, Medical Products Agency http://www.lakemedelsverket.se/english/
ISLANDIA	7.2.2.29. Lyfjastofnun, Icelandic Medicines Agency (IMA) http://www.imca.is/
LIECHTENSTEIN	7.2.2.30. Liechtensteinische Landesverwaltung http://www.llv.li/
NORUEGA	7.2.2.31. Norwegian Medicines Agency (NoMA) http://www.legemiddelverket.no

7.2.2.1. ALEMANIA

Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)



La "*Federal Institute for Drugs and Medical Devices*" (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Alemania.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, la BfARM dispone de Divisiones estructuradas en función del grupo terapéutico al que pertenece el medicamento que se va a evaluar. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información sobre medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Alemania.

Base de datos:

En la página web no hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados por la BfArM.

7.2.2.2. AUSTRIA

Austrian Medicines and Medical Devices Agency



El "*Federal Office for the Safety in Health Care*" (BASG) / AGES es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Austria.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay la división "*Marketing authorisation of medicinal products & lifecycle management*" que se estructura por actividades (registros nacionales, registros europeos, evaluación de la calidad, evaluación de la eficacia). Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información sobre medicamentos genéricos:

Hay un apartado en la web dedicado al uso de un medicamento autorizado en Austria como medicamento de referencia europeo y hace mención a una sentencia del tribunal de justicia de la Unión Europea (caso C-527/07 de de 18 de junio de 2009) por el cual un medicamento autorizado nacionalmente (Nivalin) no podía ser medicamento de referencia para un medicamento genérico ya que no había sido autorizado de acuerdo a la normativa comunitaria. Esta sentencia supuso tener que renovar las autorizaciones nacionales de acuerdo a la normativa europea.

Austria se unió a la Unión Europea el 1 de julio de 1995, pero los requisitos con respecto a la calidad, seguridad y eficacia establecidos por la Directiva 65/65 se empezaron a aplicar con la normativa nacional *Medicinal Product Act* (1983). Por tanto, en principio, las autoridades no consideraban que se tuvieran que reconsiderar los expedientes de registro autorizados por vía nacional en el momento del Acceso. Todos los medicamentos autorizados antes del Acceso se revalidaron para cumplir con normativa europea hasta el 30 de junio de 2012. En el caso de presentar el expediente de registro de un medicamento genérico tomando como medicamento de referencia un medicamento autorizado por vía nacional en Austria, se recomienda contactar por mail con la AGES para ver las posibilidades de la solicitud.

Base de datos:

En la web no hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados por la AGES.

7.2.2.3. BÉLGICA

Federal Agency for Medicines and Health Products



La "*Federal Agency for Medicines and Health Products*" (FAMHP) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Bélgica.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay una División para la autorización de medicamentos de uso humano. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Bélgica.

En su página principal de la web destaca orientado al público la pregunta "*qué es un medicamento genérico ?*", y hay un apartado de información para el público destinada a describir que son los medicamentos genéricos.

Base de datos:

En la web no hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Bélgica.

7.2.2.4. BULGARIA

Bulgarian Drug Agency



La "*Bulgarian Drug Agency*" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Bulgaria.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay un departamento para la autorización de medicamentos de uso humano, que se estructura por actividades (validación y registros europeos; y evaluación de calidad, preclínica y clínica). Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Bulgaria.

Base de datos:

En la web no hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Bulgaria.

7.2.2.5. CHIPRE

Ministry of Health



El "*Pharmaceutical Service*" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Chipre.

Estructura:

La información sobre la estructura del "*Pharmaceutical Service*" se encuentra disponible sólo en el idioma nacional. Por tanto no ha sido posible su estudio.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Chipre.

Base de datos:

En la web no hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Chipre.

7.2.2.6. CROACIA

Agency for medicinal products and medical devices of Croatia (HALMED)



El "*Agency for medicinal products and medical devices of Croatia*" (*HALMED*) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Croacia.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay la unidad de "*Medicines Authorisation Division*" para la autorización de medicamentos de uso humano. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web hay un apartado "*Generic medicinal products and interchangeability*" con preguntas y respuestas con conceptos básicos sobre los genéricos y su intercambiabilidad destinados a los pacientes y los profesionales.

Base de datos:

En la página web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Croacia pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.7. DINAMARCA

Lægemiddelstyrelsen, Danish Medicines Agency



La "*Danish Medicines Agency*" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Dinamarca.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay una división "*Medicines Regulation and Marketing authorisations*" que se estructura por actividades (unidad de validación, unidad de registros, unidad de precios y unidad de legislación) Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la página web hay un apartado de "*Substitution*" dónde se explica el concepto de medicamento genérico desde el punto de vista de la sustitución en la farmacia. Además también explica a qué se atribuye la diferencia de precios con los medicamentos no genéricos y que ello no repercute en la calidad ni eficacia del medicamento. Hay un *link* (sólo en idioma local) donde consultar qué medicamentos pueden reemplazar a los medicamentos prescritos por el médico.

Hay otro apartado con preguntas y respuestas con conceptos básicos sobre los genéricos y su intercambiabilidad destinados a los pacientes y los profesionales.

Base de datos:

En la web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Dinamarca pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.8. ESLOVENIA

Agency for Medicinal Products and Medical Devices



La "Agency for Medicinal Products and Medical Devices" (*jazmp*) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Eslovenia.

Estructura:

La información en la web se encuentra disponible sólo en el idioma nacional. Por tanto no ha sido posible su estudio.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

La información en la web de se encuentra disponible sólo en el idioma nacional. Por tanto no ha sido posible su estudio.

Base de datos:

La información en la web de se encuentra disponible sólo en el idioma nacional. Por tanto no ha sido posible su estudio.

7.2.2.9. ESPAÑA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)



La Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en España.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay un departamento "*Departamento de medicamentos de uso humano*" que se estructura por actividades (División de Gestión de Procedimientos, División de Química y Tecnología Farmacéutica, División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, División de Productos Biológicos y Biotecnológica y División de Farmacología y Evaluación Clínica). Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En "*Notas informativas*", hay un documento sobre la "*Posición de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios respecto a las garantías de los medicamentos genéricos*" (Ref. Carta de la Directora de la AEMPS enviada al presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Orense el 17/07/2012) de agosto de 2012 en la que a partir de que los medios de comunicación habían recogido informaciones surgidas de una carta enviada por el presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Orense a las autoridades sanitarias y representantes de la industria farmacéutica sobre problemas para dispensar medicamentos genéricos, se cuestionaban las garantías de determinados medicamentos genéricos autorizados por la AEMPS.

De esta nota se resume el contenido del punto 1 sobre *Garantías con respecto a los medicamentos autorizados por la Agencia*: Cuando un medicamento se presenta para obtener una autorización, el expediente de registro es evaluado por la AEMPS. En el caso de los genéricos, los estudios de bioequivalencia son evaluados por la Unidad de Farmacocinética de la AEMPS que es un referente tanto en la Unión Europea, como a nivel mundial. Si esta Unidad de Farmacocinética tiene la más mínima duda acerca de dichos estudios, éstos son inspeccionados en el lugar donde se hayan realizado, ya que legalmente no tienen por qué realizarse en España ni en la Unión Europea. En conclusión, cuando cualquier medicamento es autorizado, la AEMPS garantiza que cumplen todos los requerimientos exigibles de calidad, seguridad, eficacia, y correcta información. No hay ningún medicamento autorizado por la AEMPS que no cumpla los estándares requeridos para estar en el mercado. Cualquier ciudadano que entra en la base de datos del Centro de Información de Medicamentos Autorizados (CIMA) y encuentra un medicamento autorizado, puede estar seguro de que ese medicamento cumple con todas las garantías porque la AEMPS ha evaluado el cumplimiento de los requisitos aplicables de calidad, seguridad y eficacia.

En la web también hay un listado de medicamentos que **no son sustituibles**.

Base de datos:

En la página web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en España pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.10. ESTONIA

State Agency of Medicines (Ravimiamet)



La "State Agency of Medicines" (SAM) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Estonia.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay un departamento "*Department of Marketing authorisations*" que se estructura por actividades (oficina de evaluación calidad y oficina de evaluación clínica). Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en la Estonia.

Base de datos:

En la web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Estonia pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.11. FINLANDIA

Finnish Medicines Agency (FIMEA)



La "Finnish Medicines Agency" (FIMEA) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Finlandia.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay un departamento "*Assesment of medicinal products*" que se estructura por actividades (Evaluación de medicamentos 1, Evaluación de medicamentos 2, Regulación de medicamentos veterinarios, Estudios clínicos y Farmacovigilancia). Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En el 2005, FIMEA publicó una nota sobre "*New functional measures and guidance for generic applications in Finland*". Durante los años 2003 y 2004, FIMEA autorizó por vía nacional unos 500 expediente de registro. En el 2004, el número de Procedimientos por Reconocimiento Mutuo (MRP) con Finlandia como Estado Miembro de Referencia incremento a 150 procedimientos (30% de todos los MRP en la Unión Europea). Debido al elevado número de expedientes de registro de medicamentos genéricos, en el 2005, tenían más de 800 expedientes de para evaluar. Además, un número considerable de solicitudes se presentaban vía nacional para después seguir un MRP sin intención de comercializar el medicamento en Finlandia. Esto supuso una elevada preocupación para FIMEA que le obligó a fijar unas medidas para los medicamentos genéricos con destino a otros mercados. Según FIMEA, las compañías deben presentar sus solicitudes de su medicamento genérico en Estados Miembros dónde tengan intención de comercializar. Las medidas adoptadas por FIMEA fueron:

- ✓ Solicitar a las compañías farmacéuticas, la presentación de una lista de procedimientos planificados para el 2005 (nacionales, MRP o Descentralizados) con los países y las fechas previstas de presentación. Cuando FIMEA tuviera que ser Estado Miembro de Referencia, el solicitante debía contactar previamente al procedimiento con la agencia para establecer una planificación con el fin de poder preparar los recursos de evaluación de la agencia.
- ✓ Además, las compañías debían considerar la aplicación de la "*Sunset clause*", en vigor desde el 30 de octubre de 2005: FIMEA advertía que las autorizaciones podían perder la validez si no se comercializaba el medicamento por un periodo de 3 años.
- ✓ Finalmente, se alertaba a las compañías de la importancia de presentar los expedientes de registro con la documentación completa y correcta.

Además, FIMEA publica una lista de medicamentos intercambiables en base a los siguientes criterios:

- ✓ Medicamentos que contienen el mismo principio activo y en la misma cantidad.
- ✓ Tienen la misma forma farmacéutica, aunque cápsulas y comprimidos son sustituibles entre sí.
- ✓ Han demostrado ser biológicamente equivalentes.
- ✓ Pertenecen al mismo grupo ATC en el que la sustitución se puede realizar de forma segura.

Los medicamentos que se pueden sustituir son comprimidos, comprimidos solubles, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguales, cápsulas, comprimidos gastro-resistentes, cápsulas gastro-resistentes, comprimidos de liberación modificada, polvos, gránulos, líquidos orales, gotas oftálmicas, gotas nasales y gotas óticas, ungüentos, aerosoles nasales, soluciones de nebulización, chicles, supositorios. Por el contrario, los comprimidos masticables, comprimidos efervescentes y los comprimidos bucales no se pueden sustituir por comprimidos o cápsulas normales mientras que los comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos dispersables, comprimidos solubles, comprimidos orodispersables, cápsulas, cápsulas duras, cápsulas blandas y liofilizados orales se pueden mutuamente sustituir.

Además, diferencias en el tamaño del envase o tipo, en la apertura del envase o en el aspecto, o en la forma, tamaño o color de los comprimidos no tienen influencia en la sustitución a no ser que estas características puedan afectar al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, caso en el que médicos podrían prohibir la sustitución.

La lista de medicamentos sustituibles no incluye los medicamentos de uso hospitalario, los medicamentos administrados por vía parenteral o inhalados (excepto las soluciones nebulizadoras) y los medicamentos pertenecientes a grupos terapéuticos en los que por motivos farmacológicos o clínicos, la sustitución no es adecuada.

Por último, las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos sustituibles pueden diferir ligeramente unos de otros debido a que han sido autorizados a través de procedimientos europeos o nacionales y los europeos suelen tener indicaciones más restrictivas y más contraindicaciones y advertencias.

Base de datos:

En la web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Finlandia pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.12. FRANCIA

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)



La "Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé" (ansm) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Francia.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay un Director general adjunto del que dependen unas direcciones por productos "*Directions Produits*" que se estructuran por grupo terapéutico para la evaluación de los expediente de registro y unas direcciones de gestión que trabajan interactuando con las direcciones por productos en la gestión de los expediente de registro. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web hay un apartado de medicamentos genéricos (*Répertoire des médicaments génériques*) con un informe muy completo de diciembre de 2012 publicado por la ANSM sobre los medicamentos genéricos en Francia, destinado sobre todo a los médicos prescriptores y los pacientes para resolver las cuestiones principales. Este informe consta de:

- ✓ Introducción sobre la política de apoyo al medicamento genéricos en Francia
- ✓ Cifras de mercado de los medicamentos genéricos en Francia
- ✓ La definición y regulación de los medicamentos genéricos: patentes y protección de datos, obtención de una autorización de comercialización
- ✓ Las condiciones de prescripción de los medicamentos genéricos
- ✓ El repertorio de grupos genéricos y las condiciones de sustitución
- ✓ Contenido del expediente de registro de un medicamento genérico: la calidad y la demostración de la bioequivalencia
- ✓ Las obligaciones de los fabricantes (por ejemplo, en materia de farmacovigilancia)
- ✓ Inspecciones
- ✓ Conclusiones del informe

Además de este informe, también hay un documento de preguntas y respuestas destinado a explicar el concepto de medicamento genérico, y las similitudes y diferencias con el medicamento de referencia.

Base de datos:

En la página web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Francia pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.13. GRECIA

National Organization for Medicines



La "*National Organization for Medicines*" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Grecia.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en divisiones, la "*Product assessment división*" es la que se encarga de la evaluación de los medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Grecia.

Base de datos:

En la web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Grecia pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.14. HOLANDA

Medicines Evaluation Board (MEB)



La "*Medicines Evaluation Board*" (MEB) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Holanda.

Estructura:

En su estructura hay varias divisiones de evaluación entre las que cabe destacar una división para los aspectos de calidad del medicamento, una división de farmacología, toxicología y tecnología y cuatro divisiones para clínica por grupo terapéutico. No hay ninguna unidad de evaluación específica para medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web hay un apartado destinado específicamente a los medicamentos genéricos "*Medicinal product-Generic medicines*". Los temas que se tratan son los siguientes:

- ✓ El concepto de medicamento genérico para el paciente
- ✓ La evaluación de los medicamentos genéricos a través de los estudios de bioequivalencia y su autorización
- ✓ La monitorización de la seguridad de los medicamentos genéricos y su farmacovigilancia
- ✓ Las patentes de uso y la influencia de una patente de uso sobre los medicamentos genéricos

De entre estos temas, cabe destacar el tema de las patentes de uso y su repercusión en los prospectos de los medicamentos genéricos que se comercializan en Holanda: las patentes de uso protegen determinadas indicaciones o formas farmacéuticas del medicamento innovador y esto implica que algunos prospectos de medicamentos que se comercializan, no incluyen todas las indicaciones del medicamento de referencia dando lugar a prospectos incompletos e insuficientes que informan al paciente sobre determinadas indicaciones del medicamento pero no todas ellas. En este sentido, desde el 1 de diciembre del 2009, la MEB estableció:

- ✓ la información de las secciones de la ficha técnica de los medicamentos genéricos que podía eliminarse por motivo de las patentes de uso del medicamento de referencia (en concreto, las secciones 4.1, 4.2 y 5.1 y las correspondientes del prospecto).
- ✓ Además, en interés de los prescriptores y pacientes, toda la información de seguridad asociada con las indicaciones patentadas debe permanecer presente en el medicamento genérico. Esto significa que la información en otras secciones de la ficha técnica relacionada con la información patentada debe permanecer en la ficha técnica y en las correspondientes secciones del prospecto del medicamento genérico.
- ✓ Además, la siguiente frase estándar se debe incluir en el prospecto de los medicamentos en los que no se va a incluir una indicación patentada:

"[PRODUCTNAAM] bevat als werkzaam bestanddeel <X>, dat ook is goedgekeurd voor andere aandoeningen die niet in deze bijsluiter staan vermeld. Raadpleeg uw arts of apotheker als u nadere vragen heeft". Translation: "[PRODUCT NAME] contains <X> as active ingredient, which has also been approved for other disorders not mentioned in this package leaflet. Consult your doctor or pharmacist if you have any further questions."

- ✓ Por último, se debe incluir la siguiente referencia a la web de la MEB en el prospecto:

'Detailed information about this medicine is available on the MEB website':
<http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>.

Las fichas técnica y los prospectos de los medicamentos genéricos son autorizados sin verse afectados por las patentes de uso del medicamento de referencia, y es responsabilidad del titular de la autorización de comercialización modificar la información de la ficha técnica y el prospecto según lo establecido por la MEB durante el tiempo en que persista la patente. Una vez vencida la patente, el titular debe modificar los textos para incluir la indicación patentada e informar a la MEB. Por su parte, la MEB tiene publicada en su base de datos toda la información completa de los medicamentos autorizados en Holanda, incluyendo la información sobre indicaciones aún cubiertas por una patente.

Además, en la web hay una interesante discusión sobre la "*Plataform PI (Patient-Industry)*" que es un lugar de encuentro entre organizaciones de pacientes, la industria farmacéutica y la MEB. En esta plataforma se discuten problemas en el área del uso de los medicamentos y se proponen soluciones. Una de estas discusiones fue la publicación del informe "*Report on the use of generic versions of medicinal products* (Agosto 2011) dónde la plataforma discutía el riesgo potencial para el paciente en la sustitución de un medicamento. Debido a que la MEB discrepa en algunos puntos de este informe, expuso en mayo de 2012 en su web su respuesta a los puntos discrepantes del informe. En la **Tabla 82** se resumen la respuesta de la MEB a las conclusiones del informe de la plataforma.

Tabla 82: Respuestas de la MEB al informe de la Plataforma PI

Conclusiones del informe de la Plataforma PI	Respuesta MEB
<p><i>La bioequivalencia de los medicamentos genéricos no debería ser estudiada solo en voluntarios sanos, después de una dosis única, sino también en pacientes mayores y en estado estacionario.</i></p>	<p>La capacidad de detectar diferencias entre medicamentos en condiciones de estado estacionario es menor que después de una dosis única, especialmente con respecto a la C_{max}.</p> <p>Con respecto a los pacientes mayores, es cierto que, al igual que otros grupos de población (pacientes con disfunciones en el hígado o riñón, pacientes con un perfil genético anormal de enzimas metabolizantes o transportadores de proteínas, y pacientes de diferentes grupos de población), la exposición a un medicamento difiere significativamente de la exposición en voluntarios sanos, sin embargo, ésto que es tan importante desde la perspectiva clínica, no lo es desde el punto de vista de intercambiabilidad de los medicamentos genéricos en los que se demuestra igual exposición bajo las mismas condiciones. La base de los estudios de bioequivalencia es que cuando se la absorción es igual en el medicamento genérico y de referencia en voluntarios, la disposición del medicamento en el lugar de acción es también la misma. Esto significa que la exposición en pacientes y otros grupos de población puede diferir en valor absoluto con respecto a los voluntarios sanos, pero esto aplica igual al medicamento de referencia y al genérico.</p>
<p><i>Se debe considerar en la autorización de un nuevo medicamento genérico que también se debe demostrar bioequivalencia con todos los medicamentos genéricos ya autorizados.</i></p>	<p>La MEB presenta un estudio basado en todos los datos clínicos que dispone en su base de datos que demuestra que no incrementa la variabilidad de la exposición con los medicamentos genéricos. Un estudio reciente en gabapentinas muestra que no hay diferencias significativas en exposición cuando se intercambia un medicamento de referencia y un medicamento genérico con respecto al intercambio de varios medicamentos genéricos.</p>
<p><i>Medicamentos con estrecho margen terapéutico no deben ser sustituidos.</i></p>	<p>La MEB no da soporte a una prohibición general en la sustitución de medicamentos de estrecho margen terapéutico. Hay una evidencia científica pequeña en la controversia que el intercambio de medicamentos (también los de estrecho margen terapéutico) conduzca a diferencias clínicamente relevantes. En muchas ocasiones estas evidencias están basadas en interpretaciones subjetivas. La EMA propone un criterio de aceptación más estrecho (90-111%) para determinados medicamentos, pero es difícil formular políticas a este respecto.</p>

La MEB expone que los intercambios frecuentes entre el medicamento de referencia y los medicamentos genéricos es un tema de preocupación. Los medicamentos genéricos deben utilizarse con sentido común, y no es una situación aceptable que a los pacientes se les cambia el medicamento de manera constante. Es tarea del farmacéutico y del médico prescriptor de proteger a los pacientes del intercambio excesivo y fomentar una buena comunicación entre ambos para evitar estas situaciones y que por tanto la comunicación pobre entre prescriptores y farmacéuticos no es un buen argumento contra los medicamentos genéricos.

Base de datos:

En la web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Holanda pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.15. HUNGRÍA

National Institute of Pharmacy



El "*National Institute of Pharmacy*" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Hungría.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay el Director "*Director of medical and scientific affairs*" (DMSA) del que dependen varios departamentos de entre los que destaca la "*Drug Registration Unit*". Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

Hay publicada una lista de posibles sustituciones de medicamentos.

Base de datos:

En la web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Hungría pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.16. IRLANDA

Irish Medicines Board



La "*Irish Medicines Board*" (IMB) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Irlanda.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay ocho Direcciones de entre las que destaca la "*Human Products Authorisation and Registration*" que se encarga de la evaluación de medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

Hay un apartado dedicado a los medicamentos genéricos: "*Generic and Interchangeable medicines*". En este apartado, hay publicada la normativa sobre medicamentos genéricos en Irlanda. La IMB mantiene una lista actualizada en la web de medicamentos intercambiables. También hay una guía sobre medicamentos intercambiables que incluye:

- ✓ La definición de medicamento genéricos y medicamento de referencia
- ✓ Los criterios para el intercambio de medicamentos: los misma composición cuali-cuantitativa en principio activo, misma forma farmacéutica, misma vía de administración y bioequivalencia son los establecido por las directivas europeas, pero cabe añadir, que en cuanto a los dispositivos de administración, la IMB establece que si las instrucciones de uso difieren significativamente del medicamento innovador, no se consideraran intercambiables.
- ✓ Hay un procedimiento nacional de 180 días para determinar la intercambiabilidad de un medicamento y la publicación del medicamento en la lista de medicamentos intercambiables.

Por último, hay algunas publicaciones para pacientes sobre la utilización de medicamentos genéricos en Irlanda.

Base de datos:

En la web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Irlanda pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.17. ITALIA

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)



La "*Agenzia Italiana del Farmaco*" (AIFA) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Italia.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en cinco departamentos funcionales científico-técnicos, de entre los que destaca el de "*Registration*" que se encarga de la evaluación de medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Grecia.

Base de datos:

En la web no hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Italia.

7.2.2.18. LETONIA

State Agency of Medicines (SAM)



La "State Agency of Medicines" (SAM) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Letonia.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en Departamentos, la "Human Medicines Evaluation Department" es la que se encarga de la evaluación de los medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Letonia.

Base de datos:

En la página web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Letonia pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.19. LITUANIA

State Medicines Control Agency



La "State Medicines Control Agency" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Lituania.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en Unidades, la "Marketing authorisation Unit", la "National Procedure Unit" y la "Mutual Recognition and Decentralised Unit" son las que se encargan de la evaluación de los medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En su página web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en la Lituania.

Base de datos:

En la página web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Lituania pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.20. LUXEMBURGO

Ministère de la Santé. Division de la Pharmacie et des médicaments



La "*Division de la Pharmacie et des médicaments*" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Luxemburgo.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en Unidades, la "*Marketing authorisation Unit*", la "*National Procedure Unit*" y la "*Mutual Recognition and Decentralised Unit*" son las que se encargan de la evaluación de los medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en la Luxemburgo.

Base de datos:

En la web hay una lista de los medicamentos autorizados en Luxemburgo pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.21. MALTA

Medicines Authority



La "*Medicines Authority*" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Malta.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en Directorios, la "*Licensing Directorate*", es la que se encarga de la evaluación de los medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Luxemburgo. Sólo hay información para el paciente sobre las similitudes y diferencias entre los medicamentos innovadores y los genéricos.

Base de datos:

En la web hay una lista de los medicamentos autorizados en Malta pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.22. POLONIA

National Medicines Institute (Narodowy Instytut Leków)



La "*National Medicines Institut*" (NMI) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Polonia.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en varias sub-presidencias, una de ellas es la "*Vice-President for medicinal products*". Dentro de esta vice-presidencia, la "*Department for medicinal products registration*" es la que se encarga de la evaluación de los medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Polonia.

Base de datos:

En la web no hay información de los medicamentos autorizados en Polonia.

7.2.2.23. PORTUGAL

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saude I.P. (INFARMED)



La "*Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saude I.P.*" (INFARMED) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Portugal.

Estructura:

Dentro de su estructura, la "*Direcção de Avaliação de Medicamentos (DAM)*" es quien realiza la actividad de evaluación. Esta dirección consta a su vez de varias unidades entre las que destaca la "*Unidade de Introdução no Mercado (UIM)*".

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la Web hay un apartado dedicado a información sobre los medicamentos genéricos. Dicha información pretende promover el acceso de los profesionales de la salud y los pacientes a las informaciones necesarias para el uso correcto de estos medicamentos. En concreto, es posible realizar una búsqueda por medicamento para ver todas las alternativas que existen y sus precios.

Base de datos:

En la página web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Portugal y se pueden hacer búsquedas por medicamento genérico.

7.2.2.24. REINO UNIDO

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)



La "*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*" (MHRA) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en el Reino Unido.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, la "*Licensing Division*" es la encargada de realizar la evaluación de medicamentos de uso humano. Esta división esta a su vez dividida por grupo terapéuticos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web hay un apartado dedicado a los tipos de solicitudes, donde se clasifican los tipos de solicitudes abreviadas, de entre las que se encuentran las solicitudes de medicamentos genéricos.

Base de datos:

En la web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en el Reino Unido pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.25. REPÚBLICA CHECA

State Institut for Drug Control (SULK)



El "*State Institut for Drug Control*" (SULK) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en la República Checa.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en ramas: la "*Marketing authorisation Branch*" es la que se encarga de la evaluación de los medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En relación a los medicamentos genéricos, hay una información importante respecto al tiempo de evaluación de los expediente de registro de los medicamentos genéricos: para procedimientos nacionales, el tiempo de evaluación de la solicitud de un medicamento genérico está establecido en 150 días (en lugar de los 210 días para el resto de solicitudes), aunque puede ser mayor dependiendo del progreso de las evaluaciones. A las compañías farmacéuticas se les permite un total de 180 días para subsanar deficiencias al expediente de registro.

Base de datos:

En la web hay una lista de los medicamentos autorizados en Republica Checa pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.26. REPÚBLICA ESLOVACA

State Institute for Drug Control (SIDC)



El "State Institute for Drug Control" (SIDC) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en República Eslovaca.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, hay una sección "Registration section" que se estructura por actividades (departamento de soporte administrativo y de registro, departamento de autorización de medicamentos y el departamento de evaluación de calidad). Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en la República Eslovaca.

Base de datos:

En la web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en la República Eslovaca, y además hay opción de filtrar el tipo de solicitud, pudiendo así buscar los medicamentos genéricos si se selecciona "Abridged application (EU reference medicinal product)" o "Abridged application (SK reference medicinal product)".

7.2.2.27. RUMANÍA

National Agency for medicines and medical devices



La "National Agency for medicines and medical devices" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Rumanía.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en departamentos, el "*Departament procedura nationala*" y el "*Departament proceduri europene*", son los encargados de la evaluación de los medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en la Rumanía.

Base de datos:

En la página web no hay información de los medicamentos autorizados en Rumanía.

7.2.2.28. SUECIA

Läkemedelsverket, Medical Products Agency



La "*Läkemedelsverket*" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Suecia.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en departamentos, el "*Licencing*" es el encargado de la evaluación de los medicamentos. Dentro de este departamento, la evaluación se organiza por grupo terapéutico. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en la Suecia. Hay una lista de medicamentos sustituibles.

Base de datos:

En la página web hay una base de datos para buscar los medicamentos autorizados en Suecia pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.29. ISLANDIA

Lyfjastofnun, Icelandic Medicines Agency (IMA)



La "*Lyfjastofnun, Icelandic Medicines Agency*" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Islandia.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en unidades, la "Licencing unit" es la encargada de la evaluación de los medicamentos. Por tanto, no se observa ningún departamento especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Islandia.

Base de datos:

En la página web hay una lista de medicamentos autorizados en Islandia pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.30. LICHTENSTEIN

Liechtensteinischen Landesverwaltung



La "Liechtensteinische Landesverwaltung" es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Islandia.

Estructura:

La información en la web se encuentra disponible sólo en el idioma nacional. Por tanto no ha sido posible su estudio.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

La información en la web de se encuentra disponible sólo en el idioma nacional. Por tanto no ha sido posible su estudio.

Base de datos:

La información en la web de se encuentra disponible sólo en el idioma nacional. Por tanto no ha sido posible su estudio.

7.2.2.31. NORUEGA

Norwegian Medicines Agency (NoMA)



La "Norwegian Medicines Agency" (NoMA) es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Noruega.

Estructura:

En relación a la evaluación de medicamentos, se estructura en departamentos, la "*Department for medicinal product assesement*" es el encargado de la evaluación de los medicamentos y dispone de varias secciones. Por tanto, no se observa ningún departamento ni sección especializado en la evaluación de medicamentos genéricos.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la web no hay ninguna información con respecto al registro de los medicamentos genéricos en Islandia.

Base de datos:

En la página web hay una base de datos de medicamentos autorizados en Noruega pero no hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.2.2.32. EUROPA

Co-ordination Group for Mutual Recognition Procedure and Decentralised Procedure – Human (CMDh)



El "*Co-ordination Group for Mutual Recognition Procedure and Decentralised Procedure – Human*" (CMDh) es un organismo encargado del examen de cualquier cuestión relacionada con la autorización de comercialización de un medicamento en dos o más Estados Miembros de la Unión Europea mediante un procedimiento de Reconocimiento Mutuo o Descentralizado.

Estructura:

El grupo empezó su labor en 1995 de forma informal y bajo el nombre de Grupo de Facilitación del Reconocimiento Mutuo (MRFG – "*Recognition Facilitation Group*") y su intervención eficaz en la implantación de los procedimientos europeos hizo que se oficializara su función a través de la Directiva 2004/27.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En su página web¹⁸⁸ hay un apartado dedicado a los medicamentos genéricos. En este apartado hay recomendaciones sobre el registro de los medicamentos genéricos por los procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizado, y resuelven situaciones de interés como:

- ✓ Posición del CMDh sobre el registro de medicamentos genéricos cuando el genérico tiene más o menos indicaciones que el medicamento de referencia
- ✓ Información que debe proporcionar a otros Estados Miembros, el Estado Miembros de un medicamento europeo de referencia

- ✓ Recomendación cuando la dosis o forma farmacéutica del medicamento de referencia difiere en los diferentes Estados Miembros donde se presenta la solicitud del medicamento genérico.
- ✓ Recomendación sobre armonización de fichas técnicas del medicamento de referencia en diferentes Estados Miembros

Además, en la misma web hay un documento de preguntas y respuestas de sobre genéricos muy interesante que aclara cuestiones relacionadas también con el registro de estos medicamentos por procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado. Se tratan temas de indicaciones, de estudio de bioequivalencia, de los países de acceso en relación a los medicamentos de referencia, el nombre de los medicamentos genéricos, base legal de los genéricos de acción local.

Base de datos:

EL "**PRODUCT INDEX**" es una Base de datos creada por el CMDh que funciona desde 1999 e incluye todos los medicamentos presentados por el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado. En esta base de datos hay opción de filtrar los medicamentos genéricos.

7.3. La agencia evaluadora en Estados Unidos

La "*Food and Drug Administration*" (FDA) actúa como punto central del sistema de evaluación y registro de medicamentos en Estados Unidos. Este sistema de registro de medicamentos incluye un único procedimiento para el registro de un nuevo medicamento "*NDA, New Drug Applications*" y un único procedimiento para el registro de un medicamento genérico "*ANDA; Abbreviated New Drug Applications*".

A continuación se procede al estudio de este organismo regulador con respecto a la evaluación concreta de los medicamentos genéricos de uso humano en Estados Unidos:

✓ La Food and Drug Administration (FDA)

En concreto, se pretende estudiar si la FDA tiene **estructuras especializadas** para la evaluación de los medicamentos genéricos, si hay alguna **información** concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos y si se dispone de una **base de datos** para buscar información de los medicamentos genéricos autorizados. Dicho estudio se realiza a través de la información disponible en su página web.

7.3.1. ESTADOS UNIDOS

La Food and Drug Administration (FDA)

La FDA (*Food and Drug Administration*) es el organismo de Estados Unidos situado en el estado de Maryland responsable de la evaluación científica de los medicamentos desarrollados por las compañías farmacéuticas para su comercialización en Estados Unidos. El "*FDA Modernization Act*" (FDAMA) de 1997 regula las funciones de la FDA que es concebida como el organismo central del sistema de registro de medicamentos americano.

Su función es la protección y promoción de la salud pública a los cincuenta estados de Estados Unidos a través de la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario, vacunas y otros productos biológicos, dispositivos médicos, el abastecimiento de alimentos en nuestro país, los cosméticos, los suplementos dietéticos y los productos que emiten radiaciones.

Estructura:

La FDA es un organismo centralizado que utiliza recursos propios disponiendo de un número muy amplio de empleados propios repartidos por la región para realizar una evaluación de alta calidad de los medicamentos, ofrecer asesoramiento sobre investigación y desarrollo, y proporcionar información útil a los usuarios y profesionales de los servicios sanitarios. La FDA desarrolla sus funciones a través de una estructura formada básicamente por cuatro centros especializados: el "*Office of Medical Products and Tobacco*", la "*Office of Foods and Veterinary Medicine*", la "*Office of Global Regulatory Operations and Policy*" y la "*Office of Operations*".

El *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* integrado dentro de la "*Office of Medical Products and Tobacco*", es responsable de la regulación de la fabricación, el etiquetado y la publicidad de los medicamentos asegurando que los consumidores disponen de medicamentos de prescripción, de no prescripción y de medicamentos genéricos seguros y eficaces para la mejora de su salud.

7.3.1.1. El Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

El CDER es el mayor de los centros de la FDA especializado en la regulación de la fabricación, el etiquetado y la publicidad de los medicamentos de prescripción, de no prescripción y **los medicamentos genéricos**. El CDER se encarga de supervisar la investigación, el desarrollo, la fabricación y también la comercialización de los medicamentos.

El CDER está constituido a su vez por **once oficinas**. De entre las diferentes oficinas que integran el CDER, la **Office of Generic Drugs** es la responsable de todas las actividades relacionadas con los **medicamentos de genéricos**. Además, la **Office of Compliance** se encarga de asegurar el cumplimiento de la normativa evitando medicamentos no seguros o no eficaces en el mercado a través de la inspección de las compañías farmacéuticas.

7.3.1.1.1. La Office of Generic Drugs (OGD)

La OGD es la autoridad sanitaria responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos comercializados en Estados Unidos. Por tanto, en Estados Unidos hay una **oficina especializada** en la evaluación de medicamentos genéricos.

Estructura:

La OGD es una oficina especializada que dispone de aproximadamente 200 científicos altamente cualificados que aseguran que los medicamentos genéricos seguros, eficaces, de alta calidad y equivalentes son autorizados para su comercialización. La OGD está organizada en un director y cuatro oficinas:

- ✓ *Director*
- ✓ *Office of Research Standards (ORS)*
- ✓ *Office of Bioequivalence (OB)*
- ✓ *Office of Generic Drug Policy (OGDP)*
- ✓ *Office of Regulatory Operations (ORO)*

1. *Office of Research and Standards (ORS)*

La "*Office of Research and Standards*" (*ORS*) es la oficina responsable de implementar el programa de desarrollo GDUFA que permite acelerar la disposición de medicamentos genéricos en el mercado a menor coste para los consumidores. Además, tiene la función de proporcionar asesoramiento científico a las compañías farmacéuticas de medicamentos genéricos a través de reuniones, recomendaciones o bien correspondencia. También tienen una función importante de recomendación de temas científicos complejos identificados en los expedientes de registros o a petición de los mismos consumidores, y es la también responsable de asegurar equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos que ya están autorizados.

La ORS está formada a su vez por dos divisiones:

- ✓ ***Division of Therapeutic Performance***
- ✓ ***Division of Quantitative Methods and Modeling***

La "*Division of Therapeutic Performance*" lleva a cabo trabajos de investigación para el establecimiento de estándares de bioequivalencia para medicamentos genéricos que aseguren su equivalencia terapéutica. Además, realiza investigaciones para poder disponer de medicamentos genéricos de medicamentos considerados complejos que se encuentran en el mercado americano. Esta división es la responsable de proporcionar asesoramiento científico a las compañías farmacéuticas de medicamentos genéricos antes de la presentación del expediente de registro sobre temas de bioequivalencia incluyendo los medicamentos considerados complejos. Por último, tiene la misión de asegurar equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos ya autorizados a través de la investigación de la monitorización de los medicamentos en el mercado.

La "*Division of Quantitative Methods and Modeling*" es una división que utiliza modelos predictivos o fisiológicos de comportamiento de los medicamentos, de absorción, de farmacología, o otros métodos cuantitativos que aseguren la equivalencia de los medicamentos genéricos y permitan desarrollar nuevas políticas. Además, desarrolla e implementa nuevas herramientas computacionales para el análisis *in vitro*, farmacocinético, farmacodinámico y los estudios de bioequivalencia clínicos. Además, establece correlaciones *in vitro-in vivo* para su uso en políticas de desarrollo y revisión de la evaluación de los medicamentos genéricos y proporciona recomendaciones a consultas sobre correlaciones de los expedientes de registro ya presentados de medicamentos genéricos. Además, realiza evaluaciones de riesgo para priorizar las evaluaciones y las actividades post-autorización. Por último, proporciona asesoramiento dentro de la FDA en la utilización programas científicos para la evaluación de los expedientes de registro.

2. Office of Bioequivalence (OB)

La "*Office of Bioequivalence*" (OB) es la oficina responsable de la evaluación de los datos de bioequivalencia. Además proporciona recomendación para la autorización o denegación de los expedientes de registro y también e identifica los problemas potenciales de bioequivalencia de los medicamentos genéricos. La oficina además, desarrolla métodos de bioequivalencia y recomendaciones para directrices para llevar a cabo estudios de bioequivalencia y desarrolla nuevos métodos. Además, evalúa la seguridad de los excipientes y evalúa el diseño de los estudios de bioequivalencia. Por último, es la responsable de evaluar los informes de seguridad de los medicamentos genéricos antes de su autorización y también después de su autorización.

La OB está formada a su vez por cuatro divisiones:

- ✓ *Division of Bioequivalence I*
- ✓ *Division of Bioequivalence II*
- ✓ *Division of Bioequivalence III*
- ✓ *Division of Clinical Review*

Las "*Divisiones of Bioequivalence I, II y III*" son las divisiones responsables de la evaluación de los datos de bioequivalencia de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos tanto *in vivo* como *in vitro* y los protocolos de los estudios de bioequivalencia. Esta división proporciona recomendación para la autorización o denegación de los expedientes o para nuevos estudios de bioequivalencia y/o sus protocolos e identifica los problemas potenciales de bioequivalencia de los medicamentos genéricos tanto antes de su autorización como después de su autorización. Por último, es la división encargada de desarrollar nuevos métodos, o revisar los métodos existentes de bioequivalencia, y evaluar los datos de disposición de principios activos y sistemas de liberación especializados para asegurar la bioequivalencia de estos medicamentos.

La "*Division of Clinical Review*" es la división responsable de evaluar los estudios de bioequivalencia en el caso de que sean clínicos, y los protocolos de estos estudios en los medicamentos genéricos. Esta división proporciona recomendación para la autorización o denegación de los expedientes o para nuevos estudios de bioequivalencia clínicos y/o protocolos e identifica los problemas potenciales de seguridad clínica o de utilización de los medicamentos genéricos y proporciona recomendación para resolverlos.

3. La Office of Generic Drug Policy (OGDP)

La "*Office of Generic Drug Policy*" (OGDP) es la oficina encargada de coordinar el desarrollo de políticas dentro de la OGD, y llevar a cabo otras funciones con respecto a la revisión de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos y otros temas administrativos que afecten a estos medicamentos. Además, coordina la política de iniciativas desarrolladas por la OGD y otras oficinas de la FDA.

Por último, asegura políticas consistentes en la evaluación de los medicamentos genéricos en el contexto de los consumidores, y comunicación con otras oficinas relevantes del CDER.

La OGD está formada a su vez por dos divisiones:

- ✓ *Division of Policy Development*
- ✓ *Division of Legal and Regulatory Support*

La "*Division of Policy Development*" es la división encargada de desarrollar recomendaciones, MaPPs, y otros documentos con respecto a los medicamentos genéricos. Además, coordina con el "*Center for Drug Evaluation and Research*" (CDRH) las combinaciones de medicamentos, desarrolla con la OGD políticas con respecto a estos medicamentos, monitoriza y coordina el desarrollo de políticas de la OGD con respecto a terapias de emergencia. Además, es la división encargada de las retiradas de medicamentos genéricos, representa a la OGD en temas de roturas de suministro, y se coordina con organizaciones externas en temas de interés internacional que afectan a los medicamentos genéricos. Por último, cabe destacar que es la división encargada de la publicación y el mantenimiento del "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*" (*Orange Book*) y coordina la resolución de políticas relacionadas con el contenido del "*Orange Book*", incluyendo los temas de periodos de exclusividad, códigos de equivalencia terapéutica, códigos de patentes, de formas farmacéuticas.

La "*Division of Legal and Regulatory Support*" lleva a cabo la revisión de cualquier petición a la OGD y tiene funciones de soporte al trabajo de las políticas del CDER con respecto a temas relacionados con los medicamentos genéricos. Por último, coordina todo el trabajo con respecto a los temas relacionados con la ley "*Hatch-Waxman*", incluyendo la revisión de la autorización del medicamento genérico en los casos en que se presenta una certificación de párrafo IV y los 180 días de exclusividad.

4. La *Office of Regulatory Operations* (ORO)

La "*Office of Regulatory Operations*" (ORO) es la oficina encargada de revisar los expedientes de registro de los medicamentos genéricos y el proceso de evaluación del etiquetado. Además es la encargada de la gestión del proyecto de las evaluaciones de los expedientes de registro y el sistema de gestión de calidad de la evaluación de estos expedientes.

La ORO está formada por:

- ✓ *Division of Filing Review*
- ✓ *Division of Labeling Review*
- ✓ *Division of Project Management*
- ✓ *Division of Quality Management Systems.*

La "*Division of Filing Review*" es la división encargada de revisar los expedientes de registro de los medicamentos genéricos y determinar si están suficientemente completos cuando se reciben. Además, se encargan de monitorizar las cartas de deficiencias y proporcionan evaluación sobre temas de patentes y exclusividad.

La "*Division of Labeling Review*" se encarga de evaluar y autorizar todos los aspectos relacionados con el etiquetado de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos, en coordinación y consulta con las demás divisiones, en caso necesario. Además, se encarga de monitorizar los etiquetados de los nuevos medicamentos, incluyendo el estado de las patentes y exclusividad para asesorar a los solicitantes de medicamentos genéricos sobre el modelo correcto de etiquetado que deben preparar o la actualización de la guía de etiquetado y asegurar consistencia con el medicamento de referencia.

La "*Division of Project Management*" lleva a cabo la gestión del proceso de evaluación de los expedientes de registro de medicamentos genéricos en relación con todas las disciplinas, planifican, organizan, priorizan y asignan el trabajo de revisión de los expedientes. Además, monitorizan y controlan los recursos para la revisión de los expedientes de registro para asegurar los objetivos de los evaluadores, equipos, disciplinas y la propia OGD. Además, monitorizan el cumplimiento del proceso de evaluación de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos y optimizan de forma continuada la disposición de recursos para mejorar la eficacia de las tareas de evaluación.

La "*Division of Quality Management Systems*" es la división responsable de asegurar que la evaluación de los expedientes de registro y las actividades de toma de decisión están bien documentadas y siguen un proceso claramente definido y científicamente riguroso.

Además, desarrollan, implementan y soportan procedimiento de mejora continua de procesos para incrementar la eficiencia de la OGD. Monitorizan todas las actividades de evaluación y emiten datos sobre el progreso de los trabajos y la distribución de los recursos.

Por último, monitorizan, documentan y dan soporte al desarrollo de los empleados a través de un programa de formación y entrenamiento, de forma que aseguren que los empleados están debidamente formados para llevar a cabo el trabajo del que son responsables.

En la **Tabla 83** se aporta un resumen de la estructura y funciones de la "*Office of Generic Drugs*" (OGD).

Tabla 83: Estructura y funciones de la *Office of Generic Drugs* (OGD)

OFFICE OF GENERIC DRUGS (OGD)		
Office of Research Standards (ORS)	<i>Division of Therapeutic Performance</i>	<p>Establecimiento de estándares de bioequivalencia</p> <p>Investigar nuevos genéricos complejos para el mercado</p> <p>Asesoramiento científico</p> <p>Asegurar equivalencia terapéutica de los genéricos comercializados</p>
	<i>Division of Quantitative Methods and Modeling</i>	<p>Investigación a través de modelos predictivos para establecer bioequivalencia</p> <p>Desarrollo de nuevas herramientas</p> <p>Evaluaciones de riesgo en bioequivalencia</p> <p>Asesoramiento para nuevas políticas y nuevos programas científicos</p>
Office of Bioequivalence (OB)	<i>Division of Bioequivalence I</i>	<p>Evaluación de los datos de bioequivalencia y recomendación sobre autorización de los expedientes o protocolos de estudios</p> <p>Identificación de problemas potenciales en el mercado</p> <p>Desarrollo y revisión de métodos para establecer bioequivalencia</p>
	<i>Division of Bioequivalence II</i>	
	<i>Division of Bioequivalence III</i>	
	<i>Division of Clinical Review</i>	<p>Evaluación de los datos clínicos para establecer bioequivalencia y recomendación sobre autorización de los expedientes o protocolos de estudios</p>
Office of Generic Drug Policy (OGPD)	<i>Division of Policy Development</i>	<p>Desarrollo de recomendaciones, MaPPs</p> <p>Coordinación con otros centros para el desarrollo de políticas</p> <p>Coordinación con organizaciones externas</p> <p>Publicación y mantenimiento del "<i>Orange Book</i>"</p>
	<i>Division of Legal and Regulatory Support</i>	<p>Revisión de peticiones a la OGD</p> <p>Soporte a las políticas de la OGD</p> <p>Coordinación de temas de la ley <i>Hatch-Waxman</i> (certificación IV, exclusividad)</p>
Office of Regulatory Operations (ORO)	<i>Division of Filing Review</i>	<p>Revisión y evaluación de los expedientes.</p> <p>Monitorización de las carta de denegación en la validación</p> <p>Evaluación temas relacionados con patentes y exclusividad</p>
	<i>Division of Labeling Review</i>	<p>Evaluación del etiquetado</p> <p>Asegurar consistencia con el medicamento de referencia</p>
	<i>Division of Project Management</i>	<p>Gestión del proceso de evaluación del expediente (planificación, organización, priorización, recursos)</p> <p>Cumplimiento de objetivos</p> <p>Optimización de los recursos</p>
	<i>Division of Quality Management Systems</i>	<p>Gestión de calidad del proceso de evaluación de los expedientes</p> <p>Mejora continua de los procesos para incrementar la eficiencia de la OGD</p> <p>Desarrollo y formación de los empleados</p>

En la evaluación de los medicamentos genéricos, hay unos miembros centrales responsables de llevar a cabo la revisión científica de una sección específica de la solicitud de registro del medicamento utilizando su disciplina científica específica, que se denominan en general, los **"Primary Reviewers" (PR)**. Las disciplinas que se incluyen en el equipo de revisión de los medicamentos genéricos son:

- ✓ **Etiquetado**, evaluado por los **"Labeling Project Manager"** de la *Division of Labeling Review*.
- ✓ **Calidad**, evaluado por los **"Product Quality Regulatory Project Managers"** de la *Division of filling review*.
- ✓ **Microbiología**, evaluado por los **"Microbiology Project Managers"** de la *Division of Filing Review*.
- ✓ **Bioequivalencia**, evaluado por los **"Bioequivalence Project Managers"** de la *Division of Bioequivalence I, II o III*.
- ✓ **Clínica**, evaluado por los **"Clinical review Team"** de la *Division of Clinical Review*.

Estos revisores recomiendan la acción a tomar con respecto a la solicitud. Además consultan con el Team Leaders de cada disciplina mientras realiza la revisión. El **"Team Leader" (TL)** es el miembro que proporciona guía y *feed-back* al "Primary reviewer", con quien se reúne regularmente para discutir temas de la solicitud y organiza el trabajo para cumplir con las *deadlines* además de resolver conflictos.

Además, en esta estructura se integran el **"Regulatory Project Manager" (RPM)** de la *Division of Project Management* es quien gestiona y prioriza los procesos de evaluación de los medicamentos genéricos que tiene asignados. El RPM coordina el proceso de revisión en coordinación con los diferentes Team Leaders de las diferentes disciplinas, coordina todas las comunicaciones en referencia a las solicitudes (externas e internas), mantiene la documentación de la revisión, lleva a cabo una revisión regulatoria de la solicitud y una revisión inicial de formato del etiquetado para la información de prescripción.

Información destacada en materia de medicamentos genéricos:

En la página web de la FDA hay un apartado dedicado a los medicamentos genéricos *"Abbreviated New Drug Application (ANDA): Generics"*, donde cabe destacar la siguiente información de interés:

Hay un **enlace al *"Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book)*** dónde encontrar todos los medicamentos actualmente autorizados con su evaluación de equivalencia terapéutica. También hay un enlace a la ley *"Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984"*, ley a partir de la cual se establecían los estudios de bioequivalencia como base para la autorización de los medicamentos genéricos.

Además, hay un **enlace a la Office of generics Drugs (OGD)**, *Generic Drugs: Information for Industry*¹⁸⁹. En este enlace hay información para la industria en relación a las solicitudes de medicamentos genéricos. Hay un apartado sobre desarrollo de medicamentos genéricos "*Generic Drug Development Information*" con un enlace a las recomendaciones, informaciones para las compañías farmacéuticas sobre el desarrollo de políticas y procedimientos en relación al "*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984*" y enlace a la base de datos de excipientes "*Inactive ingredient database*". También hay un apartado sobre calidad "*Quality by Design*" para los medicamentos genéricos. Hay otro apartado con información para la presentación de los expedientes de registro de medicamentos genéricos "*Abbreviated New Drug Application (ANDA) Submissions Information*", y otro apartado con información adicional. Por último, cabe destacar un apartado con un **enlace a la base de datos de las autorizaciones de medicamentos genéricos**.

También hay un **enlace a las recomendaciones** que aplican a los expedientes de registro de los medicamentos genéricos de calidad, de bioequivalencia y de genéricos. Además, hay un link a la base de datos de excipientes "*Inactive ingredient database*".

Además, también hay un **enlace a las secciones del Code of Federal Regulation** que afectan a los medicamentos genéricos, y los MaPPs.

Por último, en relación a la presentación del expediente de registro, podemos encontrar también todos los **formularios** necesarios, *check list* y otras recomendaciones para la presentación.

Base de datos:

En la web hay un apartado con información sobre los medicamentos genéricos autorizados en Estados Unidos cada mes: *ANDA (Generic) Drug Approvals*¹⁹⁰ con su fecha de autorización o su fecha de autorización provisional.

También hay una base de datos general "*Drug Approval Reports*"¹⁹¹ con todos los medicamentos autorizados en Estados Unidos donde se puede filtrar la búsqueda por medicamento genérico. El resultado de la búsqueda muestra los siguientes datos de interés:

- ✓ Los datos generales de la solicitud: medicamento, nº de solicitud, titular.
- ✓ Historial del proceso de registro, incluyendo la **carta de autorización del medicamento**.
- ✓ Una lista de los medicamentos que son equivalentes terapéuticos del medicamento
- ✓ Breve historia de la autorización y de la aprobación del etiquetado.

En la **carta de autorización del medicamento** consta la siguiente información:

- ✓ Fecha de presentación
- ✓ Fecha de la autorización provisional
- ✓ Fecha de autorización (que corresponde a la fecha de la carta)
- ✓ El medicamento con el que se ha demostrado bioequivalencia (*Reference Listed Drug*)
- ✓ Se menciona también los estudios de disolución (la obligación de incorporarlos en el programa de calidad y estabilidad del medicamento)
- ✓ Fecha de vencimiento de la patente del medicamentos de referencia
- ✓ Tipo de certificación presentada para la solicitud
- ✓ Periodo de exclusividad de los 180 días, en caso de ser el primer medicamento genérico presentado cuya solicitud presente una certificación de párrafo IV.
- ✓ Obligación del pago anual del lugar donde se fabrica el medicamento

7.4. Las asociaciones de la industria farmacéutica de los medicamentos genéricos

Las asociaciones de la industria farmacéutica de los medicamentos genéricos ejercen un papel muy importante en el proceso de registro de los medicamentos genéricos.

A continuación se describen las asociaciones que representan a la industria de los medicamentos genéricos de Europa y Estados Unidos, prestando especial atención a aquellas iniciativas con respecto al registro de los medicamentos genéricos en las respectivas regiones.

7.4.1. La International Generic Pharmaceutical Alliance (IGPA)¹⁹²

La "*International Generic Pharmaceutical Alliance*" (IGPA)¹⁹³ es una red informal de asociaciones creada en marzo de 1997 que representa a fabricantes de medicamentos genéricos, y en concreto está integrada por las siguientes asociaciones:

- ✓ En **Europa**, la *European Generic Medicines Association* (EGA)
- ✓ En **Estados Unidos**, la *Generics Pharmaceutical Association* (GPhA)
- ✓ En **Canada**, la *Canadian Generic Pharmaceutical Association* (CGPA)
- ✓ En **India** La *Indian Pharmaceutical Alliance* (IPA)
- ✓ En **Japón**, la *Japan Generic Medicines Association* (JGA)

Hay otras asociaciones que actúan de observadores, como las asociaciones de medicamentos genéricos de **Brasil** ("*Generic Medicines Association of Brasil*" – ProGenericos), **Jordania** ("*Jordanian Association of Pharmaceutical Manufacturers*" – JAPM), **Taiwan** ("*Taiwan Generic Pharmaceutical Association*" – TGPA) y **Sud África** ("*Sud Africa National Association of Pharmaceutical Manufacturers*" – NAPM). Además, la IGPA tiene establecidas relaciones con la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la "*World Trade Organization*" (WTO), la "*World Intellectual Property Organization*" (WIPO) y la Organización Mundial de la Salud (WHO).

El principal objetivo de la IGPA es asegurar que todos los consumidores tienen acceso a medicamentos de calidad asequibles. Para este propósito, la IGPA trabaja para promocionar la armonización farmacéutica a nivel internacional y las decisiones reguladoras en tal forma que beneficien de la mejor manera posible los consumidores y fortalezcan la industria farmacéutica de los medicamentos genéricos.

La IGPA da soporte al desarrollo de políticas internacionales y regionales para asegurar el acceso de todos los consumidores a los medicamentos. Además, promocionar un equilibrio y un derecho de la propiedad intelectual en el sector farmacéutico amistoso con los medicamentos genéricos y estimula el desarrollo científico, conocimiento profesional y formación de estos medicamentos.

También promueven la armonización global de las regulaciones relacionadas con medicamentos genéricos y proporcionan guías a las organizaciones internacionales y a los gobiernos nacionales para mejorar su experiencia regulatoria y legal en relación al registro y la comercialización de medicamentos genéricos.

Cabe destacar también que la IGPA promueve estándares GMP uniformes y efectivos y controles de calidad para los medicamentos genéricos y sus principios activos y busca controles estrictos y efectivos para prevenir la fabricación de comercialización de versiones falsificadas de medicamentos genéricos y medicamentos de marca.

Por último cabe destacar su soporte al desarrollo de la competitividad fuera de patente del sector farmacéutico y soporte al derecho de todos los gobiernos de regular sus políticas propias de sustitución, prescripción y reembolso.

7.4.2. La European Generic Association (EGA)

La "*European Generic Association*" (EGA) es el organismo oficial creado en 1993 que representa la industria farmacéutica de los medicamentos genéricos (directamente o bien a través de sus asociaciones en los diferentes Estados Miembros) y los biosimilares en Europa. Su misión es proporcionar medicamentos de alta calidad a los ciudadanos europeos y estimular la competencia y la innovación del sector farmacéutico.

La EGA juega un papel muy importante consultivo en la política de salud de Europa y tiene un papel educativo para sus miembros asociados. La EGA y sus miembros trabajan con los gobiernos nacionales y las instituciones Europeas para desarrollar soluciones viables para el cuidado farmacéutico y el incremento de la competitividad europea en el mercado farmacéutico global.

La EGA y sus compañías y sus asociaciones dan soporte y promueven la sostenibilidad y competitividad de la industria farmacéutica del medicamento genérico y biosimilar. También dan soporte a medidas europeas, nacionales y regionales que incrementen el acceso de los medicamentos genéricos y biosimilares. La EGA apuesta por la creación de un marco regulatorio europeo e internacional que asegure un acceso inmediato de los medicamentos genérico y biosimilares tras el vencimiento de las patentes y la adopción global de estándares de alta calidad para los principios activos, medicamentos genéricos y biosimilares.

De entre sus principales objetivos destacan estimular la formación de asociaciones de medicamentos genéricos y biosimilares en países donde no existan e informar a sus miembros de todas las tendencias y desarrollos de interés común. También dar soporte a cualquier autoridad internacional o europea con respecto a temas de interés común y, cuando sea necesario, actuar en representación a estas autoridades, fomentar y mantener contactos con asociaciones europeas e instituciones que representen los intereses de los medicamentos genéricos y biosimilares y mantener relaciones con organizaciones de profesionales en relación a la salud.

A través de sus actividades generales y conferencias anuales¹⁹⁴, la EGA busca la promoción del progreso de las compañías farmacéuticas de medicamentos genéricos y biosimilares a través de la mejora de la calidad de sus medicamentos.

Cabe destacar en la web de la EGA¹⁹⁵ un documento sobre sus objetivos del 2015. A continuación se estudian los aspectos más destacados en referencia al registro de medicamentos genéricos:

Respecto al **medicamento de referencia**, la EGA solicita una interpretación más amplia mediante la creación de un marco regulatorio que dé respuesta al desarrollo global de un medicamento genérico. En concreto, que se permitiera el uso de medicamentos de referencia procedentes de otra región ICH para las solicitudes en Europa. La industria farmacéutica del medicamento genérico actúa de forma global, desarrollando medicamentos genéricos para su comercialización en muchas regiones. Los estudios clínicos realizados con medicamentos de referencia procedentes de otras regiones (como Estados Unidos) deberían ser aceptados en las solicitudes realizadas en Europa. Se evitaría así una duplicidad de estudios, reduciendo la inversión económica y destinando estos recursos al desarrollo de nuevos medicamentos. Además, la duplicidad de estudios que no son necesarios desde un punto de vista científico atentan contra los aspectos éticos recogidos en la Declaración de Helsinki. Por tanto, se deberían desarrollar nuevas recomendaciones que den respuesta a las necesidades del desarrollo global de un medicamento genérico y que además hubiera un sistema de comunicación entre agencias Europa-Estados Unidos-Japón.

En referencia a las **patentes**, la EGA se opone a cualquier propuesta de mecanismo de notificación para las solicitudes de medicamentos genéricos en Europa, ya que considera que estas notificaciones dan derecho a la compañía del medicamento de referencia a iniciar de forma inmediata un procedimiento de infracción. Cualquier práctica de registro de medicamento genérico enlazada a patentes, supone una declaración a las autoridades reguladoras por parte del solicitante del medicamento genérico de que no se infringe patente, veta la solicitud o la autorización de un medicamento genérico durante el tiempo que dura la patente. Sobre la **posibilidad de desarrollar medicamentos genéricos** durante el tiempo en que está vigente la patente del medicamento de referencia, la EGA considera que la normativa Europea no es suficientemente explícita. En concreto, la normativa debería clarificar que los trámites de precios y reembolso también son posibles durante el tiempo de vigencia de la patente del medicamento de referencia.

En cuanto a las **base legales**, la diferencia entre la base legal de los medicamentos genéricos (artículo 10.1) y los híbridos (artículo 10.3) no debería ser visto como un impedimento en las listas de sustitución y reembolso en algunos Estados Miembros, cuando son por motivo de que no hay medicamento de referencia y se requiere realizar algunos estudios.

En relación a los **procedimientos de registro**, la EGA también propone algunas medidas para acelerar el acceso al mercado de los medicamentos genéricos. A modo de ejemplo, la fase nacional del procedimiento descentralizado es excesivamente larga, sobre todo en aquellos países con trámites administrativos más largos. La EGA considera que se deberían incrementar las posibilidades de elegir el procedimiento centralizado para los medicamentos genéricos de medicamentos de interés para la comunidad.

En referencia a la **presentación de los registros**, la EGA reclama una plataforma única para presentar la documentación en formato electrónico que sirva para todas las autoridades competentes de Europea. Además, las **tasas** que se pagan para la presentación de los registros, la EGA considera que dada la gran contribución al sistema de salud que representan, deberían ser más indicativas de un trabajo más eficiente por parte de las autoridades reguladoras, especialmente en la revisión y concesión de las autorizaciones.

En relación a los **requisitos nacionales por parte de las autoridades sanitarias**, la EGA reclama la eliminación de dicho requisitos adicionales. La EGA considera que los requisitos adicionales para parte de las autoridades nacionales deben ser reducidos o omitidos para conseguir una completa armonización en Europa y evitar retrasos en las autorizaciones, en concreto, se refieren a precios y reembolso. Todos los elementos diferentes de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos no deben ser parte de la autorización de comercialización de los medicamentos. En referencia a los **estudios de bioequivalencia**, la EGA reclama mayor armonización en la interpretación e implementación de las guías por parte de las autoridades sanitarias.

Con respecto a **los pacientes y a los profesionales de la salud**, la EGA considera que en las páginas web de la agencia se debería crear una subsección específica para los medicamentos genéricos destinada a que los pacientes y los profesionales de la salud puedan entender el concepto de medicamento genérico y la sustitución de medicamentos.

Por último, la EGA considera que las autoridades nacionales competentes deberían implementar políticas activas para prevenir en sus respectivos territorios campañas negativas que ponen en duda la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos

7.4.3. La Generics Pharmaceutical Association (GPhA)

La "*Generic Pharmaceutical Association*" (GPhA) es la asociación creada en el año 2000 de fabricantes y distribuidores de medicamentos de prescripción genéricos, fabricante de principios activos y proveedores de otros productos o servicios a la industria de los medicamentos genéricos en Estados Unidos. La GPhA está formada por tres asociaciones (la "*Generic Pharmaceutical Industry Association*", la "*National Association of Pharmaceutical Manufacturers*", y la "*National Pharmaceutical Alliance*") proporcionando así una única asociación para la industria con más fuerza.

El objetivo de la GPhA es mejorar la vida de los consumidores proporcionando un acceso más rápido y asequible de los medicamentos. De este modo, la GPhA avanza en el interés de sus miembros a través de iniciativas científicas y reguladoras en el ámbito federal e internacional.

Cabe destacar en la web de la GPhA¹⁹⁶, un resumen sobre sus objetivos acerca de diferentes temas relacionados con los medicamentos genéricos. A continuación se estudian los aspectos más destacados en referencia al registro de medicamentos genéricos:

En referencia a las **patentes**, la GPhA se opone a restringir el derecho de las partes en los casos de litigio de resolver sus disputas fuera del proceso judicial. El hecho de llegar a acuerdos en casos de litigio por patente reduce casos muy largos con apelaciones potenciales y garantiza que medicamentos genéricos más asequibles que los medicamentos innovadores puedan llegar al mercado antes de que expire la patente. La prohibición de acuerdos entre compañías forzaría a continuar casos de litigio hasta su resolución y los medicamentos genéricos entrarían al mercado solo si la compañía gana el caso. Por tanto, la GPhA se compromete a preservar la ley actual que permite a las compañías llegar a acuerdo fuera del proceso judicial.

En relación al **uso de medicamentos genéricos**, la GPhA da soporte a iniciativas y políticas en los estados que fomentan el uso de medicamentos genéricos seguros, eficaces y asequibles. La GPhA se opone a todos los intentos de excluir ciertas categorías terapéuticas de medicamentos de las prácticas estándar de la sustitución. La GPhA busca oportunidades de asociarse con los estados para desarrollar materiales de soporte para el uso de los medicamentos genéricos, para una mejor aceptación y entendimiento de los pacientes.

Respecto a las **tasas**, la GPhA da soporte a una completa implantación del programa de "*Generic user fee program*" (GDUFA) mediante el cual los fabricantes de medicamentos genéricos y sus principios activos pagan un dinero en valor de tasas cada año fiscal que permite las autorizaciones de los medicamentos y las inspecciones de las instalaciones en el tiempo estimado permitiendo así un rápido acceso de los medicamentos genéricos y una disposición de medicamentos cuyo coste es alrededor de un 80% del medicamento de referencia disponible para los pacientes.

7.5. Discusión: Análisis comparativo

A continuación se realiza un análisis comparativo entre Europa y Estados Unidos de los diferentes aspectos estudiados en este capítulo:

1. La existencia de un organismo oficial a nivel internacional como la **Conferencia Internacional de Armonización (ICH)** es un punto clave en la globalización del registro de medicamentos. La ICH desde su creación hasta la actualidad ha trabajado en la elaboración de recomendaciones técnicas para el registro de medicamentos con el fin de optimizar recursos y eliminar retrasos en el lanzamiento de medicamentos.

La relevancia del proyecto ICH radica en el hecho de que es un esfuerzo común entre autoridades y la industria farmacéutica. En concreto, la ICH consiste en un proyecto conjunto de las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica procedente de Europa, Estados Unidos y Japón. Por parte de las autoridades reguladoras participan, la "*Comisión Europea*" de Europa, el "*Ministry of Health, Labor and Welfare*" (MHLW) de Japón y la "*Food and Drug Administration*" (FDA) de Estados Unidos. Por parte de la industria farmacéutica participan la "*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*" (EFPIA) de Europa, la "*Japan Pharmaceutical Manufacturers Association*" (JPMA) de Japón y la "*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*" (PhRMA) de Estados Unidos. La participación de otras regiones no-ICH supera las expectativas del proceso de armonización y evidencia un interés a nivel mundial en las directrices de la ICH y en su utilización.

Por tanto, el futuro de la ICH pasa la selección de nuevos temas y extender al máximo sus estándares y así incrementar la uniformidad de los requerimientos para el desarrollo de nuevos medicamentos a nivel global.

2. En Europa, el sistema que rige los procedimientos de registro actuales se basa en la cooperación entre todas las **autoridades nacionales de los distintos Estados Miembros** que forman la Unión Europea y la **Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)**. La EMA actúa como punto central del sistema, coordinando los recursos científicos de las diferentes autoridades nacionales. En el **Procedimiento de Registro Centralizado**, la compañía farmacéutica presenta el Expediente de Registro del nuevo medicamento a la EMA y es dicha Agencia quien evalúa el expediente y emite una opinión. En base a esta opinión, la Comisión Europea toma la Decisión de conceder la autorización sanitaria de comercialización del mismo. En el **Procedimiento de Registro de Reconocimiento Mutuo o Descentralizado** y en el **Procedimiento de Registro Nacional**, la compañía farmacéutica presenta el expediente de registro a las autoridades sanitarias nacionales quienes evalúan la solicitud y conceden la autorización sanitaria.

El CMDh englobado en el "*Heads of Medicines Agencies*" que es una red de responsables de las Agencias Nacionales tiene una importante función facilitadora en la evaluación de medicamentos de los procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizado a través de una labor científica y regulatoria.

En Estados Unidos, la **Food and Drug Administration (FDA)** actúa como punto central del sistema que rige los procedimientos de registro actuales. Existe un **único procedimiento de registro** para comercializar un medicamento genérico (*ANDA; Abbreviated New Drug Applications*). En este único procedimiento de registro, la compañía farmacéutica presenta el expediente de registro a la FDA quien evalúa a través de uno de sus centros el expediente y toma la Decisión de conceder la autorización sanitaria de comercialización del mismo.

Por tanto, la organización del sistema de procedimiento de registro de Estados Unidos, supone una armonización completa de los criterios de evaluación científica del medicamento, mientras que en Europa la evaluación de los expediente de registro se lleva a cabo por distintas agencias dependiendo del tipo de procedimientos mediante el cual se presente la solicitud de registro del medicamento genérico. A diferencia de Europa, en Estados Unidos no hay un mismo personal integrado para la evaluación de medicamentos innovadores y genéricos y esto podría conducir a diferencias en los estándares de evaluación aplicados a ambos tipos de medicamentos.

3. La **EMA** es un organismo descentralizado que utiliza los recursos científicos de las autoridades nacionales. Su responsabilidad es la protección y promoción de la salud pública a través de la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y los medicamentos de uso veterinario.

La **FDA** es un organismo con personal y recursos propios. La FDA lleva a cabo su misión de proteger la salud pública y la seguridad de la población a través de la regulación, no solo de medicamentos de uso humano y veterinario, sino también de otros muchos productos como alimentos, productos cosméticos o dispositivos médicos, por lo naturalmente, que presenta una estructura mucho más compleja que la EMA.

A continuación se presentan las conclusiones sobre los siguientes aspectos estudiados durante el presente capítulo para las agencias nacionales de los diferentes Estados miembros, EMA y la FDA:

- ✓ si cuentas con **estructuras especializadas** para la evaluación de los medicamentos genéricos
- ✓ si en su web hay alguna **información** concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos
- ✓ si en su web disponen de una **base de datos** para buscar información de los medicamentos genéricos autorizados.

4. En la **Tabla 84** se presentan las estructuras especializadas de las agencias nacionales de los Estados Miembros, la EMA y la FDA.

Ninguna de las agencias nacionales europeas ni la EMA tienen **estructuras especializadas** para la evaluación de los medicamentos genéricos.

En Estados Unidos hay una **oficina especializada** en la evaluación de medicamentos genéricos: la **Office of Generic Drugs (OGD)** es la oficina dentro de la estructura de la FDA responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos comercializados en Estados Unidos. La OGD está a su vez organizada en distintas oficinas.

Tabla 84: Agencias sanitarias que cuentan con estructuras especializadas para la evaluación de medicamentos genéricos

ESTADO MIEMBRO	ESTRUCTURAS ESPECIALIZADAS PARA LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS
ALEMANIA	× NO
AUSTRIA	× NO
BÉLGICA	× NO
BULGARIA	× NO
CHIPRE	× NO
CROACIA	× NO
DINAMARCA	× NO
ESLOVENIA	Idioma local
ESPAÑA	× NO
ESTONIA	× NO
FINLANDIA	× NO
FRANCIA	× NO
GRECIA	× NO
HOLANDA	× NO
HUNGRÍA	× NO
IRLANDA	× NO
ITALIA	× NO
LATVIA	× NO
LITUANIA	× NO
LUXEMBURGO	× NO
MALTA	× NO
POLONIA	× NO
PORTUGAL	× NO
REINO UNIDO	× NO
REP CHECA	× NO
REP ESLOVACA	× NO
RUMANIA	× NO
SUECIA	× NO
EUROPA (EMA)	× NO
ISLANDIA	× NO
LIECHTENSTEIN	Idioma local
NORUEGA	× NO
ESTADOS UNIDOS (FDA)	✓ SI (Office of Generic Drugs)

La estructura de la FDA para la evaluación de medicamentos genéricos es una estructura madura y especializada para desarrollar con eficacia la evaluación de estos medicamentos.

La "*Office of Research Standards*" (ORS) está formada por la "*Division of Therapeutic Performance*" que lleva a cabo investigaciones para establecer estándares de bioequivalencia de los medicamentos genéricos y también para poder disponer de medicamentos genéricos complejos que se encuentran actualmente en el mercado americano; es también responsable de asegurar la equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos que ya están en el mercado y proporcionar asesoramiento científico a la industria farmacéutica; y la "*Division of Quantitative Methods and Modeling*" que utiliza modelos predictivos o fisiológicos de comportamiento de los medicamentos u otros métodos cuantitativos, herramientas computacionales, correlaciones *in vitro-in vivo* que aseguren la equivalencia de los medicamentos genéricos y permitan desarrollar nuevas políticas de desarrollo de medicamentos genéricos y proporciona asesoramiento dentro de la FDA en la utilización programas científicos para la evaluación de los expedientes de registro.

La "*Office of Bioequivalence*" (OB) está formada por las "*Divisiones of Bioequivalence I, II y III*" que son responsables de la evaluación de los datos de bioequivalencia de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos tanto *in vivo* como *in vitro* y los protocolos de los estudios de bioequivalencia y de desarrollar nuevos métodos de bioequivalencia o revisar los existentes y la "*Division of Clinical Review*" es responsable de evaluar los estudios de bioequivalencia en el caso de que sean clínicos.

La "*Office of Generic Drug Policy*" (OGDP) está formada por la "*Division of Policy Development*" encargada de desarrollar recomendaciones, MaPPs, y otros documentos con respecto a los medicamentos genéricos, desarrolla con la OGD políticas con respecto a los medicamentos genéricos, es también encargada de las retiradas de medicamentos genéricos, se coordina con organizaciones externas en temas de interés internacional y es responsable de la publicación y el mantenimiento del "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*" (*Orange Book*) y de la coordinación de políticas relacionadas con su contenido (incluyendo temas de periodos de exclusividad, códigos de equivalencia terapéutica, códigos de patentes, de formas farmacéuticas); y la "*Division of Legal and Regulatory Support*" revisa cualquier petición a la OGD y soporta el trabajo de las políticas del CDER de los medicamentos genéricos, coordina el trabajo de temas relacionados con la ley *Hatch-Waxman* (incluyendo la revisión de la autorización del medicamento genérico en los casos en que se presenta una certificación de párrafo IV y los 180 días de exclusividad).

La "*Office of Regulatory Operations*" (ORO) está formada por: la "*Division of Filing Review*" responsable de la revisión de los expedientes de registro y determina si están suficientemente completos, monitoriza las cartas de deficiencias y proporciona evaluación sobre temas de patentes y exclusividad; la "*Division of Labeling Review*" evalúa y autoriza todos los aspectos relacionados con el etiquetado de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos y monitoriza los etiquetados de los nuevos medicamentos (incluyendo el estado de las patentes y exclusividad) para asesorar a los solicitantes de medicamentos genéricos y asegurar consistencia con el medicamento de referencia, y la "*Division of Project Management*" lleva a cabo la gestión del proceso de evaluación de los expedientes de registro en relación con todas las disciplinas, planifican, organizan, priorizan, asignan el trabajo de revisión, monitorizan y controlan los recursos para la revisión de los expedientes de registro para asegurar los objetivos de los evaluadores, equipos, disciplinas y la propia OGD y optimizan de forma continuada la disposición de recursos para mejorar la eficacia de las tareas de evaluación y la "*Division of Quality Management Systems*" es responsable de asegurar que la evaluación de los expedientes y las actividades de toma de decisión están bien documentadas y siguen un proceso claramente definido y científicamente riguroso, desarrollan, implementan y soportan procedimientos de mejora continua de procesos para incrementar la eficiencia y monitorizan todas las actividades de evaluación y emiten datos sobre el progreso de los trabajos y la distribución de los recursos, y monitorizan, documentan y dan soporte al desarrollo de los empleados a través de un programa de formación y entrenamiento, de forma que aseguren que los empleados están debidamente formados para llevar a cabo el trabajo del que son responsables.

5. Respecto a la **información** concreta del registro de los medicamentos genéricos en las respectivas regiones, la mayoría de las agencias nacionales europeas no disponen de información en sus webs, con las siguientes excepciones de interés (ver **Tabla 85**):

- ✓ En **Austria**, la página web de la "*Austrian Medicines and Medical Devices Agency*" muestra información sobre el uso de un medicamento autorizado en Austria como medicamento de referencia europeo.
- ✓ En **Croacia**, hay un apartado con preguntas y respuestas con conceptos básicos sobre los genéricos y su intercambiabilidad destinados a los pacientes y los profesionales.
- ✓ En **España**, la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) muestra información sobre la posición de la Agencia respecto a las garantías de calidad de los medicamentos genéricos que se comercializan en España.
- ✓ En **Finlandia**, la "*Finnish Medicines Agency*" (FIMEA) muestra información sobre medidas adoptadas por la agencia con respecto a las solicitudes de medicamentos genéricos en Finlandia debido al incremento sustancial de las solicitudes de registro de estos medicamentos.
- ✓ En **Francia**, la "*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*" (ansm) tiene publicado un informe muy completo sobre los medicamentos genéricos en Francia.

- ✓ En **Holanda**, la "*Medicines Evaluation Board*" (MEB) muestra información completa sobre medicamentos genéricos (concepto, registro, autorización, monitorización, patentes, ficha técnica y prospecto) y hay una discusión interesante sobre estudios de bioequivalencia y sustitución de medicamentos.
- ✓ En **Portugal**, la "*Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saude I.P.*" (*INFARMED*) muestra información sobre alternativas de medicamentos.
- ✓ En la **República Checa**, el "*State Institut for Drug Control*" (SULK) muestra información sobre el tiempo de evaluación de los medicamentos genéricos que es menor a lo establecido para el resto de medicamentos.

En Europa, la EMA tiene un apartado en su web dedicado exclusivamente a los medicamentos genéricos con información muy completa sobre el concepto de medicamento genérico desde el punto de vista científico y legal (patentes, exclusividad de datos) y destaca el papel de la EMA en la evaluación de los medicamentos genéricos presentados por el procedimiento centralizado. Igual que el resto de medicamentos que evalúa la EMA, es posible buscar para los medicamentos genéricos los informes de evaluación (*EPAR – "European Assessment Report"*). Además, hay dos documentos de preguntas y respuestas sobre los medicamentos genéricos dónde se clarifican algunos aspectos interesantes de los mismos, y se destaca un tema que hasta ahora no se había comentado: la EMA no tiene competencia en materia de precios y reembolso.

En Estados Unidos, la FDA tienen un apartado principal en su web para los medicamentos genéricos. En este apartado principal hay una gran cantidad de información de ayuda a la industria farmacéutica para el registro de un medicamento genérico:

- ✓ Enlace al "*Orange Book*"
- ✓ Enlace a la "*Office of generics Drugs*" (*OGD*)
- ✓ Enlace a la base de datos de las autorizaciones de medicamentos genéricos "*ANDA (Generic) Drug Approvals*".
- ✓ Enlace a las recomendaciones que aplican a los medicamentos genéricos
- ✓ Enlace a las secciones del *Code of Federal Regulation* que aplican a los medicamentos genéricos y los MaPPs
- ✓ Formularios necesarios y *check lists* para la presentación de las solicitudes de medicamentos genéricos.

6. Respecto a la disponibilidad de una **base de datos** (ver **Tabla 86**) para buscar información de los medicamentos genéricos autorizados, la mayoría de las agencias nacionales europeas no dispone de una base de datos donde poder filtrar y hacer una búsqueda de sólo medicamentos genéricos. Sólo la agencia de la República Eslovaca y Portugal tienen una base de datos dónde es posible filtrar la búsqueda por medicamento genérico.

En Europa, la EMA tiene una la base de datos dónde realizar una búsqueda de solo aquellos que son "medicamentos genéricos". Tal y como se ha comentado anteriormente, lo interesante de esta base de datos es que el resultado muestra entre otros aspectos los informes de evaluación (*EPAR – "European Assessment Report"*).

En Estados Unidos, la FDA también tiene una base de datos donde realizar una búsqueda de solo aquellos que son “medicamentos genéricos”. Lo interesante de esta base de datos es que el resultado muestra entre otros aspectos, el historial del proceso de registro, incluyendo la carta de autorización del medicamento, y los equivalentes terapéuticos del medicamento seleccionado.

Tabla 85: Agencias sanitarias que cuentan con información sobre registro de medicamentos genéricos en su web

ESTADO MIEMBRO	INFORMACIÓN SOBRE REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS
ALEMANIA	× NO
AUSTRIA	✓ SI (medicamento autorizado en Austria como medicamento de referencia europeo)
BÉLGICA	× NO
BULGARIA	× NO
CHIPRE	× NO
CROACIA	✓ SI (intercambiabilidad)
DINAMARCA	× NO
ESLOVENIA	Idioma local
ESPAÑA	✓ SI (posición de la AEMPS respecto a las garantías de calidad de los medicamentos genéricos)
ESTONIA	× NO
FINLANDIA	✓ SI (medidas adoptadas respecto a las solicitudes de medicamentos genéricos en Finlandia)
FRANCIA	✓ SI (Informe sobre los medicamentos genéricos en Francia)
GRECIA	× NO
HOLANDA	✓ SI (concepto, registro, autorización, monitorización, patentes, ficha técnica y prospecto y discusión sobre sustitución)
HUNGRÍA	× NO
IRLANDA	× NO
ITALIA	× NO
LATVIA	× NO
LITUANIA	× NO
LUXEMBURGO	× NO
MALTA	× NO
POLONIA	× NO
PORTUGAL	✓ SI (alternativas de medicamentos)
REINO UNIDO	× NO
REP CHECA	✓ SI (tiempo de evaluación menor de los medicamentos genéricos)
REP ESLOVACA	× NO
RUMANIA	× NO
SUECIA	× NO
EMA	✓ SI (concepto, patentes, exclusividad de datos)
ISLANDIA	× NO
LIECHTENSTEIN	Idioma local
NORUEGA	× NO
FDA	✓ SI (Información completa sobre el registro de medicamentos genéricos para la industria farmacéutica)

Tabla 86: Agencias sanitarias que cuentan con una base de datos en la web que permite filtrar por medicamento genérico

ESTADO MIEMBRO	HAY UNA BASE DE DATOS EN LA WEB PARA BUSCAR LOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS	BASE DE DATOS QUE PERMITA FILTRAR POR MEDICAMENTO GENÉRICO
ALEMANIA	× NO	---
AUSTRIA	× NO	---
BÉLGICA	× NO	---
BULGARIA	× NO	---
CHIPRE	× NO	---
CROACIA	× NO	---
DINAMARCA	✓ SI	× NO
ESLOVENIA	Idioma local	---
ESPAÑA	✓ SI	× NO
ESTONIA	✓ SI	× NO
FINLANDIA	✓ SI	× NO
FRANCIA	✓ SI	× NO
GRECIA	✓ SI	× NO
HOLANDA	✓ SI	× NO
HUNGRÍA	✓ SI	× NO
IRLANDA	✓ SI	× NO
ITALIA	× NO	---
LETONIA	✓ SI	× NO
LITUANIA	✓ SI	× NO
LUXEMBURGO	✓ SI	× NO
MALTA	✓ SI	× NO
POLONIA	× NO	---
PORTUGAL	✓ SI	✓ SI
REINO UNIDO	✓ SI	× NO
REP CHECA	✓ SI	× NO
REP ESLOVACA	✓ SI	✓ SI
RUMANIA	× NO	---
SUECIA	✓ SI	× NO
EMA	✓ SI	✓ SI
ISLANDIA	✓ SI	× NO
LIECHTENSTEIN	Idioma local	---
NORUEGA	✓ SI	× NO
FDA	✓ SI	✓ SI

4. Por último, se observa que las asociaciones de la industria farmacéutica de los medicamentos genéricos ejercen un papel muy importante en el proceso del registro de los medicamentos genéricos. Se ha estudiado la asociación internacional de los fabricante de medicamentos genéricos (*"International Generic Pharmaceutical Alliance" (IGPA)*) y las dos asociaciones en Europa y Estados Unidos integradas en ella: la *"European Generic Medicines Association" (EGA)* y la *"Generics Pharmaceutical Association" (GPhA)*.

Todas ellas persiguen unos mismos objetivos que son los de asegurar que todos los consumidores tienen acceso a medicamentos de calidad asequibles, y estos objetivos los desarrollan a través de diferentes actividades centradas básicamente en actuaciones de soporte sobre políticas y regulaciones que aseguren el acceso a estos medicamentos, y el desarrollo científico y profesional de sus miembros.

A destacar, un interesante documento de la EGA sobre sus objetivos del 2015 publicado en su web del que se han estudiado los aspectos más destacados que nos permite ver las discrepancias de las asociaciones de fabricantes de medicamentos genéricos con respecto a la actual normativa europea que dificulta el registro de los medicamentos genéricos en Europa:

- ✓ Aspectos sobre la definición actual de medicamentos de referencia
- ✓ Aspectos sobre la no suficiente definición en la normativa de qué trámites administrativos necesarios para el lanzamiento del medicamento genérico se pueden realizar durante el tiempo de vigencia de la patentes del medicamento de referencia.
- ✓ Aspectos sobre mejoras en los actuales procedimientos de registro.
- ✓ Aspectos sobre la base legal de medicamento híbrido
- ✓ Aspectos sobre un mayor uso del procedimiento centralizado
- ✓ Aspectos sobre la posibilidad de que exista una plataforma única en Europa para la presentación de los registros
- ✓ Aspectos sobre mejora de las tasas
- ✓ Aspectos sobre una mayor armonización en la interpretación e implementación de las guías por parte de las autoridades sanitarias.
- ✓ Eliminación de los requisitos nacionales por parte de las autoridades sanitarias.

8

PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Las agencias reguladoras deben iniciar un procedimiento de registro a través del cual evaluarán la calidad y la eficacia del medicamento genérico y tomarán una decisión sobre la concesión de la autorización de comercialización.

En este capítulo se estudia el sistema de registro de medicamentos en Europa y en Estados Unidos para los medicamentos genéricos con el objetivo estudiar las similitudes y las diferencias entre ambas regiones.

8.1. Los procedimientos de registro en Europa

De acuerdo al artículo 6 de la Directiva 2001/83/CEE para que una compañía farmacéutica pueda comercializar un nuevo medicamento en un Estado Miembro debe haber obtenido de dicho Estado una autorización (autorización nacional) o bien que se le haya concedido una autorización de acuerdo al Reglamento 2309/93/CEE (autorización comunitaria).

Según el artículo 8 de la misma Directiva, las compañías farmacéuticas deben realizar pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas que presentaran (expediente de registro) ante la autoridad competente de uno o más Estados Miembros con objeto de obtener dicha autorización. Estos Estados Miembros iniciaran un procedimiento de registro por el que evaluaran la calidad, seguridad y eficacia del medicamento para conceder o denegar la autorización de comercialización.

En Europa, un medicamento genérico puede ser autorizado a través de uno de los siguientes procedimientos de registro:

- ✓ un procedimiento estrictamente europeo denominado **Procedimiento Centralizado**
- ✓ dos procedimientos de ámbito europeo pero con gran intervención de las autoridades sanitarias de los Estados Miembros, denominados **Procedimiento de Reconocimiento Mutuo** y **Procedimiento Descentralizado**
- ✓ un **Procedimiento Nacional**

A continuación se procede al estudio de estos tres procedimientos de registro aplicados a los medicamentos genéricos.

8.1.1. El Procedimiento Centralizado¹⁹⁷

8.1.1.1. Regulación del procedimiento

El procedimiento centralizado está regulado por el Reglamento 726/2004/CEE¹⁹ del Consejo y el Capítulo 4 "*Centralised Procedure*" del Volumen 2A *Procedures for marketing authorisation*¹⁹⁸ del *Notice to Applicants*. Este procedimiento se utiliza para obtener una autorización de comercialización en todos los Estados Miembros de la Unión Europea (incluidos Noruega, Islandia y Liechtenstein).

8.1.1.2. Agencia evaluadora

La compañía farmacéutica presenta el expediente de registro a la **Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)**, que es quien concede la autorización de comercialización del medicamento válida en todos los Estados Miembros de la Unión Europea.

8.1.1.3. El medicamento genérico

Los medicamentos genéricos que pueden ser autorizados por procedimiento centralizado son los siguientes:

- ✓ **Medicamentos genéricos de medicamentos de referencia que hayan sido autorizados por el procedimiento centralizado.** Alternativamente, estos medicamentos genéricos pueden ser autorizados por procedimiento nacional, de reconocimiento mutuo o descentralizado. Estos medicamentos siempre deben cumplir las siguientes condiciones:
 - el resumen de las características del producto debe ajustarse en todos los aspectos relevantes al del medicamento autorizado por la Unión Europea, excepto aquellas partes que se refieran a indicaciones o formas farmacéuticas aún cubiertas por patente en el momento en que el medicamento genérico se comercialice
 - se autorizaran con el mismo nombre en todos los Estados miembros en los que se haya presentado la solicitud. Todas las versiones lingüísticas de la Denominación Común Internacional (DCI) se considerarán equivalentes.
 - **Medicamentos genéricos de medicamentos de referencia que hayan sido autorizado por procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado** cuya autorización sea de interés para los pacientes a nivel comunitario (por ejemplo, indicado para una enfermedad de interés comunitario). Para estos medicamentos también es de aplicación que deben autorizarse con el mismo nombre en todos los Estados Miembros.

8.1.1.4. El medicamento de referencia

En general, el medicamento de referencia es común e idéntico en todos los Estados Miembros y ha sido evaluado de forma única por la EMA, por lo que no hay aspectos a considerar previos a la utilización del procedimiento.

8.1.1.5. Etapas en el procedimiento

El procedimiento se caracteriza en el hecho de que la compañía farmacéutica realiza una única solicitud, hay un único procedimiento de evaluación del expediente de registro del medicamento por parte de la EMA, quien concede una única autorización válida en todos los Estados Miembros que forman parte de la Unión Europea.

La EMA debe asegurar una opinión por parte del "*Committee for Medicinal Products for Human Use*" (CHMP) en **210 días** desde la recepción de una solicitud válida y el procedimiento tiene una duración total de aproximadamente **300 días**.

El procedimiento se divide en las siguientes etapas:

- ✓ Pasos previos al inicio del procedimiento
- ✓ Presentación de la solicitud de autorización
- ✓ Validación de la documentación
- ✓ Evaluación de la documentación
- ✓ Obtención de la autorización de comercialización

8.1.1.5.1. Pasos previos al inicio del procedimiento

Previamente al inicio del procedimiento, la EMA ofrece a la compañía farmacéutica la posibilidad de celebrar una reunión entre ambas partes con el fin de presentar la propuesta de solicitud y discutir aspectos sobre el funcionamiento del procedimiento. Esta reunión llamada "*Pre-submission meeting*" se considera muy beneficiosa, sobre todo si la compañía farmacéutica no tiene experiencia previa. La guía "*Pre-submission meetings*"¹⁹⁹ detalla las instrucciones de estas reuniones.

Cabe destacar la guía EMA "*Procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications*" (EMA/CHMP/225411/2006)²⁰⁰ es un documento de preguntas y respuestas para los solicitantes que vayan a utilizar el procedimiento centralizado en el caso de los medicamentos genéricos.

Aproximadamente **unos 7 meses antes** de presentar la solicitud, la compañía farmacéutica debe notificar a la EMA su intención de presentar la solicitud de comercialización y una fecha estimada para dicha presentación. En esta notificación ("*Presubmission request form*"²⁰¹) se hace constar, entre otros datos de interés, una justificación de la elección del procedimiento centralizado ya que la EMA debe autorizar previamente el uso del procedimiento atendiendo a la innovación que vaya a aportar el medicamento a los pacientes de la Unión Europea: en el caso de los medicamentos genéricos es suficiente con justificar mediante una declaración que indique que se tiene "acceso automático" a dicho procedimiento en aplicación del artículo 3(3) del Reglamento 726/2004. Además, se deben aportar detalles del medicamento de referencia utilizado en el desarrollo del medicamento genérico.

Aproximadamente **entre 12 y 4-6 meses antes** de presentar la solicitud, la compañía farmacéutica debe presentar una propuesta de nombre de medicamento (según la guía "*Guideline on the acceptability of invented names for human medicinal products processed through centralised procedure*" (EMA/CHMP/287710/2014 Rev.6)²⁰²). Los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado deben utilizar un mismo nombre en toda la Unión Europea. Hay un grupo de revisión del nombre del medicamento ("*Name Review Group*" – *NRG*), también para los medicamentos genéricos.

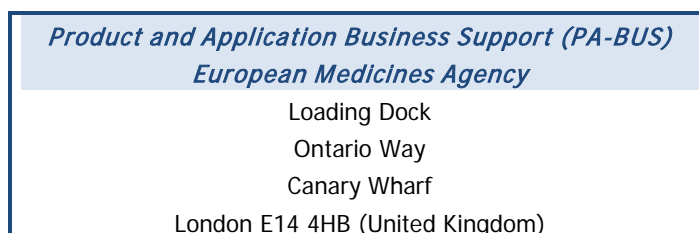
Aproximadamente **3 meses antes** de presentar la solicitud, la EMA nombra el Ponente y el Co-Ponente que llevarán a cabo la evaluación científica del medicamento y prepararán el informe de evaluación. Ambos son miembros del Comité CHMP y son elegidos por este Comité. Su elección se basa en criterios objetivos que aseguren que la evaluación científica se lleva a cabo con los mejores expertos en el área. En los medicamentos genéricos, cuando hay diferentes compañías farmacéuticas que presentan solicitudes basadas en el mismo estudio de bioequivalencia, se asigna el mismo Ponente con el fin de asegurar y facilitar consistencia en la evaluación científica. Estos casos deben ser identificados en los "*Pre-submission meetings*". En las solicitudes de medicamentos genéricos puede no ser necesario la asignación de un Co-Ponente ("*Procedural Advice on CHMP/CAT rapporteur/co-rapporteur appointment principles, objective criteria and methodology in accordance with Article 62 (1) of Regulation (EC) NO 726/2004*" (EMA/151751/2010 Rev.3)²⁰³).

Además, se asigna un *Product Team* para la solicitud que consta de un *Product Team Leader* (PTL) y unos *Product Team Members* (PTM) asignados por la EMA y que son responsables de llevar a cabo todos los aspectos relacionados con el procedimiento de la solicitud antes y después de la autorización, y sirven de nexo de unión entre el Ponente, la EMA y la compañía farmacéutica solicitante.

8.1.1.5.2. Presentación de la solicitud de autorización

El solicitante de la autorización de comercialización debe ser una persona natural o jurídica legalmente responsable de la comercialización del medicamento establecida en el Área Económica Europea (Estados Miembros de la Unión Europea, Noruega, Islandia, Liechtenstein).

La compañía farmacéutica debe presentar la **solicitud de autorización**, el **expediente de registro del medicamento** y el **comprobante de pago de tasas**:



La fecha de presentación es una fecha acordada entre el solicitante y la misma EMA, a fin de establecer un calendario para el procedimiento óptimo para ambas partes. La EMA recomienda utilizar el *eSubmission Gateway* o *eSubmission Web Client* para presentar las solicitud debido a que son canales seguros de presentación electrónica de la documentación.

La **carta de solicitud** debe estar firmada y proporciona información acerca del origen y la naturaleza de la solicitud.

El **expediente de registro** está formado por:

- ✓ Una copia del expediente de registro electrónico (Módulo 1 a Módulo 5) para el Ponente y el Co-Ponente.
- ✓ Los otros miembros del CHMP pueden requerir una copia del expediente de registro. En la guía "*Dossier requirements for Centrally Authorised Products (CAPs)*" (EMA/497021/2012 Rev.17.)²⁰⁴ se proporcionan los requisitos de presentación del expediente de registro para los diferentes miembros del CHMP.

Además, en la presentación de la solicitud se deben tener en cuenta la información sobre los requisitos específicos que están descritos en la web de la EMA "*Presubmission guidance: questions and answers: European Medicines Agency / European Commission website references substituting information previously available in notice to applicants – chapter 7 of volume 2A* (EMA/358526/2012)²⁰⁵" y que se resumen a continuación:

- ✓ El **idioma** requerido es el inglés
- ✓ Sólo se acepta la **presentación electrónica** del expediente de registro en **e-CTD**.
- ✓ No se deben aportar **muestras del principio activo y el producto terminado**. Estas pueden ser requeridas durante el procedimiento.
- ✓ Se debe proceder al **pago de las tasas**.

- ✓ No se deben aportar *mock-ups*. Estos se deben aportar y son evaluados al final del procedimiento. En el momento de la solicitud solo se debe aportar un ejemplo de mock-up en inglés y uno multilingüe del acondicionamiento primario y secundario.

Finalmente, las **tasas de presentación del 2015** para un medicamento genérico se indican en la **Tabla 87**.

Tabla 87: Tasas 2015 en el Procedimiento Centralizado

TASAS 2015 para las solicitudes de medicamentos genéricos	
Agencia Europea de medicamentos (EMA)	108,100 euros Para una dosis asociada a una forma farmacéutica y una presentación
	+ 10,800 euros Por cada dosis o forma farmacéutica adicional incluyendo una presentación
	+ 7,000 euros (por cada presentación adicional de la misma forma farmacéutica o dosis)

8.1.1.5.3. Validación de la documentación

La EMA realiza la validación de la documentación que consiste en una comprobación administrativa de que la solicitud cumple con los requisitos administrativos, legales y técnicos, es decir que la documentación incluida en el Módulo 1 es completa, una confirmación de que se encuentran presentes los Módulos 2 a 5 en la estructura correcta y que se han pagado las tasas correspondientes.

En caso de faltar alguna parte de la documentación o de que su estructura sea incorrecta, la EMA concede un plazo determinado para completarla. En la web de la EMA "*Presubmission guidance: questions 21 to 30*"²⁰⁶, la pregunta 29: "*What are the main principles that my application should follow in order to pass validation successfully?*" aporta los aspectos más comunes de invalidación de las solicitudes, y cabe destacar que no nombra aspectos específicos para las solicitudes de medicamentos genéricos.

Si la validación es positiva, la EMA informa por escrito, se asigna un **número identificativo** al expediente a través de sistema *SIAMED* y puede iniciarse la evaluación. El número identificativo tiene el siguiente formato:

Número identificativo: EMA/H/C/xxxxxx			
EMA	H para medicamentos de uso humano	C para el procedimiento centralizado	xxxxxx 6 dígitos secuenciales y únicos para cada medicamento

Este número identificativo es comunicado por la EMA después de la validación y debe incluirse en cualquier correspondencia futura. Cada procedimiento administrativo relacionado con este medicamento llevará una letra según la naturaleza del procedimiento (excepto la presentación de la solicitud) y un número detrás de cuatro dígitos. A modo de ejemplo, la solicitud inicial de un medicamento: EMA/H/C/xxxxxx/0000.

8.1.1.5.4. Evaluación de la documentación

La EMA debe asegurar que el CHMP ha emitido su opinión en el plazo de 210 días.

Una vez completada la etapa de validación y si el Ponente y Co-Ponente disponen del expediente de registro, la EMA empieza el procedimiento en la fecha establecida del mes que se encuentra publicada en la guía *EMA "Timetables"* (EMA/756691/2014)²⁰⁷:

- ✓ En los medicamentos genéricos de medicamentos de referencia autorizados por procedimiento centralizado, el procedimiento empieza el mismo mes.
- ✓ En los medicamentos genéricos de medicamentos de referencia autorizados por procedimiento de reconocimiento mutuo, descentralizado o nacional, la EMA solicita al Estado Miembro donde el medicamento de referencia recibió la autorización que transmita en el periodo de un mes, confirmación de que está o estuvo autorizado junto con la composición completa y cualquier otra información que se considere relevante. El procedimiento de evaluación se inicia una vez se disponga de esta información.

En la **Tabla 88** se detallan las etapas del Procedimiento Centralizado, y a continuación se tratan los aspectos más relevantes durante el procedimiento:

- ✓ Durante la etapa de evaluación, el CHMP puede establecer grupos científicos asesores independientes en relación con la evaluación de tipos específicos de medicamentos que lo requieran o para determinados tratamientos. También puede recibir asesoramiento de los grupos de trabajo en cualquier aspecto científico concreto.
- ✓ El Ponente y Co-Ponente evalúan el expediente de registro y elaboran un **Informe de Evaluación Preliminar**, sobre el cual el resto de miembros del CHMP realizan sus comentarios.
- ✓ En base al Informe de Evaluación Preliminar y a los comentarios del CHMP, el Ponente y Co-Ponente elaboran una **Lista de preguntas consolidada** que identifica las objeciones mayores y las objeciones menores para la compañía farmacéutica junto con las primeras recomendaciones sobre la autorización del medicamento y una discusión científica del CHMP.
- ✓ La compañía farmacéutica dispone como máximo de tres meses (ampliable a 6 meses) para elaborar el **Documento de Respuesta** (guía de la EMA: "*Time allowed for applicants to respond the questions and issues raised during the assessment of new marketing authorisation applications in the Centralised procedure*" (EMA/75401/2006 Rev. 02) (²⁰⁸).

- ✓ La **exposición oral** es una oportunidad para la compañía farmacéutica para explicar aspectos del expediente de registro que hayan podido no quedar claros a los miembros del CHMP y se puede celebrar a petición tanto del CHMP como de la compañía farmacéutica. Se concede un tiempo para que la compañía pueda prepararse la sesión. (guía de la EMA: "*Guidance to Applicants on CPMP oral explanations in relation to centralised procedure*" (CPMP/2390/01 rev. 1)²⁰⁹.
- ✓ Durante el procedimiento, el CHMP puede solicitar (si lo considera necesario) a un Laboratorio Estatal que someta el medicamento, sus materias primas, los productos intermedios u otros componentes a comprobaciones analíticas. Los resultados se tendrán en consideración en el Informe de Evaluación.
- ✓ Durante el procedimiento, el CHMP solicita una **pre-inspección** de los lugares de fabricación y control y/o los lugares de realización los estudios pre-clínicos y clínicos. En los medicamentos genéricos, los plazos de las inspecciones son más cortos, en concreto, el **Día 90** se adopta el requisito de solicitar la inspección y los resultados se reportan el **Día 150**. Hay dos tipos de inspección, la que verifica cumplimiento de las GMP (aplicable a plantas de fabricación fuera del EEA o sin acuerdos de reconocimiento con Europa) y la que verifica actividades de fabricación y control relacionadas con la evaluación del expediente.

Con respecto a las pre-inspecciones de GCPs también el **Día 90** se adopta el requisitos de solicitar una inspección y los resultados de la inspección se reportan el **Día 150**.

- ✓ El Ponente y Co-Ponente elaboran un Informe de Evaluación Final y una Ficha Técnica Final. Con estas últimas recomendaciones del Ponente y Co-Ponente, las respuestas a la Lista de preguntas y la exposición oral, el CHMP emiten antes de 210 días por consenso o al menos, por mayoría absoluta de los miembros su **Opinión**. En los medicamentos genéricos, si no hay objeciones, la Opinión del CHMP podría emitirse el Día 120, el Día 180 o como el resto de medicamentos, el Día 210 (Guía de la EMA: "*Timetable for generics applications*" (EMA/327896/2005)²¹⁰.

En caso de **Opinión positiva**, la EMA transmite antes de 30 días la Opinión en todos los idiomas oficiales de la Unión Europea a la Comisión Europea para la adopción de la Decisión. La Opinión se acompaña de la SPC, las posibles condiciones que se impongan en el uso del medicamento, texto para el etiquetado y el prospecto y el Informe de Evaluación.

En el caso de **Opinión negativa**, la EMA debe informar a la compañía farmacéutica quien dispone de 15 días para comunicar a la EMA su intención de interponer una apelación. En 60 días desde la recepción de la Opinión, la compañía farmacéutica debe interponer la apelación, y en 60 días más, el CHMP debe considerar si la opinión debe ser revisada.

- ✓ Después de la Opinión, la compañía farmacéutica debe proporcionar las **traducciones** en todos los idiomas de la Unión Europea de la ficha técnica, etiquetado, prospecto y condiciones de la autorización de comercialización. Estas traducciones son revisadas por los Estados Miembros y la EMA para la adopción de los textos definitivos. En el caso de los medicamentos genéricos, las revisiones sólo son revisadas por la EMA los días 110 y 165, y no se requiere la revisión por parte de los Estados Miembros (*The linguistic review process of product information in the centralised procedure – human* (EMA/5542/02/Rev 4.2)²¹¹). Además, el se debe proporcionar a la EMA un **diseño color** del acondicionamiento primario y secundario para cada forma farmacéutica.
- ✓ La EMA prepara en colaboración con el la compañía farmacéutica un resumen de la Opinión ("*Summary Opinion*") que publicará en su web después de la adopción de la Opinión del CHMP.
- ✓ Finalmente, la EMA envía la Opinión del CHMP a la Comisión Europea para la adopción de la Decisión.

Tabla 88: Calendario del Procedimiento Centralizado

DÍA DEL PROCEDIMIENTO	ACCIONES
Día 0	Inicio del procedimiento
Día 80	Los miembros del CHMP y la EMA reciben el Informe de Evaluación del Ponente y Co-ponente. La EMA envía el Informe de Evaluación al solicitante (sólo para información)
Día 100	El Ponente, el Co-Ponente, los demás miembros del CHMP y la EMA reciben comentarios de los miembros del CHMP.
Día 115	Los miembros del CHMP y la EMA reciben la Lista de Preguntas del Ponente y el Co-Ponente, que incluye las recomendaciones y la discusión científica del CHMP
Día 120	El CHMP adopta la Lista de Preguntas y la EMA las envía al solicitante. Como máximo el Día 120, el CHMP debe solicitar el procedimiento de inspección, si se requiere (Día 90 en los medicamentos genéricos)
CLOCK STOP (3 meses)	
Día 121	El solicitante presenta el documento de respuestas, incluyendo una revisión de la ficha técnica, etiquetado y prospecto en inglés.
Día 150	El Ponente y el Co-ponente envían un nuevo Informe de Evaluación con las respuestas a los miembros del CHMP y a la EMA. La EMA envía el Informe de Evaluación al solicitante (sólo para información). Se realiza la Pre-Inspección (en los medicamentos genéricos , resultado de la Pre-Inspección)
Día 170	Los miembros del CHMP envían comentarios al Ponente y Co-Ponente, los demás miembros y la EMA.
Día 180	Discusión en el CHMP y decisión sobre la necesidad una nueva lista de preguntas y/o una explicación oral. En el caso de requerirse la explicación oral hay otra "parada de reloj" para prepararla. Resultados del informe de Pre-Inspección a la EMA, al Ponente y al co-Ponente.
CLOCK STOP (1 mes)	
Día 181	Explicación Oral
Día 181 a 210	El solicitante envía el borrador final de ficha técnica, etiquetado y prospecto en inglés al Ponente, co-Ponente, EMA y miembros del CHMP.
Día 210	El CHMP adopta una Opinión*, emite un Informe de Evaluación y establece el tiempo para que el solicitante presente las traducciones de la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto del medicamento.

* En los **medicamentos genéricos**, la Opinión puede emitirse el Día 120, Día 180 o Día 210

DÍA DEL PROCEDIMIENTO	ACCIONES
Día 215	El solicitante proporciona a la EMA la traducción a todos los idiomas de la UE, la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto, y la EMA envía estos textos a los Estados Miembros. En los medicamentos genéricos , sólo la EMA revisa los textos.
Día 232	El solicitante proporciona a la EMA las traducciones finales de la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto en todos los idiomas considerando los comentarios recibidos por los Estados Miembros el Día 229.
Día 237	Transmisión de la Opinión y Anexos en todos los idiomas al solicitante, la Comisión y los miembros del Comité directivo
Día 246	El solicitante proporciona a la EMA un diseño en color del material de acondicionamiento primario y secundario para cada forma farmacéutica.

8.1.1.5.5. Concesión o denegación de la autorización de comercialización

En un plazo de **30 días** desde la recepción de la Opinión positiva del CHMP, la Comisión Europea elabora un **Borrador de Decisión** sobre la autorización de comercialización del medicamento. Solo en casos excepcionales, la Decisión puede diferir de la Opinión del CHMP.

La Comisión Europea envía el Borrador de Decisión a los Estados Miembros, a la compañía farmacéutica y al Comité Permanente, que es el Comité que regula el sector farmacéutico. Si la Opinión del Comité Permanente es positiva, la Comisión procede a adoptar la **Decisión** en un plazo de **30 días** según el procedimiento establecido en el Capítulo 6 "*Decision making procedure for the adoption of commission decisions*"²¹² del Notice to Applicants.

Después **60 días** desde la Decisión de la Comisión Europea, en el caso de Opinión positiva del CHMP, la EMA hace público el Informe de Evaluación con excepción de los aspectos considerados confidenciales para la compañía farmacéutica. Este informe publico es denominado "*European Public Assessment Report*" (EPAR). En el caso de Opinión negativa del CHMP, la EMA publica los motivos de dicha opinión en el "*Refusal European Public Assessment Report*".

El procedimiento centralizado supone una única autorización válida en todos los Estados Miembros de la Unión Europea y conduce a un único conjunto de información a los pacientes, es decir, el texto tanto del etiquetado como del prospecto viene establecido por la Decisión de la Comisión, y los Estados Miembros deben respetarlo. A pesar de ello, se permite a los Estados Miembros que decidan sobre parte del texto del etiquetado para que sea posible indicar cierta información específica de cada Estado Miembro, como por ejemplo, el precio del medicamento, las condiciones de reembolso, las condiciones de prescripción o dispensación. Esta información específica está localizada en una área del material de acondicionamiento secundario denominada "**Blue box**" (Guía de la EMA: "*Guideline on the Packaging Information of Medicinal Products for Human Use Authorised by the Community*"²¹³). La información a incluir en la "**Blue box**" para España es precio (PVP y PVPIVA), las condiciones de financiación (cupón precinto), las condiciones de prescripción / dispensación, la identificación (Código Nacional y Código de barras) y símbolos y pictogramas (en caso necesario). En cuanto a medicamentos genéricos, solo Italia, Portugal y España tienen requisitos específicos (ver **Tabla 91**).

Los medicamentos autorizados se publican trimestralmente en el Diario Oficial de la Unión Europea (DO) y se inscriben en el Registro Comunitario. Después de la autorización de comercialización, la EMA no tiene competencia en materia de precios ni reembolso que son competencia nacional de cada uno de los Estados Miembros. Desde el momento de concesión de la autorización del medicamento, el expediente de registro debe mantenerse actualizado respecto a cualquier modificación tecnológica en la fabricación y en los métodos de control que deben ser notificados o autorizados por la EMA. Además, la autorización tiene una validez temporal de cinco años, transcurridos los cuales, se debe revalidar, actualizado el expediente de registro con las modificaciones que se hayan producido junto con datos referentes a la farmacovigilancia del medicamento.

La autorización de comercialización es denegada cuando no se haya demostrado adecuada o suficientemente la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento o cuando los datos o documentos presentados sean incorrectos o el etiquetado o prospecto propuestos no se ajusten a lo dispuesto en la normativa. La **denegación** de una autorización comunitaria de comercialización implica la prohibición de comercializar el medicamento de que se trate en toda la Unión Europea.

8.1.1.6. Autorizaciones concedidas

En la **Tabla 89** se muestra la evolución de procedimientos finalizados centralizados de medicamentos genéricos.

Tabla 89: Número de procedimientos finalizados centralizados de medicamentos genéricos (<http://www.ema.europa.eu>)

	Nº de procedimientos finalizados centralizados de medicamentos genéricos
2010	21
2011	26
2012	26
2013	15
2014	7

8.1.2. El procedimiento de reconocimiento mutuo²¹⁴

8.1.2.1. Regulación del procedimiento

El Procedimiento de Reconocimiento Mutuo está regulado por el Capítulo 4 de la Directiva 2001/83/CE¹² modificada por la Directiva 2004/27/CE¹⁷ y el Capítulo 2 "*Mutual Recognition*" del Volumen 2A *Procedures for marketing authorisation*²¹⁵.

Este procedimiento se utiliza para obtener una autorización de comercialización en más de un Estado Miembro (incluidos Noruega, Islandia y Liechtenstein) cuando en el momento de la solicitud, el medicamento ya dispone de una autorización en uno de ellos.

8.1.2.2. Agencias evaluadoras

La compañía farmacéutica presenta el expediente de registro a la autoridad sanitaria nacional de cada Estado Miembro donde desea obtener la autorización de comercialización del medicamento. El primer Estado Miembro donde su autoridad sanitaria nacional concedió la autorización de comercialización se denomina **Estado Miembro de Referencia**. Los Estados Miembros cuyas autoridades sanitarias nacionales reconocen la decisión tomada por el primer Estado Miembro se denominan **Estados Miembros Concernidos**. Al final del procedimiento, las autoridades emiten una autorización de comercialización nacional en los Estados Miembros concernidos.

8.1.2.3. El medicamento genérico

Todos los medicamentos genéricos convencionales pueden ser autorizados por el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo. Los medicamentos genéricos de medicamentos de referencia autorizados por procedimiento centralizado pueden autorizarse de forma opcional por procedimiento nacional, de reconocimiento mutuo o descentralizado. El procedimiento no es aplicable a medicamentos que se presentaron por procedimiento centralizado y se obtuvo una opinión negativa.

8.1.2.4. El medicamento de referencia

El estudio del medicamento de referencia en los distintos Estados Miembros en el que se presente la solicitud es un aspecto clave a considerar de forma previa a la utilización del procedimiento de registro de reconocimiento mutuo y descentralizado:

- ✓ **Caso 1:** El medicamento de referencia está autorizado en algunos Estados miembros pero no en todos los Estados Miembros incluidos en el procedimiento:

La elección del medicamento de referencia se debe discutir con el Estado Miembro de Referencia. La compañía farmacéutica debe demostrar que el medicamento genérico es bioequivalente con el medicamento de referencia y los Estados miembros deben aceptar dicha bioequivalencia con independencia de que el medicamento de referencia esté autorizado en todos los Estados miembros concernidos. Las autoridades sanitarias del Estado Miembro en el que el medicamento de referencia está autorizado deben transmitir a petición de cualquier Estado miembro en el plazo de 1 mes, una confirmación de que el medicamento de referencia está o estuvo autorizado en su Estado Miembro con la descripción completa de su composición y cualquier otra información relevante como la ficha técnica y la fecha de autorización. En caso de duda, cualquier Estado miembro concernido puede solicitar información adicional (Guía del CMDh "*Information to be submitted by the Member State of the European Reference Medicinal Product*" (CMDh/088/2006/Rev1)⁴⁹). Además, en el informe de evaluación, el Estado Miembro de Referencia debe incluir de forma confidencial, la información sobre el medicamento de referencia utilizado en el estudio de bioequivalencia junto con su composición cualitativa y cuantitativa y las especificaciones del medicamento.

- ✓ **Caso 2:** La dosis y/o la forma farmacéutica del medicamento de referencia está autorizada en algunos Estados miembros pero no en todos los Estados Miembros incluidos en el procedimiento:

En este caso, según lo establecido en la guía del CMD(h) "*Recommendation for applications submitted according to article 10 when the strength and/or the pharmaceutical form of the reference medicinal product differs between RMS/CMS(s)*" (CMDh/089/2002)²¹⁶ⁿ, es posible iniciar un procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado de acuerdo al artículo 10.1 (base legal de los medicamentos genéricos).

En los Estados miembros concernidos en los que el medicamento de referencia no se encuentra en la misma dosis y/o la forma farmacéutica que el medicamento genérico, el formulario de solicitud del Módulo 1 debe indicar la base legal 10.3 (base legal de los medicamentos híbridos). En general, se considera la base legal del procedimiento es el artículo 10 sin especificar 10.1 o 10.3, y se debe informar de ello al Estado Miembro de Referencia.

8.1.2.5. Etapas en el procedimiento

El procedimiento se caracteriza en el hecho de que una autorización de comercialización aprobada en un primer Estado Miembro de la Unión Europea puede ser reconocida por las autoridades sanitarias de otros Estados Miembros sin que estos tengan que volver a evaluar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

La unificación en los criterios normativos de evaluación en el conjunto de la Unión Europea hace posible este reconocimiento de unos Estados con otros en la evaluación de los expedientes de registro.

En caso de desacuerdo entre los diferentes Estados Miembros para conceder la autorización por razones de calidad, seguridad y/o eficacia del medicamento garantizada por el primer Estado Miembro, se pone en funcionamiento el **procedimiento de Arbitraje** en el que interviene la EMA para tomar una decisión única en los puntos de desacuerdo.

Los Estados Miembros deben garantizar la autorización de comercialización de un medicamento en **210 días** desde la recepción de una solicitud válida. Hay una primera etapa de preparación del informe de evaluación (90 días), una etapa de evaluación (90 días) y una etapa final de traducción de textos y emisión de las autorizaciones nacionales (30 días).

El procedimiento se divide en las siguientes etapas:

- ✓ Pasos previos al inicio del procedimiento
- ✓ Presentación de la solicitud
- ✓ Validación de la documentación
- ✓ Evaluación de la documentación
- ✓ Discusión en el Grupo de Coordinación (si se requiere)
- ✓ Obtención de la autorización de comercialización

8.1.2.5.1. Pasos previos al inicio del procedimiento

Previamente al inicio del procedimiento cabe destacar las siguientes etapas:

- ✓ Obtención de la primera autorización
- ✓ Actualización y consolidación del expediente de registro

8.1.2.5.1.1. Obtención de la primera Autorización Nacional

La compañía farmacéutica presenta el expediente de registro del medicamento a un único Estado Miembro dónde inicia un Procedimiento de Registro Nacional. La autoridad sanitaria del Estado Miembro evalúa dicho expediente por el procedimiento nacional que rige en ese Estado Miembro, emite un **Informe de Evaluación** de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento y concede la primera **Autorización sanitaria de comercialización**.

Una vez obtenida esta primera autorización nacional, la compañía farmacéutica se encuentra en disposición de poder extenderla a más Estados Miembros de la Unión Europea a través del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo.

El Estado que concede la primera autorización es el **Estado Miembro de Referencia**. Es preferible que una compañía farmacéutica informe desde el inicio al Estado Miembro de Referencia de su intención de utilizar esta primera autorización nacional para un posterior Procedimiento de Reconocimiento Mutuo. El papel del Estado Miembro de Referencia en el este procedimiento es clave ya que es quien evaluó la solicitud y emitió la autorización, y va a ser el moderador en las posibles discusiones entre los Estados Miembros y con el solicitante (Guía del CMD(h) *“Best Practice Guide for the Reference Member State in the Mutual Recognition and Decentralised procedures”* (CMDh/062/2001/Rev 2)²¹⁷.

8.1.2.5.1.2. Actualización y consolidación del expediente de registro

Una vez obtenida la primera autorización nacional, la compañía decide cuando desea iniciar el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo. En el tiempo transcurrido entre la autorización nacional y el inicio del procedimiento, la compañía farmacéutica puede haber introducido modificaciones a la autorización inicial y al expediente de registro consistentes en cambios en la fabricación y control del medicamento autorizado debido al progreso científico y tecnológico. Por ello, antes de iniciar el procedimiento la compañía farmacéutica y la autoridad del Estado Miembro de Referencia se reúnen para discutir los aspectos relevantes de actualización del expediente de registro, asegurándose que toda la información será presentada en el procedimiento europeo. Estas actualizaciones deben ser autorizadas a través del procedimiento de modificaciones en el Estado Miembro de Referencia e incorporadas al expediente de registro.

En referencia a los medicamentos genéricos, según la guía del CMD(h): "*Best Practice Guide on the compilation of the dossier for New Applications submitted through the Mutual Recognition and Decentralised Procedures*" (CMDh/077/2008/Rev.1)²¹⁸ en la preparación del expediente de registro consolidado se deben tener en cuenta aspectos relacionados con el medicamento de referencia, con el estudio de bioequivalencia y armonización entre los Estados Miembros.

El expediente de registro consolidado de los medicamentos genéricos debe incluir una discusión sobre la **elección del medicamento de referencia**, incluyendo aspectos como:

- ✓ El medicamento de referencia está autorizado en base a un expediente de registro completo.
- ✓ Consideraciones sobre el concepto de autorización global de comercialización, en relación a los datos de exclusividad.
- ✓ Consideraciones cuando el medicamento de referencia ya no se encuentra autorizado.
- ✓ Si la fecha de la primera autorización del medicamento de referencia fue anterior al acceso del Estado Miembro a la Unión Europea, el solicitante debe confirmar con la autoridad nacional que la autorización del medicamento de referencia cumple con el *Aquis Comunitario*.

El expediente de registro consolidado de los medicamentos genéricos debe incluir una discusión sobre el **medicamento utilizado en el estudio de bioequivalencia**, incluyendo aspectos como:

- ✓ En el Módulo 1.5 y Módulo 2 debe haber una discusión del medicamento utilizado en los estudios de bioequivalencia.
- ✓ El medicamento utilizado en el estudio de bioequivalencia debe formar parte de la autorización global de comercialización del medicamento de referencia y debe estar autorizado en la Unión Europea
- ✓ En el caso en que los resultados de bioequivalencia no estén incluidos en el expediente de registro (bioexención), se debe justificar en el Módulo 1.5.

Por último, el expediente de registro consolidado de los medicamentos genéricos debe incluir una discusión sobre **armonización entre los Estados Miembros**, incluyendo aspectos como:

- ✓ En la redacción del Resumen de las características del producto (ficha técnica), se deben considerar las fichas técnicas existentes del mismo medicamento en los distintos Estados Miembros y las de medicamentos con el mismo principio activo autorizados en otros procedimientos. Las discusiones sobre la redacción de la ficha técnica con el Estado Miembro de Referencia deben ser muy flexibles.

Las solicitudes de medicamentos genéricos deben presentar una revisión de las secciones relevantes de las **fichas técnicas, prospectos y etiquetados del medicamento de referencia** en los distintos Estados miembros concernidos (ver **Tabla 90**). Esta revisión se debe discutir con el Estado miembro de referencia antes de iniciar el procedimiento para asegurar el éxito del mismo. En base a esta información, el Estado Miembro de Referencia discute con el solicitante la mejor propuesta de ficha técnica, prospecto y etiquetado a presentar en el expediente de registro para asegurar el mejor consenso entre los Estados Miembros.

Tabla 90: Revisión de las secciones de la ficha técnica, prospecto y etiquetado

Revisión de las secciones de la ficha técnica, prospecto y etiquetado del medicamento de referencia autorizado en los Estados Miembros involucrados
FICHA TÉCNICA PROSPECTO y ETIQUETADO
Secciones: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Indicaciones terapéuticas ✓ Posología ✓ Contraindicaciones ✓ Advertencias y precauciones especiales de empleo

En principio, diferencias entre fichas técnicas autorizadas del medicamento de referencia en los distintos Estados miembros no deben obstaculizar el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo del medicamento genéricos siempre que dichas diferencias no tengan implicaciones terapéuticas (ver Guía del CMDh: *"CMDh Position paper on processing of generic applications when the generic has more indications or fewer indications than the reference product in the CMS (CMDh/087/2006/Rev 2)"*⁷¹).

- ✓ En los medicamentos de referencia autorizados tanto en el Estado Miembro de Referencia como en los Estados Miembros Concernidos pero no exista armonización en cuanto a dosis o formas farmacéuticas (Guía del CMDh: *"CMDh Recommendations for Applications submitted according to Article 10 when the strength and/or pharmaceutical form of the reference medicinal product differs between RMS/CMS(s)"*²¹⁶).
- ✓ Discutir la utilización del Medicamento Europea de Referencia cuando el medicamento no se encuentra autorizado en ninguno de los Estados Miembros involucrados en el procedimiento.

Como consecuencia de la actualización del expediente de registro, la compañía farmacéutica debe solicitar de manera formal por escrito al Estado Miembro de Referencia que actualice el Informe de Evaluación para iniciar el Procedimiento de Registro de Reconocimiento Mutuo.

El Estado Miembro de Referencia asigna un número de procedimiento. El número de procedimiento tiene el siguiente formato:

Número de procedimiento MRP: CC/H/nnnn/sss/MR/vvv					
CC	H	nnnn	sss	MR	vvv
Iniciales del Estado Miembro de Referencia	para medicamentos de uso humano	Número específico para el medicamento	Número secuencial. Número diferente para cada forma farmacéutica y dosis	para procedimientos de reconocimiento mutuo	Número secuencial para cada procedimiento relacionado con este medicamento I

La autoridad del Estado Miembro de Referencia dispone de **90 días** desde la recepción de esta solicitud para preparar el **Informe de Evaluación** actualizado. El informe de evaluación es un aspecto clave del procedimiento y debe ser suficientemente detallado para que los Estados Miembros Concernidos puedan tomar una decisión sobre la autorización del medicamento. En este informe, el Estado Miembro de Referencia debe explicar porque considera que el medicamento debe ser autorizado y debe detallar las consideraciones relativas a la relación beneficio-riesgo del mismo. La guía del CMD(h) "*Best Practice Guide on the Assessment Report for Mutual Recognition and Decentralised Procedures*" (CMDh-073-2003, Rev4)²¹⁹ detalla la estructura y contenido del informe de evaluación, que debe contener cuatro apartados:

- ✓ Visión general
- ✓ Calidad
- ✓ Datos no clínicos
- ✓ Datos clínicos

El Informe de Evaluación de los medicamentos genéricos presenta algunas particularidades:

- ✓ En la visión general, se debe adjuntar un anexo confidencial (que no se mostrará al solicitante) declarando la composición completa cualitativa y cuantitativa y la especificación del medicamento de referencia utilizado en el estudio de bioequivalencia para que los Estados Miembros Concernidos puedan compararlo con el medicamento autorizado y comercializado en sus respectivos territorios.

- ✓ Además, se pueden combinar las partes no-clínicas y clínicas en un solo apartado. En la web del CMD(h) existe un "*template*" para este documento combinado específico para la evaluación clínica de los medicamentos genéricos "*Non Clinical / Clinical AR for Generics - MRP & DCP*"²²⁰. En este documento los Estados Miembros han acordado que sólo deben ser discutidos el resumen y valoración de los datos de bioequivalencia.
- ✓ En el caso que la SPC sea diferente que la del medicamento de referencia (por ejemplo, el Estado Miembro de referencia autorizó más indicaciones para el medicamento de referencia que los Estados Miembros Concernidos), el informe de evaluación debe resaltar las diferencias y aportar la justificación y documentación necesaria para la indicación adicional.
- ✓ En el caso de los Medicamentos Europeos de Referencia y si la información proporcionada en la ficha técnica del medicamento es diferente o desconocida por el Estado Miembro de Referencia, éste debe iniciar una discusión científica con el Estado Miembro que tiene autorizado el Medicamento Europeo de Referencia para soportar con datos la SPC el medicamento que se presenta.

La autoridad sanitaria del Estado Miembro de Referencia debe notificar a la compañía farmacéutica que ha finalizado la elaboración del Informe de Evaluación. Este informe aunque es un documento confidencial, normalmente el Estado Miembro de Referencia permite que la compañía farmacéutica disponga de él.

8.1.2.5.2. Presentación de la solicitud

El titular de la autorización de comercialización debe ser una persona natural o jurídica legalmente responsable de la comercialización del medicamento establecida en el Área Económica Europea (Estados Miembros de la Unión Europea, Noruega, Islandia, Liechtenstein).

La compañía farmacéutica debe presentar la **solicitud de autorización, el expediente de registro del medicamento** y el **comprobante de pago de tasas** a los Estados Miembros Concernidos donde desea comercializar el medicamento. Al mismo tiempo, la autoridad sanitaria del Estado Miembro de Referencia envía el **Informe de Evaluación** a los Estados Miembros Concernidos y a la compañía farmacéutica. Las direcciones de presentación en cada Estado Miembro son las establecidas en el apartado "*Contact Points*"²²¹ de la web del CMDh.

La carta de presentación de la solicitud debe incluir una lista de todos los Estados Miembros implicados y el Estado Miembro que actúa como Estado Miembro de Referencia. Además, se debe confirmar en la misma carta que el expediente de registro, la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado que se presentan a los Estados Miembros Concernidos son idénticos a los autorizados en el Estado Miembro de Referencia. La guía del CMD(h) *“Member States Recommendations on the Cover Letter for New Applications submitted through Mutual Recognition and Decentralised Procedures”* (CMDh_076_2007_Rev3)²²² recomienda el contenido que se debe incluir en las **cartas de presentación de las solicitudes** y proporciona un Modelo (*“Template: Cover letter for new applications submitted through MRP/DCP”*)²²³ que específicamente para los medicamentos genéricos incluye aspectos como:

- ✓ El uso de un Medicamento de Referencia Europeo, si aplica.
- ✓ Permite indicar si la dosis del medicamento de referencia difieren entre el Estado Miembro de Referencia y los Estados Miembros Concernidos.
- ✓ Permite indicar si la forma farmacéutica del medicamento de referencia difiere entre el Estado Miembro de Referencia y los Estados Miembros Concernidos.
- ✓ Permite indicar si las indicaciones del medicamento de referencia difieren entre el Estado Miembro de Referencia y los Estados Miembros Concernidos.

Además, en la presentación de la solicitud se deben tener en cuenta la información sobre los requisitos específicos en cada uno de los Estados miembros concernidos que están descritos en diferentes guías del CMDh:

- ✓ La guía *“Languages to be used for Marketing Authorisation Application (MAA), Variations and Renewals, National, Mutual Recognition and Decentralised applications”* (CMDh/259/2012 Rev. 1)²²⁴ describe el **idioma** requerido para cada apartado del expediente de registro en cada Estado miembro. La mayoría de Estados miembros aceptan todo el expediente de registro en inglés. Se observa que no hay diferencias entre las solicitudes de los medicamentos genéricos y el resto.
- ✓ La guía *“Requirements on submissions (number and format) for new applications within MRP, DCP and national procedures”* (CMDh/085/2008 Rev.15)²²⁵ aporta información sobre el **número de copias y el formato de presentación** (papel o electrónico) del expediente de registro en cada Estado miembro. Se observa que no hay diferencias entre las solicitudes de los medicamentos genéricos y el resto.
- ✓ La guía *“Mock-ups, specimens and samples–New application”* (CMDh/260/2012, Rev2)²²⁶ describe los requisitos respecto a **muestras del principio activo y el producto terminado** en cada Estado miembro. Se observa que no hay diferencias entre las solicitudes de los medicamentos genéricos y el resto.
- ✓ La guía *“Additional Data requested for New Applications in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures”* (CMDh/043/2007/Rev.09)²²⁷ lista los datos adicionales requeridos por los Estados Miembros y no descritos en la normativa europea. Se observa que no hay diferencias entre las solicitudes de los medicamentos genéricos y el resto.

- ✓ La guía "*Blue –box requirements*" (CMDh/258/2012/Rev.5)²²⁸ detalla la información que debe figurar en el prospecto y en el etiquetado de los medicamentos para cada Estado miembros relativa a la indicación del precio, el reembolso, estatus legal, identificación del medicamento, símbolos, pictogramas. Se observa que existen diferencias substanciales entre los distintos Estados Miembros. En cuanto a los medicamentos genéricos hay requisitos específicos en los siguientes Estados miembros: (en los demás Estados miembros no aparece ningún requisito especial en etiquetado y prospecto cuando es un medicamento genérico).

Tabla 91: Contenido de la *Blue Box* en los medicamentos genéricos

ESTADO MIEMBRO	Blue-Box
ITALIA	Etiquetado y Prospecto: Debajo del nombre del medicamento: " <i>Medicinale Equivalente</i> "
PORTUGAL	Etiquetado: Se debe incluir el símbolo "MG".
ESPAÑA	Etiquetado: Se debe incluir "Medicamento genérico" "EFG".

Finalmente, las **tasas de presentación**³ para un medicamento genérico en cada Estado Miembros se indican en la **Tabla 92**.

³ Fuente: <http://regulatory-fees.eu/calculator/>

Tabla 92: Tasas 2015 en el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo

ESTADO MIEMBRO	PAPEL	TASA	EXENCION DE TASAS		
			DOSIS	FORMA FARMACEUTICA	PRESENTACIÓN
ALEMANIA	RMS	21.000,00	10.500,00	10.500,00	---
	CMS	12.600,00	6.200,00	6.200,00	---
AUSTRIA	RMS	30.000,00	---	---	---
	CMS	6.800,00	---	---	---
BELGICA	RMS	9.750,60	---	---	---
	CMS	4.875,30	---	---	---
BULGARIA	RMS	6.135,60	1.533,90	4.601,70	---
	CMS	3.067,80	766,95	2.300,85	---
CHIPRE	RMS	17.080,00	---	---	---
	CMS	1.024,00	---	---	---
CROACIA	RMS	11.707,81	5.873,35	7.818,17	1.426,20
	CMS	3.928,53	1.854,06	3.150,61	1.426,20
DINAMARCA	RMS	10.128,80	Se paga una tasa única		
	CMS	9.592,38	---	---	---
ESLOVENIA	RMS	25.000,00	8.750,00	8.750,00	---
	CMS	1.800,00	500,00	500,00	---
ESPAÑA	RMS	8.434,22	---	---	---
	CMS	8.434,22	---	---	---
ESTONIA	RMS	14.000,00	---	---	---
	CMS	990,00	511,00	511,00	---
FINLANDIA	RMS	12.000,00	---	---	---
	CMS	6.000,00	---	---	---
FRANCIA	RMS	7.000,00	---	---	---
	CMS	14.000,00	---	---	---
GRECIA	RMS	30.720,00	---	---	---
	CMS	14.336,00	3.072,00	---	---
HOLANDA	RMS	13.810,00	---	---	---
	CMS	7.700,00	---	---	---
HUNGRIA	RMS	5.126,29	---	---	---
	CMS	3.824,37	---	---	---
IRLANDA	RMS	7.126,00	---	---	---
	CMS	5.350,00	656,00	2.859,00	---
ISLANDIA	RMS	19.315,95	2.331,24	2.331,24	---
	CMS	1.731,77	333,03	333,03	---
ITALIA	RMS	23.760,00	2.376,00	2.376,00	1.531,20
	CMS	23.760,00	2.376,00	2.376,00	1.531,20
LETONIA	RMS	9.960,10	7.968,02	8.821,81	7.968,02
	CMS	2.845,74	711,44	1.422,87	711,44

Tabla 92: Tasas 2015 en el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo (continuación)

ESTADO MIEMBRO	PAPEL	TASA	EXENCION DE TASAS		
			DOSIS	FORMA FARMACEUTICA	PRESENTACIÓN
LIECHTENSTEIN	RMS	0,00	No aceptas ser RMS		
	CMS	1.350,00	Austria actúa de CMS para Liechtenstein		
LITUANIA	RMS	4.392,00	1.049,00	1.049,00	---
	CMS	430,00	243,00	243,00	---
LUXEMBURGO	RMS	0,00	No aceptas ser RMS		
	CMS	600,00	---	---	---
MALTA	RMS	23.000,00	2.000,00	2.000,00	---
	CMS	250,00	---	---	---
NORUEGA	RMS	17.367,14	---	---	---
	CMS	12.735,90	11.578,09	11.578,09	---
POLONIA	RMS	5.120,15	---	---	---
	CMS	6.827,03	2.048,01	4.778,78	---
PORTUGAL	RMS	7.672,50	1.314,56	1.314,56	---
	CMS	3.069,00	613,80	613,80	---
REINO UNIDO	RMS	6.359,26	---	---	---
	CMS	9.430,63	---	---	---
REPUBLICA CHECA	RMS	7.290,31	3.681,25	3.681,25	---
	CMS	3.320,34	1.515,81	1.515,81	---
REPUBLICA ESLOVACA	RMS	9.000,00	---	---	---
	CMS	5.000,00	---	---	---
ROMANIA	RMS	9.050,00	2.420,00	4.830,00	---
	CMS	6.200,00	1.560,00	3.120,00	---
SUECIA	RMS	21.146,34	Se paga una tasa única		
	CMS	6.872,56	Se paga una tasa única		

8.1.2.5.3. Validación de la documentación

La etapa de validación se inicia cuando, de acuerdo a la guía "*Procedural advice: Automatic validation of MR/Repeat-use/DC Procedures*" ("CMDh/040/2001/Rev.4")²²⁹:

- ✓ la compañía farmacéutica ha informado al Estado Miembro de Referencia de la fecha de envío del expediente de registro a todos los Estados Miembros Concernidos (*dispatch letter*) y,
- ✓ el Estado Miembro de Referencia ha enviado el Informe de Evaluación a todos los Estados Miembros Concernidos.

Los Estados Miembros involucrados en el procedimiento realizan la validación de la documentación que consiste en una comprobación administrativa de que la solicitud cumple con los requisitos administrativos, legales y técnicos, es decir que la documentación incluida en el Módulo 1 es completa, una confirmación de que se encuentran presentes los Módulos 2 a 5 en la estructura correcta y que se han pagado las tasas correspondientes. Los Estados Miembros deben validar las solicitudes en un máximo de **14 días**.

En caso de faltar alguna parte de la documentación o de que su estructura sea incorrecta, la EMA concede un plazo determinado para completarla.

La comunicación entre los Estados Miembros se realiza a través del sistema *Communication and Tracking System (CTS Database)*, que es un sistema informático que permite intercambiar información entre todos los Estados Miembros durante todas las etapas del procedimiento. A través de este sistema los Estados Miembros pueden conocer los resultados de las validaciones y el calendario del procedimiento.

Si la validación es positiva por parte de todos los Estados miembros, el Estado Miembro de Referencia notifica que en cinco días empezará el procedimiento.

De acuerdo a la guía del CMD(h) "*CMDh Procedural advice on validation issues/national requirements common grounds for invalidation/delaying validation*"²³⁰ (CMDh/075/2007/Rev1), las causas más frecuentes de **invalidación de las solicitudes de medicamentos genéricos** son:

- ✓ El formulario de solicitud es incorrecto (el medicamento de referencia es incorrecto o se hace referencia a un Medicamento de Referencia Europeo cuando éste ya existe autorizado nacional).
- ✓ El medicamento de referencia utilizado para el estudio de bioequivalencia no proviene de la Unión Europea.
- ✓ El medicamento tomado como referencia no cumple el *Acquis Comunitario*.
- ✓ El periodo de exclusividad de datos del medicamento de referencia no ha vencido.

8.1.2.5.4. Evaluación de la documentación

Los Estados Miembros deben garantizar la autorización de comercialización de un medicamento en **90 días**. Durante estos días, los Estados Miembros Concernidos deben autorizar el **Informe de evaluación, la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado del medicamento**. El Estado Miembro de Referencia actúa como punto central de unión entre la compañía farmacéutica y los Estados Miembros Concernidos.

La fecha de inicio del procedimiento puede ser acordada entre el Estado Miembro de Referencia y la compañía farmacéutica, con el objetivo de facilitar el procedimiento. La guía del CMD(h) "*Recommendations on submission dates for Applications of the Mutual Recognition Procedure*" (CMDh/082/2002/Rev.7)²³¹ facilita la planificación de fechas para nuevas solicitudes por el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo.

En la **Tabla 93** se detallan las etapas del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo, y a continuación se tratan los aspectos más relevantes durante el procedimiento:

- ✓ Los Estados Miembros Concernidos deben enviar como máximo el **Día 50** sus **comentarios al Informe de Evaluación** al Estado Miembros de Referencia, a los demás Estados Miembros Concernidos y al solicitante. Los Estados Miembros deben diferenciar en sus comentarios aquellos que consideran "*puntos a considera*" y los que consideran "*riesgo potencial para la salud pública*"^{4 232}.
- ✓ El solicitante debe enviar el **Documento de Respuesta** a la Lista de preguntas como máximo el **Día 60** a todos los Estados Miembros. El Documento de Respuesta se prepara estructurando las respuestas a cada unos de los Módulos del expediente de registro e indicando en cada respuesta las iniciales del Estado miembro que planteó la objeción (Guía CMD(h): "*Applicant's Response document in Mutual Recognition and Decentralised Procedures for Marketing Authorisation Applications*" (CMDh/091/2003/Rev 4)²³³. El Documento de Respuesta es evaluado siempre por el Estado Miembro de Referencia y entregado por la compañía farmacéutica a los Estados Miembros Concernidos.
- ✓ El Estado Miembros de Referencia dispone hasta el **Día 68** para enviar el Informe de Evaluación de las respuestas del solicitante. Los Estados Miembros Concernidos envían sus comentarios al Informe de Evaluación alrededor del **Día 75**.
- ✓ Si algún Estado Miembro Concernido sigue identificando algún "*riesgo potencial para la salud pública*" o cualquier otros aspecto que considere relevante, entre el **Día 73 y 80** se celebra una "**Break-out session**" que son reuniones dentro del CMD(h) (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure for Human medicinal products*) y que están coordinadas por el Estado Miembro de Referencia con el objetivo de solucionar puntos discordantes entre los Estados Miembros.

⁴ A 'potential serious risk to public health' is defined as a situation where there is a significant probability that a serious hazard resulting from a human medicinal product in the context of its proposed use will affect public health

La guía *"Best practice guide on break-out sessions for mutual recognition and decentralised procedures" Sessions* (CMDh/072/2001/Rev 6)²³⁴ aporta el detalle de como se deben desarrollar estas reuniones que no son reuniones rutinarias que se requieran para todos los procedimientos, sino que tienen lugar sólo cuando se consideran necesarias y útiles para los Estados Miembros involucrados en el procedimiento. En estas reuniones participan el Estado Miembro de Referencia, los Estados Miembros Concernidos, expertos o asesores de los Estados Miembros, representantes de otros Estados Miembros que tengan interés en la discusión que se plantea, y si se requiere, representantes de la compañía farmacéutica. Al final de la reunión el Estado Miembro de Referencia debe preparar un resumen de la reunión para el resto de integrantes sobre los puntos discutidos y los acuerdos alcanzados.

- ✓ Antes del **Día 85** del procedimiento, los Estados Miembros Concernidos deben resolver los temas pendientes.

8.1.2.5.5. Procedimiento en el Grupo de Coordinación y Procedimiento de Arbitraje

En los casos de desacuerdo entre los Estados Miembros que intervienen en los procedimientos de Reconocimiento Mutuo o en el Procedimiento Descentralizado sobre el Informe de Evaluación, ficha técnica, prospecto o etiquetado, en los que respecta a objeciones que suponen *"riesgo potencial para la salud"*, se desencadena el procedimiento dentro del grupo de coordinación y en última instancia le sigue el Procedimiento de Arbitraje.

8.1.2.5.5.1. Procedimiento en el Grupo de Coordinación

El **Procedimiento en el Grupo de Coordinación** (CMDh) descrito en el artículo 29(3) de la Directiva 2001/83, es un procedimiento de **60 días** en el que los Estados miembros deben llegar a un acuerdo sobre los puntos de desacuerdo y adoptar una decisión. El solicitante tiene la oportunidad de expresar su punto de vista de forma oral o escrita antes de la Decisión del grupo de coordinación. Este procedimiento se encuentra descrito en el Capítulo 2 *"Mutual Recognition"* del Volumen 2A *"Procedures for marketing authorisation"*²¹⁵.

Si en los 60 días, los Estados Miembros no llegan a un consenso, se desencadena el Procedimiento de Arbitraje en la EMA pero los Estados Miembros que aprobaron el Informe de evaluación, ficha técnica, prospecto y etiquetado pueden autorizar el medicamento mientras dure el Procedimiento de Arbitraje.

8.1.2.5.2. Procedimiento de Arbitraje

En el **procedimiento de Arbitraje** descrito en el artículo 30 de la Directiva 2001/83, es un procedimiento de **90 días** en el que todos los miembros del CHMP de la EMA inician una evaluación científica y toman una decisión única y vinculante en todos los Estados Miembros sobre el punto de desacuerdo (en 60 días) y la Comisión Europea adopta una Decisión (en 30 días). La Decisión de la Comisión afecta a todos los Estados Miembros involucrados en el procedimiento, aquellos que donde el medicamento había sido autorizado y aquellos en el que no).

En caso de que la compañía farmacéutica esté en desacuerdo con la decisión tomada por el CHMP, tiene la posibilidad de iniciar un **proceso de apelación** ante el mismo, exponiendo las razones de desacuerdo dentro de los siguientes 60 días desde la toma de la Decisión por parte de la Comisión Europea. En 60 días más el CHMP decide si reconsiderar su posición y manifiesta su Opinión definitiva.

Este procedimiento se encuentra descrito en el Capítulo 3 "*Union Referral Procedures*" del Volumen 2A "*Procedures for marketing authorisation*"²³⁵

8.1.2.5.6. Concesión o denegación de la autorización de comercialización

Si el Día 90 hay consenso entre todos los Estados Miembros involucrados, el Estado Miembro de Referencia finaliza el procedimiento positivamente, incluye dicha conclusión en el **Informe de Evaluación Final** ("*Final Assessment Report*") y envía la Ficha técnica, el prospecto y el etiquetado finales acordados a los Estados Miembros Concernidos y al solicitante para que se inicie la etapa nacional del procedimiento.

Si el Día 90 no hay consenso entre los Estados Miembros involucrados, el Estado Miembro de Referencia finaliza el procedimiento e incluye dicha conclusión en el Informe de Evaluación Final junto con los temas que no han quedado resueltos y se inicia el Procedimiento en el Grupo de Coordinación y el Procedimiento de Arbitraje.

El "*Final Assessment Report*" es una actualización de la Visión general del Informe de Evaluación en el que se reflejan las discusiones y las conclusiones finales entre los Estados Miembros y debe ser finalizado tan pronto como acaba el procedimiento y enviado al solicitante.

El Informe de Evaluación Público ("*Public Assessment Report*") de todas las autorizaciones concedidas por Procedimiento de Reconocimiento Mutuo o Descentralizado es publicado en la web del *Head of Agencies* dentro de los 60 días posteriores a la finalización del procedimiento. Este informe está basado en el Informe de Evaluación Final eliminando las partes que se consideran confidenciales y en el caso de los medicamentos genéricos sigue el Modelo publicado en la guía "*Summary PAR – Generics*"²³⁶.

La etapa nacional tiene una duración de máximo **30 días** desde el cierre del procedimiento por parte del Estado Miembro de Referencia y cada autoridad nacional debe adoptar su Decisión nacional. En el caso que el medicamento se autorice, el solicitante debe facilitar en cinco días la traducción de la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado acordados al final del procedimiento a cada Estado Miembro para que estos puedan emitir las **autorizaciones nacionales**. Los Estados Miembros deben asegurar que la traducción es correcta de acuerdo a los textos acordados al final del procedimiento y solo se pueden introducir cambios lingüísticos y la información requerida a nivel nacional ("Blue Box").

Cada Estado Miembro Concernido que reconoce a nivel nacional la autorización del Estado Miembro de Referencia y adopta la ficha Técnica, el prospecto y el etiquetado, informa de ello al Estado Miembro de Referencia, a los demás Estados Miembros Concernidos, al CHMP y al solicitante.

Después de la autorización de comercialización, cabe destacar que la fijación de precios y reembolso son competencia nacional de cada unos de los Estados Miembros. La distribución de medicamentos se realiza a través de las farmacias y los medicamentos de prescripción requieren la prescripción por parte de un profesional de la salud.

Desde el momento de concesión de la autorización del medicamento, el expediente de registro debe mantenerse actualizado respecto a cualquier modificación tecnológica en la fabricación y variaciones en los métodos de control que deben ser de nuevo autorizadas por los Estados Miembros involucrados en el procedimiento. Además, la autorización tiene una validez temporal de cinco años, transcurridos los cuales, se debe revalidar, actualizado el expediente de registro con las modificaciones que se hayan producido junto con datos referentes a la farmacovigilancia del medicamento.

La autorización de comercialización es denegada cuando no se haya demostrado adecuada o suficientemente la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento o cuando los datos o documentos presentados sean incorrectos o el etiquetado o prospecto propuestos no se ajusten a lo dispuesto en la normativa.

Tabla 93: Calendario del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo

DIA DEL PROCEDIMIENTO	ACCIONES
90 días antes de la presentación	El solicitante solicita al Estados Miembro de Referencia (EMR) la actualización del informe de evaluación y el n° del procedimiento.
Día -14	El solicitante presenta el expediente de registro y el EMR circula el informe de evaluación con la ficha técnica el prospecto y el etiquetado a los Estados Miembros Concernidos (EMCs). Se inicia la validación de la solicitud en los EMC.
Día 0	Inicio del procedimiento
Día 50	Los EMCs envían sus comentarios con la Lista de preguntas al EMR y al solicitante.
Día 60	El solicitante presenta el documento de respuestas a los EMCs y al EMR.
Hasta el Día 68	El EMR envía a los EMCs el nuevo Informe de Evaluación
Día 75	Los EMCs envían al EMR y al solicitante los comentarios pendientes. <i>"Break-out session"</i> entre los Días 73-80, si se requiere
Día 85	Los EMCs envían al EMR y al solicitante cualquier comentario pendiente.
Día 90	Los EMCs notifican al EMR y al solicitante del dictamen final (y, en caso de dictamen negativo, también al secretariado del CMD(h)): Si se ha alcanzado un consenso , el EMR cierra el procedimiento y se inicia la etapa nacional de 30 días. Si no se alcanza un consenso , los puntos de desacuerdo presentados por los EMC son remitidos al CMD(h) por el EMR en los 7 días posteriores al Día 90.
Día 150 (si procede)	Para procedimientos remitidos al CMD(h): Si se alcanza un consenso a nivel del CMD(h), el EMR cierra el procedimiento y se inicia la etapa nacional de 30 días. Si no se alcanza un consenso a nivel del CMD(h), el EMR remite el asunto al CHMP de la EMA para arbitraje.
ETAPA NACIONAL	
5 días después del fin del procedimiento	El solicitante envía a los EMCs y al EMR traducciones de la ficha técnica, prospecto y etiquetado.
30 días después del procedimiento	Emisión de las autorizaciones de comercialización nacionales en los EMCs

8.1.2.6. Medicamentos genéricos autorizados por procedimiento de reconocimiento mutuo

En la **Tabla 94** se muestra la evolución de procedimientos finalizados de reconocimiento mutuo de medicamentos genéricos.

Tabla 94: Procedimientos finalizados de reconocimiento mutuo de medicamentos genéricos (<http://www.hma.eu/87.html> - Statistics)

	Nº de procedimientos finalizados de reconocimiento mutuo	
	Medicamentos genéricos	Medicamentos híbridos
2010	209	24
2011	158	14
2012	171	19
2013	136	12
2014	117	21

8.1.3. Procedimiento Descentralizado

8.1.3.1. Regulación del procedimiento

El Procedimiento Descentralizado está regulado por el Capítulo 4 de la Directiva 2001/83/CE¹² modificada por la Directiva 2004/27/CE¹⁷ y el Capítulo 2 "*Mutual Recognition*" del "*Volume 2A Procedures for marketing authorisation*"²¹⁵.

Este procedimiento se utiliza para obtener una autorización de comercialización en más de un Estado Miembro (incluidos Noruega, Islandia y Liechtenstein) cuando en el momento de la solicitud, el medicamento no dispone de ninguna autorización en ningún Estados Miembro.

8.1.3.2. Agencias evaluadoras

La compañía farmacéutica presenta el expediente de registro a la autoridad sanitaria nacional de cada Estado Miembro donde desea obtener la autorización de comercialización del medicamento. Uno de estos Estado Miembro va a realizar la evaluación científica del medicamento y se denomina **Estado Miembro de Referencia**. Los Estados Miembros cuyas autoridades sanitarias nacionales van a reconocer la evaluación científica realizada por el primer Estado Miembro se denominan **Estados Miembros Concernidos**. Al final procedimiento, las autoridades emiten una autorización de comercialización nacional en los todos los Estados Miembros (el de referencia y los concernidos).

8.1.3.3. El medicamento genérico

Como en el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo, todos los medicamentos genéricos convencionales pueden ser autorizados por el Procedimiento Descentralizado. Los medicamentos genéricos de medicamentos de referencia autorizados por procedimiento centralizado pueden autorizarse de forma opcional por procedimiento nacional, de reconocimiento mutuo o descentralizado. El procedimiento no es aplicable a medicamentos que se presentaron por procedimiento centralizado y se obtuvo una opinión negativa.

8.1.3.4. El medicamento de referencia

Las consideraciones sobre el medicamento de referencia son las mismas que las descritas en el apartado 8.1.2.4 para el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo.

8.1.3.5. Etapas en el procedimiento

El procedimiento se caracteriza en el hecho de que la evaluación científica realizada por un primer Estado Miembro de la Unión Europea puede ser reconocida por las autoridades sanitarias competentes de otros Estados Miembros sin que estos tengan que volver a evaluar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

La unificación en los criterios normativos de evaluación en el conjunto de la Unión Europea hace posible este reconocimiento de unos Estados con otros en la evaluación de los expedientes de Registro.

De la misma manera que en el Procedimiento de Registro de Reconocimiento Mutuo, en caso de desacuerdo entre los diferentes Estados Miembros para conceder la autorización por razones de calidad, seguridad y/o eficacia del medicamento garantizada por el primer Estado Miembro, se pone en funcionamiento el **procedimiento de Arbitraje** en el que interviene la EMA para tomar una decisión única en los puntos de desacuerdo.

El procedimiento tiene una duración variable entre 120 y 210 días desde la recepción de una solicitud válida. Hay una primera etapa de evaluación (Etapa I de 120 días) y una segunda etapa de evaluación (Etapa II de 90 días) y una etapa final de traducción de textos y emisión de las autorizaciones nacionales (30 días).

El procedimiento se divide en las siguientes etapas:

- ✓ Pasos previos al inicio del procedimiento
- ✓ Presentación de la solicitud
- ✓ Validación de la documentación
- ✓ Evaluación de la documentación
- ✓ Discusión en el Grupo de Coordinación (si se requiere)
- ✓ Obtención de la autorización de comercialización

8.1.3.5.1. Pasos previos al inicio del procedimiento

Previamente al inicio del procedimiento cabe destacar las siguientes etapas:

- ✓ Elección del Estado Miembro de Referencia
- ✓ Discusión con el Estado Miembro de Referencia

8.1.3.5.1.1. Elección del Estado Miembro de Referencia

En este procedimiento, la compañía farmacéutica debe disponer de un Estado Miembro de Referencia y para ello, debe solicitar a un Estado Miembro que actúe como referencia. Para solicitar un Estado Miembro de Referencia hay un formulario *“Request for RMS in a decentralised procedure, medicinal products for human use”*²³⁷ dónde se aportan datos básicos sobre el medicamento y la solicitud. Este formulario, firmado por la persona responsable de la compañía farmacéutica se envía al Estado Miembro de elección. En referencia a los medicamentos genéricos, contiene un apartado específico con datos sobre el medicamento de referencia y el estudio de bioequivalencia realizado.

Además, la guía *“Decentralised Procedure – Request to Act as RMS”* (CMDh/020/2009/Rev20)²³⁸ proporciona un enlace dónde se enviar dicho formulario para cada Estado Miembro junto con las recomendaciones de cada una de ellas para actuar como EMR. A través de este documento y las web de las agencias sanitarias, se han estudiado los siguientes aspectos relacionados con la solicitud de un slot:

- ✓ Cuál es el medio a través del cual se debe solicitar un slot.
En la mayoría de los Estados Miembros este formulario de solicitud de un slot debe enviarse por mail a la dirección indicada en el documento del Head of Agencies. Por tanto, cada agencia actúa de forma independiente para la recepción de este formulario por mail, y no hay un portal unificado para enviar este formulario. Cabe destacar Holanda dónde existe un Sistema de reserva on-line llamado (*MEB's Planning tool*)
- ✓ Si el Estado Miembro acepta el formulario estándar propuesto por el Head of Agencies.
Se ha procedido a consultar las distintas web de las Agencias nacionales y en la mayoría de ellas se acepta este formulario estándar como documento válido para la solicitud de los slots. Este hecho es indicativo de una armonización entre agencias en el contenido y formato de este formulario.
- ✓ Como se muestra la información en la web para solicitar slot y si hay un tiempo asignado de solicitud de slots.
La información en la web de cada una de las agencias nacionales está completamente desarmonizada entre Estados Miembros. Tampoco hay armonización en la forma en que las distintas agencias nacionales conceden los slots a las compañías farmacéuticas:

- Hay agencias que tienen publicada en la web los slots disponibles y que además se puede solicitar slots en cualquier momento: Holanda, Estonia, Islandia, Reino Unido.
 - Hay agencias que tienen publicada en la web los slots disponibles pero que permiten la reserva de slots solo en unos periodos concretos del año: Austria.
 - Hay agencias que no tienen publicados los slots disponibles pero que se puede solicitar slots en cualquier momento: Alemania, Islandia, Latvia).
 - Hay agencias que no tienen publicados los slots disponibles y que además permiten la reserva de slots solo en unos periodos concretos del año (ejemplo, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Hungría, Irlanda, Noruega, Polonia, Republica Eslovaca, Eslovenia,
 - Hay agencias que no tienen publicados los slots disponibles y que además se debe solicitar slots con un tempo establecido de antelación a la presentación estimada del expediente de registro y esperar respuesta: Bélgica, Malta, Portugal, Suecia.
-
- ✓ En cuanto tiempo se recibo la confirmación o no del slot
También es variable entre agencias, aunque en muchas de ellas son alrededor de 15 días o 3 semanas para la confirmación de la aceptación de slot: Bélgica, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Holanda, Suecia, Reino Unido. Algunos Estados miembros tardan algo más, alrededor de 1 mes (Portugal, República Eslovaca) y otros, a los poco días (Alemania).
 - ✓ Si los Estados Miembros dan prioridad de slots a determinados grupos de medicamentos
Hay algunas agencias que si están especializadas en la evaluación de determinado grupos de medicamentos: Bélgica y Noruega. Cabe destacar, República Eslovaca, cuya agencia está especializada en la evaluación de solicitudes de medicamentos genéricos que incluyen un estudio de bioequivalencia. La mayoría de las agencias no están especializadas en la evaluación de determinado medicamentos sino que aceptan cualquiera.
 - ✓ Si hay un aviso automático de slots
Cabe destacar que Austria tiene un sistema de aviso automático para comunicar a los cambios que se hayan producido en los slots publicados en la web. Dinamarca, también hay un aviso automático en el momento que abren los slots. Y Suecia tiene opción de avisar si hay cancelaciones en slots que ya estaban asignados.

En el estudio de este documento se concluye que:

- ✓ aunque el documento pretende unificar la información sobre la solicitud de slots en los diferentes Estados Miembros, en la práctica, se debe buscar la información en cada una de las web de las distintas agencias sanitarias para hallar información suficientemente actualizada ni detallada.
- ✓ De todos los Estados Miembros, cabe destacar la República Eslovaca, cuya agencia está especializada en la evaluación de solicitudes de medicamentos genéricos que incluyen un estudio de bioequivalencia. La mayoría de las agencias no están especializadas en la evaluación de determinado medicamentos sino que aceptan cualquiera.

8.1.3.5.1.2. Discusión con el Estado Miembro de Referencia

El papel del Estado Miembro de Referencia es clave ya que es quien va a evaluar la solicitud y quien va a preparar el informe de evaluación, y por tanto es el evaluador científico de la documentación, el asesor regulatorio del solicitante y el moderador en las posibles discusiones entre los Estados Miembros y con el solicitante (Guía del CMD(h) *“Best Practice Guide for the Reference Member State in the Mutual Recognition and Decentralised procedures”* (CMDh/062/2001/Rev 2)²¹⁷. Es preferible que la compañía farmacéutica discuta con el Estado Miembro de Referencia la propuesta de solicitud con el fin de facilitar que dicho estado esté preparado para elaborar el informe de evaluación en el tiempo establecido.

Las particularidades de las solicitudes de medicamentos genéricos son las mismas que en el apartado 8.1.2.5.1. para el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo.

El Estado Miembro de Referencia asigna un número de procedimiento. El número de procedimiento tiene el siguiente formato:

Número de procedimiento MRP: CC/H/nnnn/sss/MR/vvv					
CC Iniciales del Estado Miembro de Referencia	H para medicamentos de uso humano	nnnn Número específico para el medicamento	sss Número secuencial. Número diferente para cada forma farmacéutica y dosis	DC para procedimientos de reconocimiento mutuo	vvv Número secuencial para cada procedimiento relacionado con este medicamento I

8.1.3.5.2. Presentación de la solicitud

El titular de la autorización de comercialización debe ser una persona natural o jurídica legalmente responsable de la comercialización del medicamento establecida en el Área Económica Europea (Estados Miembros de la Unión Europea, Noruega, Islandia, Liechtenstein).

La compañía farmacéutica debe presentar la **solicitud de autorización, el expediente de registro del medicamento** y el **comprobante de pago de tasas** a los Estados Miembros donde pretende comercializar el medicamento. Las direcciones de presentación en cada Estado Miembro son las establecidas en el apartado *“Contact Points”*²²¹ de la web del CMDh.

La carta de presentación de la solicitud debe incluir una lista de todos los Estados Miembros implicados y el Estado Miembro que actúa como Estado Miembro de Referencia. Además, se debe confirmar en la misma carta que el expediente de registro, la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado que se presentan en todos los Estados Miembros son idénticos. Las particularidades de la carta de presentación en el caso de los medicamentos genéricos son las mismas que las descritas en el apartado 8.1.2.5.2 para el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo.

Además, en la presentación de la solicitud se deben tener en cuenta la información sobre los requisitos específicos en cada uno de los Estados miembros concernidos que están descritos en diferentes guías del CMDh y que son las mismas que las descritas en el apartado 8.1.2.5.2. para el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo.

Finalmente, las **tasas de presentación**⁵ para un medicamento genérico en cada Estado Miembros se indican en la **Tabla 95**.

⁵ Fuente: <http://regulatory-fees.eu/calculator/>

Tabla 95: Tasas 2015 en el Procedimiento Descentralizado

ESTADO MIEMBRO	PAPEL	TASA	EXENCION DE TASAS		
			DOSIS	FORMA FARMACEUTICA	PRESENTACIÓN
ALEMANIA	RMS	36.600,00	16.500,00	16.500,00	---
	CMS	18.100,00	7.100,00	7.100,00	---
AUSTRIA	RMS	37.000,00	---	---	---
	CMS	6.800,00	---	---	---
BELGICA	RMS	9.750,60	---	---	---
	CMS	4.875,30	---	---	---
BULGARIA	RMS	7.158,20	1.789,55	5.368,65	---
	CMS	3.579,10	894,77	2.684,32	---
CHIPRE	RMS	17.080,00	---	---	---
	CMS	1.024,00	---	---	---
CROACIA	RMS	19.487,09	9.762,99	13.004,36	---
	CMS	3.928,53	1.854,06	3.150,61	1.426,20
DINAMARCA	RMS	33.108,82	---	---	---
	CMS	21.074,73	Se paga una tasa única		
ESLOVENIA	RMS	29.000,00	8.750,00	8.750,00	---
	CMS	1.900,00	500,00	500,00	---
ESPAÑA	RMS	8.434,22	---	---	---
	CMS	8.434,22	---	---	---
ESTONIA	RMS	14.990,00	511,00	511,00	---
	CMS	990,00	511,00	511,00	---
FINLANDIA	RMS	20.000,00	---	---	---
	CMS	6.000,00	---	---	---
FRANCIA	RMS	21.000,00	---	---	---
	CMS	14.000,00	---	---	---
GRECIA	RMS	30.720,00	---	---	---
	CMS	14.336,00	3.072,00	---	---
HOLANDA	RMS	36.870,00	Se paga una tasa única		
	CMS	18.435,00	Se paga una tasa única		
HUNGRIA	RMS	5.126,29	---	---	---
	CMS	3.824,37	---	---	---
IRLANDA	RMS	20.000,00	656,00	5.090,00	---
	CMS	7.658,00	656,00	5.090,00	---
ISLANDIA	RMS	19.315,95	2.331,24	2.331,24	---
	CMS	1.731,77	333,03	333,03	---
ITALIA	RMS	23.760,00	2.376,00	2.376,00	1.531,20
	CMS	23.760,00	2.376,00	2.376,00	1.531,20
LETONIA	RMS	17.074,47	1.422,87	2.845,74	1.422,87
	CMS	4.268,62	1.422,87	2.845,74	1.422,87

Tabla 95: Tasas 2015 en el Procedimiento Descentralizado (continuación)

ESTADO MIEMBRO	PAPEL	TASA	TASAS ADICIONALES		
			DOSIS	FORMA FARMACEUTICA	PRESENTACIÓN
LIECHTENSTEIN	RMS	0,00	No aceptas ser RMS		
	CMS	1.350,00	---	---	---
LITUANIA	RMS	8.199,00	1.768,00	1.768,00	---
	CMS	430,00	243,00	243,00	---
LUXEMBURGO	RMS	0,00	---	---	---
	CMS	600,00	---	---	---
MALTA	RMS	23.000,00	2.000,00	2.000,00	---
	CMS	250,00	---	---	---
NORUEGA	RMS	21.998,38	13.893,71	13.893,71	---
	CMS	18.524,95	11.578,09	11.578,09	---
POLONIA	RMS	10.240,31	3.072,14	7.168,17	---
	CMS	6.827,03	2.048,01	4.778,78	---
PORTUGAL	RMS	7.672,50	1.759,66	1.759,66	---
	CMS	3.069,00	613,80	613,80	---
REINO UNIDO	RMS	24.621,76	---	---	---
	CMS	13.481,69	---	---	---
REPUBLICA CHECA	RMS	11.260,29	6.207,59	6.207,59	---
	CMS	3.320,34	1.515,81	1.515,81	---
REP. ESLOVACA	RMS	9.000,00	---	---	---
	CMS	5.000,00	---	---	---
ROMANIA	RMS	9.050,00	2.420,00	4.830,00	---
	CMS	6.200,00	1.560,00	3.120,00	---
SUECIA	RMS	63.439,03	Se paga una tasa única		
	CMS	6.872,56	Se paga una tasa única		

8.1.3.5.3. Validación de la documentación

La etapa de validación se inicia cuando, de acuerdo a la guía *"Procedural advice: Automatic validation of MR/Repeat-use/DC Procedures"* (" CMDh/040/2001/Rev.4)²³⁹:

- ✓ la compañía farmacéutica ha informado al Estado Miembro de Referencia de la fecha de envío del expediente de registro a todos los Estados Miembros Concernidos (*dispatch letter*)

Los Estados Miembros involucrados en el procedimiento realizan la validación de la documentación que consiste en una comprobación administrativa de que la solicitud cumple con los requisitos administrativos, legales y técnicos, es decir que la documentación incluida en el Módulo 1 es completa, una confirmación de que se encuentran presentes los Módulos 2 a 5 en la estructura correcta y que se han pagado las tasas correspondientes. Los Estados Miembros deben validar las solicitudes en un máximo de **14 días**.

La etapa de validación se inicia cuando: (ver guía del CMD(h) *"Procedural advice: Automatic validation of MR/Repeat-use/DC Procedures"* (March 2012))

- ✓ la compañía farmacéutica ha informado tanto al Estado Miembro de Referencia como a los Estados Miembros Concernidos de la fecha de envío del Expediente de Registro a todos los Estados Miembros Concernidos (*dispatch letter*).

En caso de faltar alguna parte de la documentación o de que su estructura sea incorrecta, la EMA concede un plazo determinado para completarla.

Las particularidades de los medicamentos genéricos en referencia a la validación de la solicitud son las mismas que en el apartado 8.1.2.5.3. para el Procedimiento de Registro de Reconocimiento Mutuo.

La comunicación entre los Estados Miembros se realiza a través del sistema *Communication and Tracking System (CTS Database)*.

Si la validación es positiva por parte de todos los Estados miembros, el Estado Miembro de Referencia notifica que en cinco días empezará el procedimiento.

8.1.3.5.4. Evaluación de la documentación

La etapa de evaluación en el procedimiento descentralizado se divide en:

- ✓ Etapa de evaluación I (120 días)
- ✓ Etapa de evaluación II (90 días)

8.1.3.5.4.1. Etapa de evaluación I

La etapa de evaluación I se extiende a lo largo de 120 días durante los cuales los Estados Miembros Concernidos deben autorizar el **borrador de Informe de evaluación, borrador de la ficha técnica, borrador del prospecto y borrador del etiquetado del medicamento** preparados por el Estado Miembro de Referencia.

La fecha de inicio del procedimiento puede ser acordada entre el Estado Miembro de Referencia y la compañía farmacéutica, con el objetivo de facilitar el procedimiento. La guía "*Recommendations on submission dates for Applications of the DCP*" (CMDh/079/2005/Rev.9)²⁴⁰ facilita la planificación de fechas para nuevas solicitudes por Procedimiento Descentralizado.

En la **Tabla 97** se detallan las etapas del Procedimiento Descentralizado (Etapa I) y a continuación se tratan los aspectos más relevantes durante el procedimiento:

- ✓ El Estado Miembro de Referencia envía el **Informe de Evaluación preliminar** (*Preliminary Assessment Report PAR*) a los Estados Miembros Concernidos y al solicitante como máximo el **Día 70**.
- ✓ Los Estados Miembros Concernidos envían sus comentarios al Estado Miembro de Referencia como máximo el **Día 100**. Los Estados Miembros deben diferenciar en sus comentarios aquellos que consideran "*puntos a considerar*" y los que consideran "*riesgo potencial para la salud pública*"²³². En este punto temprano de la evaluación, si algún Estado Miembro concernido ya puede identificar algún "*riesgo potencial para la salud pública*" lo debe comunicar al Estado Miembro de Referencia, los demás Estados Miembros Concernidos y al solicitante. Si hay consenso, en este punto puede finalizar el procedimiento.
- ✓ El Estado Miembro de Referencia envía la Lista de preguntas al solicitante y se establece una fase de "**clock stop**" para preparar el **Documento de Respuesta**. El "**clock stop**" se acuerda entre el solicitante y el Estado Miembro de Referencia, pero se recomienda que no exceda de 3 meses. El Documento de Respuesta se prepara estructurando las respuestas a cada uno de los Módulos del expediente de registro e indicando en cada respuesta las iniciales del Estado miembro que planteó la objeción (Guía CMD(h): "*Applicant's Response document in Mutual Recognition and Decentralised Procedures for Marketing Authorisation Applications*" (CMDh/091/2003/Rev 4)²³³. El Documento de Respuesta es evaluado siempre por el Estado Miembro de Referencia y entregado por la compañía farmacéutica a los Estados Miembros Concernidos.
- ✓ El solicitante debe enviar el Documento de Respuesta a todos los Estados Miembros y se restablece el calendario.
- ✓ El Estado Miembros de Referencia dispone hasta el **Día 120** para enviar el **Informe de Evaluación borrador** ("*Draft Assessment Report PAR*") incluyendo las respuestas del solicitante a los Estados Miembros Concernidos y al solicitante. Si hay consenso, en este punto puede finalizar el procedimiento.

8.1.3.5.4.2. Etapa de evaluación II

La etapa de evaluación II se extiende a lo largo de 90 días durante los cuales los Estados Miembros deben aprobar el **Informe de evaluación borrador, la ficha técnica, prospecto y etiquetado del medicamento**.

En la **Tabla 97** se detallan las etapas del Procedimiento Descentralizado (Etapa II) y a continuación se tratan los aspectos más relevantes durante el procedimiento:

- ✓ El **Día 0** corresponde al Día 120 de la etapa de evaluación I.
- ✓ Los Estados Miembros Concernidos envían sus comentarios al Estado Miembro de Referencia como máximo el **Día 25**. Si hay consenso, en este punto puede finalizar el procedimiento.
- ✓ El Estado Miembro de Referencia envía la Lista de Preguntas al solicitante para preparar el **Documento de Respuesta**. El solicitante debe enviar el Documento de Respuesta a todos los Estados Miembros.
- ✓ El Estado Miembro de Referencia evalúa el documento de respuesta y comunica el resultado de la evaluación a los demás Estados miembros y al solicitante.
- ✓ Si algún Estado Miembro Concernido sigue identificando algún "*riesgo potencial para la salud pública*" o cualquier otros aspecto que considere relevante máximo el **Día 75** se celebra una "**Break-out session**".
- ✓ El Estado Miembro de Referencia elabora el **Informe de Evaluación Final** ("*Final Assessment Report*") y lo envía a los Estados Miembros Concernidos y al solicitante.
- ✓ Los Estados Miembros Concernidos comunican al Estado Miembro de Referencia y al solicitante su posición final.

8.1.3.5.5. Procedimiento en el Grupo de Coordinación y Procedimiento de Arbitraje

En referencia al Procedimiento en el Grupo de Coordinación y Procedimiento de Arbitraje en el Procedimiento Descentralizado aplican las mismas consideraciones que las descritas en el apartado 8.1.2.5.5. para el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo.

8.1.3.5.6. Concesión o denegación de la autorización de comercialización

Si el Día 90 de la Etapa II hay consenso entre todos los Estados Miembros, el Estado Miembro de Referencia finaliza el procedimiento positivamente, incluye dicha conclusión en el **Informe de Evaluación Final** ("*Final Assessment Report*") y envía la Ficha técnica, el prospecto y el etiquetado finales acordados a los Estados Miembros Concernidos y al solicitante para que se inicie la etapa nacional del procedimiento.

Si el Día 90 de la Etapa II, no hay consenso entre los Estados Miembros, el Estado Miembro de Referencia finaliza el procedimiento e incluye dicha conclusión en el Informe de Evaluación Final junto con los temas que no han quedado resueltos y se inicia el Procedimiento en el Grupo de Coordinación y el Procedimiento de Arbitraje.

En el Procedimiento Descentralizado aplican las mismas consideraciones descritas en el apartado 8.1.2.5.6 para el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo para el Informe de Evaluación Público, la etapa nacional de 30 días, el mantenimiento de expediente de registro y los motivos de denegación

8.1.3.6. Medicamentos genéricos autorizados por el procedimiento descentralizado

En la **Tabla 96** se muestra la evolución de procedimientos finalizados descentralizado de medicamentos genéricos. Se observa un uso mucho más elevado que el procedimiento de reconocimiento mutuo.

Tabla 96: Número de procedimientos finalizados descentralizado de medicamentos genéricos (<http://www.hma.eu/87.html> - Statistics)

	Nº de procedimientos finalizados descentralizado	
	Medicamentos genéricos	Medicamentos híbridos
2010	1230	139
2011	1127	174
2012	977	125
2013	797	163
2014	570	124

Tabla 97: Calendario del Procedimiento Descentralizado

DÍA DEL PROCEDIMIENTO	ACCIONES
Día -14	El solicitante presenta el expediente de registro al Estados Miembro de Referencia (EMR) y a los Estados Miembros Concernidos (EMCs) Se inicia la validación de la solicitud.
Evaluación – Etapa I	
Día 0	Inicio del procedimiento
Día 70	El EMR envía el Informe de Evaluación Preliminar (PrAR), la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado a los EMC y al solicitante
Hasta el Día 100	Los EMCs envían sus comentarios al EMR, los demás EMCs y al solicitante
Hasta el Día 105	Si se ha alcanzado un consenso finaliza del procedimiento. Si no se ha alcanzado un consenso , el EMR para el reloj para permitir al solicitante que prepare el documento de respuestas
CLOCK STOP (3 meses) ampliable a 6 meses	
CLOCK STOP	El solicitante presenta un borrador de respuestas al EMR y acuerda con el EMR la fecha de presentación de las respuestas definitiva.
Día 106	El solicitante envía el documento de respuesta al EMR y a los EMCs.
Día 106-120	El EMR actualiza el PrAR y prepara Informe de Evaluación borrador (DAR), el borrador de ficha técnica, prospecto y etiquetado a los EMCs
Día 120	Si se ha alcanzado un consenso , finaliza el procedimiento y se inicia la etapa nacional de 30 días. Si no se ha alcanzado un consenso , continúa la Etapa II.
Evaluación – Etapa II	
Día 120 (Día 0)	El EMR envía el DAR y el borrador de ficha técnica, prospecto y etiquetado a los EMCs
Día 145 (Día 25)	Los EMCs envían sus comentarios al EMR.
Día 150 (Día 30)	Si se ha alcanzado un consenso , finaliza el procedimiento y se inicia la etapa nacional de 30 días. Si no se ha alcanzado un consenso , continúa el procedimiento.
Día 180 (Día 60)	El EMR comunica al solicitante los temas pendientes, recibe cualquier clarificación adicional y prepara un informe para discutir en el Grupo de Coordinación.
Hasta el Día 195 (máximo)	" <i>Break-out session</i> " de los Estados Miembros involucrados para alcanzar un consenso sobre los temas pendiente de resolver.
Entre el Día 195 y el Día 210	RMS consulta con los EMCs y el solicitante los comentarios sobre los temas pendiente de resolver para ver si hay acuerdo
Día 210 (Día 90)	Si se ha alcanzado un consenso , el EMR cierra el procedimiento y se inicia la etapa nacional de 30 días. Si no se alcanza un consenso , los puntos de desacuerdo presentados por los EMC son remitidos al CMD(h) por el EMR
Hasta el Día 270 (como máximo)	Para procedimientos remitidos al CMD(h): Si se alcanza un consenso a nivel del CMD(h), el EMR cierra el procedimiento y se inicia la etapa nacional de 30 días. Si no se alcanza un consenso a nivel del CMD(h), el EMR remite el asunto al CHMP de la EMA para arbitraje.
ETAPA NACIONAL	
5 días después del fin del procedimiento	El solicitante envía a los EMCs y al EMR traducciones de la ficha técnica, prospecto y etiquetado.
30 días después del procedimiento	Emisión de las autorizaciones de comercialización nacionales en los EMCs

8.1.3.7. Otras consideraciones en los procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado

Un expediente de registro puede ser retirado por la compañía farmacéutica en cualquier momento del Procedimiento de Mutuo Reconocimiento o del Procedimiento Descentralizado y en cualquier Estado Miembro, de manera que la compañía puede decidir continuar con el procedimiento en menos Estados miembros de los que había decidido al inicio, si observa objeciones que pudieran conducirle a un Procedimiento de Arbitraje en la EMA. En el Procedimiento Descentralizado, si se ha detectado un *riesgo potencial para la salud pública* durante la etapa de evaluación II, se desencadenará el Procedimiento dentro del grupo de coordinación o el Procedimiento de Arbitraje a menos que se retiren las solicitudes en todos los Estados Miembros.

En el caso de que la compañía farmacéutica retire el expediente de registro en uno o más Estado Miembros Concernidos durante el Procedimiento de Mutuo Reconocimiento o Descentralizado, no está permitido que presente luego en estos Estados Miembros un Procedimiento Nacional.

El procedimiento se puede **utilizar de forma repetida en subsiguientes solicitudes** a otros Estados Miembros en relación al mismo medicamento una vez haya finalizado el primer procedimiento (*"Repeated Use"*) con el fin de extender la autorización a otros Estados Miembros Concernidos no involucrados en el primer procedimiento. No hay limitación en el número de veces que se utilice el procedimiento hasta que todos los Estados Miembros estén involucrados. Incluso en caso de que el solicitante haya retirado una solicitud durante un procedimiento, puede volverla a presentar en un uso repetido. En el uso repetido, las nuevas solicitudes deben de nuevo contener el expediente de registro actualizado con cualquier modificación presentada después de obtener la autorización. Tanto la nueva solicitud como el Informe de Evaluación actualizado se presentan sólo a los nuevos Estados Miembros Concernidos y el calendario es el mismo del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo (Guía del CMD(h) *"Procedural Advice on Repeat Use"* (CMDh/008/2009/Rev7)²⁴¹.

Los Estados Miembros Concernidos no puede reconocer más de una vez la autorización otorgada por el Estado Miembro de Referencia (Guía del CMD(h): *"Recommendations on Multiple Applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures"*²⁴².

- ✓ Para solicitar un **"duplicado"** en un Estado Miembro Concernido (es decir, un mismo expediente de registro, una misma base legal, diferente nombre comercial y el mismo titular o relacionado – es decir, compañía que pertenece al mismo grupo de compañías o hay acuerdos entre compañías), se debe presentar una solicitud al Estado Miembro que otorgó la primera autorización (Estado Miembro de Referencia) y después extenderla a través del Procedimiento de Reconocimiento Mutuo al Estado Miembro Concernido dónde se desea tener el "duplicado" o bien presentar un Procedimiento Descentralizado con el mismo Estado Miembro de Referencia.

- ✓ Si el titular es independiente del titular de la primera autorización de comercialización, pero entre ellas se han vendido los derechos de utilizar una parte o la totalidad del expediente de registro, es posible presentar duplicados nacionales en otros Estados Miembros.
- ✓ Todas las nuevas formas farmacéuticas y dosis que deriven de una primera autorización obtenida por Procedimiento de Reconocimiento Mutuo o Descentralizado también deberán seguir el Procedimiento de Mutuo Reconocimiento.

8.1.4. El procedimiento nacional

8.1.4.1. Regulación del procedimiento

El Procedimiento nacional está regulado por la Directiva 2001/83/CE¹² modificada por la Directiva 2004/27/CE¹⁷.

Este procedimiento se utiliza para obtener una autorización de comercialización en un Estado Miembro cuando en el momento de la solicitud, el medicamento no dispone de ninguna autorización en ningún Estado Miembro.

8.1.4.2. Agencias evaluadoras

La compañía farmacéutica presenta el expediente de registro a la autoridad sanitaria nacional del cada Estado Miembro donde desea obtener la autorización de comercialización del medicamento. Al final del procedimiento, la autoridad emite una autorización de comercialización nacional que solo es válida en ese único Estado Miembro.

8.1.4.3. El medicamento genérico

Todos los medicamentos genéricos convencionales pueden ser autorizados por el Procedimiento Nacional. Los medicamentos genéricos de medicamentos de referencia autorizados por procedimiento centralizado pueden autorizarse de forma opcional por procedimiento nacional, de reconocimiento mutuo o descentralizado.

El Procedimiento Nacional no es aplicable en situaciones en las que la compañía farmacéutica pretende comercializar un "mismo medicamento" en varios Estados Miembros de la Unión Europea ni para registrar aquellos medicamentos que entran dentro del ámbito obligatorio del Procedimiento Centralizado.

Artículo 17

2. Cuando un Estado miembro tuviere conocimiento de que en otro Estado miembro se está estudiando una solicitud de autorización de comercialización de un mismo medicamento, el Estado miembro interesado se abstendrá de evaluar la solicitud e informará al solicitante de que los MEDICAMENTOS son de aplicación

Para la definición sobre el significado de "*mismo medicamento*", debemos referirnos a la Comunicación de la Comisión sobre los procedimientos comunitarios de autorización de comercialización de medicamentos²⁴³:

"Mismo medicamento" engloba todos los medicamentos que tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a principios activos (es decir, la misma concentración) y la misma forma farmacéutica que el medicamento para el cual se pide una autorización de comercialización. También engloba a los medicamentos de los solicitantes que pertenecen a la misma empresa matriz o al mismo grupo de sociedades, ya que deben considerarse una entidad única. Los solicitantes que, sin pertenecer a la misma empresa matriz o grupo de empresas, hayan concertado acuerdo (por ejemplo, titulares de una licencia) o que apliquen prácticas concertadas para la comercialización del medicamento en cuestión en distintos Estados Miembros deben también considerarse una entidad única.

Los procedimientos nacionales se limitan exclusivamente a los medicamentos considerados de interés local (que sólo se comercializan en un Estado miembro) y a la fase inicial del reconocimiento mutuo (concesión de la autorización de comercialización por el Estado miembro de referencia).

8.1.4.4. El medicamento de referencia

Las consideraciones sobre el medicamento de referencia son las mismas que las descritas en el apartado 8.1.2.4 para el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo. Se debe tener en cuenta si el medicamento de referencia está autorizado en el Estado Miembro dónde se presenta la solicitud o bien se debe presentar la solicitud frente a un medicamento europeo de referencia. La compañía farmacéutica debe demostrar que el medicamento genérico es bioequivalente con el medicamento de referencia y el Estado miembro debe aceptar dicha bioequivalencia con independencia de que el medicamento de referencia esté autorizado en otro Estado Miembro.

8.1.4.5. Etapas en el procedimiento

El procedimiento se caracteriza en el hecho de que una autorización de comercialización es aprobada en un Estado Miembro de la Unión Europea.

Los Estados Miembros deben garantizar la autorización de comercialización de un medicamento en **210 días** desde la recepción de una solicitud válida.

La compañía farmacéutica debe presentar la **solicitud de autorización, el expediente de registro del medicamento** y el **comprobante de pago de tasas** al Estado Miembro dónde desea comercializar el medicamento, se valida la documentación, se evalúa la documentación y se concede la autorización nacional de acuerdo a procedimiento establecido en la normativa nacional de cada Estado Miembro. Las autoridades nacionales deben poner a disposición del público sin dilación el informe de evaluación y los motivos del dictamen, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial.

Las **tasas de presentación**⁶ para un medicamento genérico presentado por procedimiento nacional se indican en la **Tabla 98**.

Caso España^{244 245}:

El Real Decreto 1345/2007 regula en España el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. En concreto, en el artículo 6, se establece como proceder a la solicitud de autorización de comercialización de medicamentos fabricados industrialmente en la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

El procedimiento nacional en España se resume en las siguientes etapas:

- ✓ La AEMPS, en el plazo de diez días naturales desde la presentación de la solicitud, verificará que ésta reúne los requisitos previstos, y notificará al solicitante su admisión a trámite con indicación del procedimiento aplicable y la identificación del expediente, así como del plazo para la notificación de la resolución.
- ✓ En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante que subsane las deficiencias en el plazo máximo de diez días naturales, con indicación de que si así no lo hiciera se archivará su solicitud, dictándose previamente resolución.
- ✓ El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento de autorización de medicamentos será de 210 días naturales, que comenzarán a computarse a partir del día siguiente a la fecha de presentación de una solicitud válida.
- ✓ Cuando los resultados de la evaluación sean positivos, la AEMPS emitirá resolución autorizando la comercialización del medicamento en España.
- ✓ A continuación se inicia la etapa de fijación de precio y reembolso.

La resolución de autorización del medicamento contiene las condiciones de autorización, los datos administrativos, la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto. La autorización se inscribe en el Registro de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cada número de registro se refiere a una composición, una forma farmacéutica, una dosis por unidad de administración incluyendo todas las presentaciones para la venta. Cada una de las presentaciones será identificada por su correspondiente Código Nacional.

⁶ Fuente: <http://regulatory-fees.eu/calculator/>

Tabla 98: Tasas en el Procedimiento Nacional

ESTADO MIEMBRO	TASA	TASAS ADICIONALES		
		DOSIS	DOSIS	DOSIS
ALEMANIA	15.700,00	6.000,00	6.000,00	---
AUSTRIA	4.200,00	---	---	---
BELGICA	4.875,30	---	---	---
BULGARIA	3.834,75	958,69	2.876,06	---
CHIPRE	682,00	---	---	---
CROACIA	3.928,53	1.854,06	3.111,71	1.426,20
DINAMARCA	10.488,75	---	---	---
ESLOVENIA	3.500,00	1.000,00	1.000,00	---
ESPAÑA	8.434,22	---	---	---
ESTONIA	990,00	511,00	511,00	---
FINLANDIA	8.000,00	---	---	---
FRANCIA	14.000,00	---	---	---
GRECIA	14.336,00	3.072,00	---	---
HOLANDA	23.060,00	Se paga una tasa única		
HUNGRIA	2.196,98	---	---	---
IRLANDA	7.658,00	656,00	5.090,00	---
ISLANDIA	12.122,42	1.332,13	1.332,13	---
ITALIA	23.760,00	2.376,00	2.376,00	---
LIECHTENSTEIN	0,00	Se puede transferir la autorización de Suiza sin cargo		
LUXEMBURGO	600,00	---	---	---
MALTA	23.000,00	2.000,00	2.000,00	---
NORUEGA	18.524,95	11.578,09	11.578,09	---
PORTUGAL	1.759,56	291,56	291,56	---
REINO UNIDO	13.962,84	---	---	---
ROMANIA	6.700,00	1.710,00	2.900,00	---
SUECIA	42.292,69	Se paga una tasa única		

8.2. El procedimiento de registro en Estados Unidos

La sección 314.1 “*Scope of this part*” del Subapartado A – “*General provisions*” del CFR establece en hay unos procedimientos y requisitos para la presentación y evaluación por parte de la FDA de las solicitudes de registro necesarios para la comercialización de un medicamento en Estados Unidos.

De acuerdo a la sección 314.94 “*Content and format of an abbreviated application*” del Subapartado C – “*Abbreviated application*”, las compañías farmacéuticas deben realizar una pruebas farmacéuticas y clínicas que presentaran (expediente de registro) ante la autoridad competente de Estados Unidos (FDA) con objeto de obtener la autorización (*approval letter*) para poder comercializar un medicamento genérico. La FDA iniciará un procedimiento de registro por el que evaluará la calidad, seguridad y eficacia del medicamento para acabar concediendo o denegando la autorización de comercialización.

En Estados Unidos, un medicamento genérico puede ser autorizado a través de un procedimiento de registro:

- ✓ un procedimiento denominado **Procedimiento ANDA** (“*Abbreviated New Drug Applications*”)

A continuación se procede al estudio de este procedimiento de registro de forma detallada.

8.2.1. El Procedimiento ANDA

8.2.1.1. Regulación del procedimiento

Los requerimientos legales y los procedimientos de registro para la obtención de una autorización de comercialización de un medicamento en Estados Unidos están establecido en el Subapartado D – *FDA Action on Application and Abbreviated Applications*.

Cabe mencionar el programa “*Generic Drug User Fee Amendments*” (GDUFA) establecido en el año 2012 entre la FDA y la industria farmacéutica a través del compromiso “*Generic Drug User Fee Act Program Goals and Procedures*”²⁴⁶ que introdujo varias modificaciones al procedimiento de registro de los medicamentos genéricos con el fin de acelerar el número de medicamentos genéricos para los pacientes y reducir costes a la industria farmacéutica. De entre estos compromisos, cabe destacar en concreto:

- ✓ El compromiso de mejorar el tiempo de evaluación de las solicitudes hasta conseguir en el año fiscal 2017, la evaluación de un 90% de las solicitudes en 10 meses desde la fecha de presentación.
- ✓ El compromiso de proporcionar información a tiempo y completa a los solicitantes en una lista de preguntas única (*Complete Response Letter*).

- ✓ El compromiso de comunicarse de forma temprana con el solicitante para facilitar la revisión del expediente de registro y la corrección de las deficiencias de la solicitud durante el primer ciclo de revisión.
- ✓ El compromiso de llevar a cabo inspecciones de forma bianual de los fabricantes de principio activo y producto terminado en base a una evaluación de riesgos, y conseguir en el año fiscal 2017 una paridad en la inspección de lugares de fabricación nacionales y extranjeros, además, hacer públicos los resultados de dichas inspecciones.

Para el cumplimiento de todos estos compromisos se establece el pago de unas tasas anuales para los lugares de fabricación, una tasa para la presentación de las solicitudes de medicamentos genéricos y una tasa para los titulares de los DMFs en la primera vez que se cita dicho DMF en la solicitud de un medicamento genérico. Con estas tasas, la FDA asume que podrá disponer de unos ingresos de aproximadamente \$299 millones con los que incrementar el personal y su preparación, construir sistemas necesarios y otras modificaciones para mejorar la evaluación de las solicitudes, y utilizar una aproximación similar a la evaluación de los nuevos medicamentos (*NDA, New Drug Applications*).

8.2.1.2. Agencia evaluadora

La compañía farmacéutica presenta el expediente de registro a la **Food and Drug Administration (FDA)**, que es quien concede la autorización de comercialización del medicamento válida en todos los estados de los Estados Unidos.

8.2.1.3. El medicamento genérico

Todos los medicamentos genéricos son autorizados por el Procedimiento ANDA.

8.2.1.4. El medicamento de referencia

El medicamento de referencia es común e idéntico en todos los estados y ha sido evaluado de forma única por la FDA, por lo que no hay aspectos a considerar previos a la utilización del procedimiento. El medicamento de referencia es aquel identificado por la FDA en el "*Orange Book*".

8.2.1.5. Etapas en el procedimiento

El procedimiento se caracteriza en el hecho de que la compañía farmacéutica realiza una única solicitud, hay un único procedimiento de evaluación del expediente de registro del medicamento por parte de la FDA, quien concede una única autorización válida en todos los estados que forman parte de los Estados Unidos.

De acuerdo a la "FDA Commitment letter" del programa PDUFA y al MAPP 5240.3 Rev. 1 "Priorization of the Review of Original ANDAs, Amendments and Supplements"²⁴⁷ algunas solicitudes tienen preferencia en la evaluación:

- ✓ los medicamentos genéricos que se consideran de emergencia para la salud pública
- ✓ los medicamentos genéricos que están en programas especiales (por ejemplo, PEPFAR *President's Emergency Plan for AIDS Relief*)
- ✓ los medicamentos genéricos considerados de escasez nacional o que se prevé escasez nacional en un futuro cercano. Algunos de estos casos se citan en la lista "*Current Drug Shortages Index*".
- ✓ los primeros medicamentos genéricos para los que no hay patentes en vigor o periodo de exclusividad del medicamento de referencia tienen prioridad en la evaluación por parte de la FDA.
- ✓ Los primeros medicamentos genéricos que se presentan con una certificación de párrafo IV y que se presentan completas (estas solicitudes tienen el estado de "*first filer*").

La prioridad en la evaluación puede ser determinada por la FDA o bien a petición del solicitante y evaluación por parte de RPM, y la solicitud recibe la consideración de "*expedited review*". Según se establece en el MAPP 5200.4 "*Criteria and Procedures for Managing the Review of Original ANDAs, Amendments and Supplements*"²⁴⁸, cada dos meses, la "*Division of Project Management*" consulta con las líderes de las diferentes disciplinas de evaluación para identificar el siguiente grupo de expedientes de registro que se van a evaluar considerando estos criterios.

La FDA debe asegurar la emisión de la autorización (*approval letter*) o el envío de la lista de preguntas a la compañía (*complete response letter*) en **180 días** desde la recepción de una solicitud válida (etapa de **60 días**). El periodo de evaluación de la documentación es de 180 días más el tiempo que se extienda en respuesta a la lista de preguntas).

De acuerdo al programa GDUFA, la FDA se comprometió a los siguientes tiempos de evaluación de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos:

Tabla 99: Objetivos en la evaluación de las solicitudes de los medicamentos genéricos según GDUFA

Año de presentación de la solicitudes ANDA	Porcentaje de expedientes de registro	Tiempo de evaluación
De 1.10.2014 a 30.09.2015 (Año fiscal 2015)	60 %	15 meses desde la fecha de presentación de la solicitud en formato electrónico
De 1.10.2015 a 30.09.2016 (Año fiscal 2016)	75 %	15 meses desde la fecha de presentación en formato electrónico
De 1.10.2016 a 30.09.2017 (Año fiscal 2017)	90 %	10 meses desde la fecha de presentación en formato electrónico

El procedimiento se divide en las siguientes etapas:

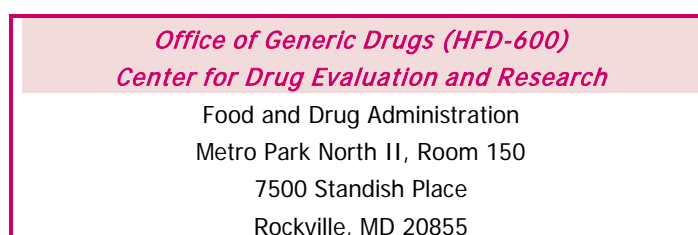
- ✓ Presentación de la solicitud de autorización
- ✓ Validación de la documentación
- ✓ Plan de revisión de la documentación
- ✓ Evaluación de la documentación
- ✓ Obtención de la autorización de comercialización o envío de la carta de deficiencias

En cualquier momento del procedimiento, el solicitante puede retirar la solicitud y presentarla de nuevo posteriormente.

8.2.1.5.1. Presentación de la solicitud de autorización

El solicitante de la autorización de comercialización debe ser una persona natural o jurídica legalmente responsable de la comercialización del medicamento. Si el solicitante no reside o no está establecido en Estados Unidos, debe tener un agente que resida o esté establecido en los Estados Unidos que sea el responsable de la solicitud.

La compañía farmacéutica debe presentar la **solicitud de autorización**, el **expediente de registro del medicamento** y el **comprobante de pago de tasas**:



Las solicitudes que se presentan en formato electrónico se pueden presentar a través del portal *Electronic Submission Gateway* (ESG or "the Gateway") debido a que es un canal seguro de presentación electrónica de la documentación.

La **carta de solicitud** debe estar firmada y proporcionar información acerca del origen y la naturaleza de la solicitud.

El **expediente de registro** está formado por:

- ✓ Una **copia para archivo** que incluye una copia completa de la solicitud, y sirve como archivo oficial.
- ✓ Una **copia para revisión** que incluye una copia del Módulo 3 de Calidad, una copia del Módulo 5 de Bioequivalencia, y en cada una de ellas se debe incluir una copia de los Módulos 1 y 2. Estas copias están destinadas a los evaluadores de cada disciplina.
- ✓ Una **copia fiel** es una copia separada del Módulo 3 de Calidad.

Además, en la presentación de la solicitud se deben tener en cuenta la información sobre los requisitos específicos que están descritos en la web de la FDA " *Guidance for Industry ANDA Submissions — Content and Format of Abbreviated New Drug Applications*"⁷⁸⁷⁹ y que se resumen a continuación:

- ✓ El **idioma** requerido es el inglés
- ✓ Sólo se acepta la **presentación electrónica** del expediente de registro en **e-CTD** para entrar en los beneficios del programa GDUFA (excepto el DFM que se puede presentar en papel). En el formato de presentación electrónica, cualquier documento debe cumplir con los requisitos de la Parte 11 de CFR (firma electrónica entre otros requisitos).
- ✓ Se debe proceder al **pago de las tasas**.

Finalmente, en referencia a las **tasas de presentación** el programa GDUFA establece unas tasas para la evaluación de los medicamentos genéricos que se deben pagar en los 20 días de la fecha que aplica, que consisten en:

- ✓ Tasas única para la solicitud ANDA
- ✓ Tasa para los *Drug Master Files*, la primera vez que dicho DMF es referenciado en una solicitud ANDA a través de la carta de autorización incluida en el expediente de registro.
- ✓ Tasa anual para los lugares de fabricación del medicamento y principio activo (los centros dónde se realizan los estudios clínicos de bioequivalencia o biodisponibilidad, los estudios de bioequivalencia *in vitro* y los centros dónde se realiza el bioanálisis de los estudios clínicos, lugares de análisis del principio activo, o lugares dónde se reacondicionan los medicamentos están exentos del pago de tasas. Esta tasa se paga el 1 de octubre de cada año fiscal.

Tabla 100: Tasas 2015 en el Procedimiento ANDA

TASAS AÑO FISCAL 2015 para las solicitudes de medicamentos genéricos				
Food and Drug Administration (FDA)	Solicitud de registro			\$58,730 en la fecha de presentación de la solicitud ANDA
	Drug Master File Tipo II (API), la primera vez que es referenciado en un registro			\$26,720 en la fecha de presentación de la solicitud ANDA o antes
	Lugar de fabricación	Fabricación de un principio activo	Situado en Estados Unidos	\$41,926 cada año fiscal
			Situado fuera de Estados Unidos	\$56,926 cada año fiscal
	Fabricación de un medicamento	Situado en Estados Unidos	\$247,717 cada año fiscal	
		Situado fuera de Estados Unidos	\$262,717 cada año fiscal	

La solicitud junto con toda la documentación se carga en el sistema informático *Electronic Submission Room*. El "*Document Room Staff*" recibe la documentación y procede a:

- ✓ archivar todos los documentos de la solicitud
- ✓ entrar los datos de la solicitud en la base de datos de la FDA (*DARRTS database*)
- ✓ asignar un número identificativo que tiene el siguiente formato numérico: *XXXXXX*
- ✓ distribuir la solicitud entre los diferentes evaluadores.

8.2.1.5.2. Validación de la solicitud

La FDA realiza la validación de la documentación que consiste en una comprobación administrativa de que la solicitud cumple con los requisitos administrativos, legales y técnicos, es decir que la documentación incluida en el Módulo 1 es completa, una confirmación de que se encuentran presentes los Módulos 2 a 5 en la estructura correcta, que la solicitud se ha **codificado** correctamente en la "*Document Room*" y que se han pagado las tasas correspondientes. La "*Division of Project Management*" con los *Regulatory Project Managers* (RPM) es la responsable de llevar a cabo las tareas principales de esta etapa.

En caso de faltar alguna parte de la documentación o de que su estructura sea incorrecta, se notificará al solicitante (normalmente de por teléfono) describiendo el detalle de los documentos que faltan y se informará al solicitante que la solicitud no será aceptada ni se iniciará su evaluación hasta que se complete dicha documentación. El solicitante puede retirar la solicitud, modificar la solicitud para corregir las deficiencias o no realizar ninguna acción, en cuyo caso, la FDA rechazará la solicitud. De entre los motivos de invalidación citados en el apartado (d) de la sección *314.101 "Filing an application and receiving an abbreviated new drug application"* del CFR, cabe destacar un motivo específico de las solicitudes de medicamentos genéricos: si el medicamento contiene la misma molécula activa que un medicamento innovador y que goza de un periodo de exclusividad de 5 años a menos que este periodo hubiera ya transcurrido o bien que la solicitud para el medicamento genérico contenga una certificación de invalidez de patente o que no infringe y se presente durante los primeros 4 años del periodo de exclusividad.

Si la validación es positiva, se lleva a cabo la asignación de los evaluadores de la solicitud para cada disciplina:

- ✓ Evaluadores del estudio de bioequivalencia
- ✓ Evaluadores de la parte química
- ✓ Evaluadores de la parte microbiológica
- ✓ Evaluadores del etiquetado

Para las solicitudes presentadas en papel, el RPM distribuye las copias para revisión al equipo de evaluadores designados, notifica al "*Document Room*" la asignación de las copias a los evaluadores y la base de datos se actualiza con dicha información. En el caso de las solicitudes presentadas en formato electrónico, el PM indica la localización de la solicitud vía mail al equipo de evaluadores designado.

Los "*Team Leaders*" (TL) de las diferentes disciplinas realizan una revisión rápida del contenido de la solicitud para determinar si será necesario algún evaluador adicional o si hay algún tema de especial relevancia que va a requerir de atención especial por parte de los evaluadores.

A continuación, cada uno de los evaluadores de las diferentes disciplinas, los *Primary Reviewers* (PR), debe notificar como máximo el **Día 14** del procedimiento que ha sido asignado para la evaluación de la solicitud y que disponen de toda la documentación pertinente para iniciar su evaluación.

El Día 14, en el momento en que todos los evaluadores han notificado que disponen de toda la documentación, el PM envía al solicitante por escrito una carta de acuse de recibo ("*acknowledgment letter*") indicándole la aceptación de la solicitud para su evaluación.

8.2.1.5.3. Planificación de la evaluación de la documentación

Es una etapa que finaliza el **Día 60 del procedimiento** cuyo objetivo es establecer si la solicitud es completa para poder ser evaluada y se establecen las etapas y los plazos en los que se va a llevar a cabo la evaluación de la solicitud.

Los PRs llevan a cabo una evaluación preliminar del contenido de la solicitud y del etiquetado. Cada evaluador en su disciplina revisa las secciones técnicas del expediente de registro que le aplican para determinar si la solicitud es suficientemente completa para permitir su evaluación en profundidad, asegurando que el expediente tiene toda la documentación completa.

- ✓ Si la solicitud es **completa**, se procederá a su comunicación al solicitante ("*filing communication*") y prepara la planificación de evaluación de la solicitud.
- ✓ Si la solicitud es **incompleta**, se comunicaran al solicitante cuanto antes para que pueda completar la solicitud antes del Día 60 del procedimiento y la solicitud pueda ser válida. En el caso de que la solicitud sea incompleta y las deficiencias no puedan ser rectificadas de forma adecuada, se envía una carta de denegación (*Refuse to receive*) al solicitante justificada con los requerimientos establecidos en la regulación dentro de los 60 días de recepción de la solicitud por parte de la FDA. La carta de deficiencias finaliza el proceso de evaluación y el solicitante solo puede optar a presentar de nuevo la solicitud con las deficiencias debidamente subsanadas.

En el caso de que la solicitud sea validada, el RPM emite una notificación de validación (*Filing Notification letter*) y se lleva a cabo la planificación de la evaluación, es decir, la determinación de las actividades de evaluación y unos plazos para minimizar el solapamiento de revisión de los diferentes PRs.

Además, como parte de la planificación de la evaluación, los evaluadores clínicos deben determinar los lugares dónde se han realizado los estudios clínicos deben ser inspeccionados para confirmar la validez de los datos. La "*Division of Bioequivalence*" es la encargada de identificar los centros que requieren inspección y monitorizar el estado de las inspecciones. En este sentido, hay un programa llamado "*Bioresearch Monitoring Program*" (BIMO) encargado de llevar las inspecciones de **Buenas prácticas de laboratorio y Buenas prácticas clínicas** a los centros investigadores, es decir, en el caso de los medicamentos genéricos, a los centros dónde se realizan los estudios de bioequivalencia y los laboratorios de análisis (ver MAPP 5210.7 "*Inspecciones of Clinical Facilities and Analytical Laboratories Conducting Bioequivalence Studies Submitted in ANDAs*"²⁴⁹). El objetivo del programa es verificar la calidad y la integridad de los datos en investigación y proteger los derechos y la salud de las personas sujetas a investigación. Las inspecciones suelen realizarse después de la presentación de las solicitudes de registro, aunque en ocasiones pueden llevarse a cabo en fase del desarrollo. En general, se requiere una inspección de los siguientes centros:

- ✓ Los centros no han sido nunca inspeccionados con anterioridad o no han sido inspeccionados en los últimos 3 años.
- ✓ Los centros han realizado un estudio clínico no convencional (por ejemplo estudios clínicos para demostrar bioequivalencia)
- ✓ La OGD considera que hay dudas sobre los datos presentados en la solicitud de registro.

Además, cualquier lugar de fabricación propuesto para el principio activo o el medicamento que no haya sido inspeccionado previamente por la FDA debe ser inspeccionado en referencia al cumplimiento de las **Normas de correcta fabricación** (incluyendo lugares de control, lugares de esterilización, acondicionado, etiquetado). La "*Office Manufacturing and Product Quality*" con el feed-back *Product Quality Reviewer* determinará los lugares de fabricación que necesitan ser inspeccionados antes de la concesión de la autorización de comercialización del medicamento genérico.

8.2.1.5.4. Evaluación de la documentación

La FDA dispone de **180 días (6 meses)** para evaluar la solicitud del medicamento genérico. La **fecha de validación** marca el periodo de 180 días de evaluación, al final del cual debe tomar la decisión de:

- ✓ Autorizar la solicitud.
- ✓ Emitir una *Complete Response letter*.

En la **Tabla 103** se detallan las etapas del Procedimiento ANDA, y a continuación se tratan los aspectos más relevantes durante el procedimiento:

- ✓ Los *Primary reviewers (PR)* de cada disciplina (química, microbiología, bioequivalencia y etiquetado) son los miembros centrales del equipo de evaluación responsables de llevar a cabo la revisión científica y van a analizar de forma independiente la parte de la solicitud que tienen asignada y redactar su informe de evaluación, pero interactúan de forma regular los *Team Leaders (TL)* de su disciplina quienes les van proporcionar una guía en el proceso de evaluación. Los PRs consultan con los demás y con el TL de forma habitual. Los PRs discuten datos, analizan la solicitud, y evalúan temas en común para contrastar cualquier tipo de opinión divergente entre ellos. Los temas que puedan tener un impacto en la evaluación o que necesiten mayor discusión son identificados durante la etapa de evaluación.

- ✓ El *Regulatory Project Manager (RPM)* de la "*Division of Project Management*" coordina las actividades de evaluación de la solicitud, y monitoriza el estado de evaluación de la solicitud y si es necesario, realiza pequeños ajustes en el calendario de revisión. Estas actividades de coordinación incluyen enviar los requisitos de información al solicitante y la lista de preguntas, llevar a cabo las reuniones o teleconferencias con el solicitante y monitorizar el progreso de la evaluación valorando los recursos y las cargas de trabajo en cada momento (MAPP 5200.4 "*Criteria and Procedures for Managing the Review of Original ANDAs, Amendments and Supplements*"²⁴⁸). De acuerdo al MAPP 5200.3 "*Responding to Industry Inquiries with respect to Abbreviated New Drug Applications in the Office of Generic Drugs*"²⁵⁰, los RPM deben proporcionar respuesta a cualquier consulta del solicitante sobre el estado de la solicitud en dos días desde su recepción y documentarlas. Los RPM son los responsables de cualquier comunicación con el solicitante y coordinan a los evaluadores de las diferentes disciplinas y todos los aspectos de la solicitud.

- ✓ En materia de medicamentos genéricos, la evaluación de la documentación se realiza sobre cuatro áreas:
 - Evaluación de la bioequivalencia
 - Evaluación química y microbiológica
 - Evaluación del etiquetado
 - Evaluación de las plantas que intervienen en proceso de fabricación

- ✓ El MAPP 5015 "*Chemistry Review of Question-based Review (QbR) Submission*"²⁵¹ detalla el procedimiento de evaluación del principio activo y el producto terminado por parte de la "*Office of Pharmaceutical Science*" y aporta una guía completa para el evaluador sobre los aspectos de calidad a considerar en la evaluación. El MAPP 5240 "*Telephone Request by the Divisions of Chemistry*"²⁵² establece el procedimiento de la "*Division of Chemistry*" con respecto a las solicitudes telefónicas por parte de los evaluadores para clarificar o aportar documentación adicional sobre la parte química del expediente de registro en el transcurso de la evaluación de la solicitud.

El MAPP 5040.1 "*Product Quality Microbiology Information in the Common Technical Document*"²⁵³ detalla los apartados del expediente de registro donde el evaluador debe encontrar la información de microbiología para su evaluación.

En referencia a la evaluación de la bioequivalencia, con el fin de evitar retrasos en la evaluación, de acuerdo al MAPP 5210.2 "*Reassignment of Bioequivalence Reviews*"²⁵⁴, en las ocasiones en las que los evaluadores asignados no puedan de forma ocasional, iniciar o completar la evaluación del estudio en el tiempo establecido, la evaluación puede ser reasignada al evaluador disponible por decisión del Team Leader de la "*Division of Bioequivalence*". El MAPP 5210.4 "*Review of Bioequivalence Studies with clinical endpoints in ANDAs*"²⁵⁵ describe el procedimiento de evaluación de los estudios clínico controlados por la "*Division of Clinical Review*" para establecer bioequivalencia en medicamentos genéricos. Si los estudios son mixtos, clínicos y farmacocinéticos/farmacodinámicos o de disolución, la solicitud es evaluada por la "*Division of Clinical Review*" y la "*Division of Bioequivalence*". Durante la evaluación, los evaluadores de la "*Division of Clinical Review*" deben determinar la necesidad de solicitar asesoramiento a otras divisiones encargadas de la evaluación de medicamentos nuevos ("*Office of New Drug*", "*Office of Biostatistics*", "*Office of Surveillance and Epidemiology*", "*Division of Scientific Investigations*"). En estos casos, la evaluación por estos otros grupos de evaluadores es incorporada al procedimiento de registro del medicamento genérico, aunque el Director de la "*Division of Bioequivalence*" es el máximo responsable de la evaluación.

- ✓ Durante el procedimiento, las formas de comunicación con la FDA son las más apropiadas para el tema a tratar (teléfono, carta, reuniones) y se pueden dar en cualquier momento a lo largo de la evaluación. El solicitante o los PRs pueden solicitar una reunión durante el proceso de evaluación de la solicitud. El equipo de PRs es quienes deben considerar el momento y la adecuabilidad de llevar a cabo estas reuniones. Las actas generadas durante estas conferencias son preparadas por el RPM y el equipo de PRs en conjunto y se documentan adecuadamente con la solicitud.

- ✓ Los PRs deben comunicarse con el solicitante tan pronto detecten deficiencias en la documentación que son fácilmente y rápidamente subsanables (*easily correctable deficiencies, ECD*) en 10 días, y poder seguir con el procedimiento de evaluación para que finalice en el tiempo establecido. Estas deficiencias suelen ser aclaraciones a datos ya presentados. Esta comunicación no es aplicable a deficiencias mayores cuya respuestas requieren ser evaluadas en profundidad, y que por tanto son remitidas al solicitante en la carta de deficiencias (*Complete Response letter, CR*) como deficiencias (*amendments*) al final del periodo de evaluación.

Además, en cualquier momento de la evaluación, el solicitante puede solicitar de forma oficial del director de la división responsable de la evaluación de la solicitud, una reunión para discutir cualquier tema científico, médico o de cualquier otra naturaleza, y la FDA garantizará estas reuniones en la medida que sean temas importantes. No están permitidas las reuniones no anunciadas o acordadas con la agencia, excepto temas urgentes como temas de seguridad.

En general, cualquier comunicación con el solicitante es gestionado a través del RPM. Los PRs pueden comunicarse directamente con los solicitantes en relación a su disciplina específica para temas menores, pero el RPM debe estar informado de cualquier comunicación con el solicitante. Todas las comunicaciones para temas mayores deben ser documentadas y archivadas por el RPM. El RPM es quien normalmente proporciona actualización del estado de la evaluación por teléfono o mail.

- ✓ Antes de completar una solicitud abreviada, se solicita a la "*Office of Compliance*", la inspección de los lugares de fabricación para determinar si el fabricante del medicamento, del principio activo y cualquier otro lugar de control o de acondicionamiento trabajan en cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación ("*Good Manufacturing Practice*" (*cGMP*)) y asegurar la integridad de los datos de la solicitud. Cada lugar listado en la solicitud es evaluado de forma individual y una evaluación global de toda la solicitud es realizada por la "*Office of Compliance*". El objetivo de la FDA es completarlas en un periodo máximo de **10 meses** desde la presentación de la solicitud.

Se requiere una recomendación aceptable por parte de la "*Office of Compliance*" basada en una inspección pre-autorización aceptable para que el medicamento pueda ser autorizado. Si se recibe una recomendación insatisfactoria, no se puede conseguir la autorización y la autorización del medicamento genérico será aplazada hasta que exista una re-inspección satisfactoria y una recomendación aceptable.

- ✓ En base a la evaluación llevada a cabo sobre la solicitud, se determina la decisión a tomar sobre la solicitud. La decisión final sobre la acción a tomar es expresada por todos los miembros del equipo de evaluación:

Si la evaluación es favorable, así como la inspección pre-autorización, la FDA emite la **autorización** para el medicamento.

Si la evaluación es no es favorable, el RPM prepara un borrador de **Complete Response Letter**, que incluye las deficiencias identificadas por todo el equipo de evaluadores de las diferentes disciplinas (incluyendo las inspecciones) y recomendaciones para llevar a cabo acciones correctivas para que el solicitante pueda obtener la autorización.

- ✓ En los casos en los que se envía una *Complete Response Letter*, es importante asegurar que el solicitante entiende bien las deficiencias y las respuestas que se esperan, y ello se garantiza a través de las reuniones de *End of review conference* (reunión o teleconferencia). Esta reunión es solicitada por el solicitante y planificada por la FDA para discutir las deficiencias y próximos pasos que es necesario que el solicitante lleve a cabo para que la solicitud sea autorizada. El solicitante puede solicitar esta conferencia dentro de los 10 días posteriores a la emisión de la carta y la teleconferencia tiene una duración de 30 minutos. La solicitud debe realizarse por escrito "*Post Complete Response Teleconference Meeting Request*" donde se detallen las preguntas que el solicitante desea discutir.
- ✓ El solicitante dispone de 1 año para proporcionar las respuestas a las deficiencias. En caso contrario, la FDA puede solicitar por escrito al solicitante la retirada de solicitud, y el solicitante dispone de 30 días para responder a la FDA justificando la no retirada y la extensión para poder contestar las deficiencias. Si el solicitante no contesta en el periodo de 30 días, la solicitud se considera desestimada.
- ✓ De acuerdo al programa GDUFA, la FDA tiene establecidos unos objetivos y procedimientos para la revisión de información adicional o respuestas a la carta de deficiencias (*amendments*) presentadas electrónicamente, de forma que según el tipo de información adicional que se presenta los tiempos de evaluación de la solicitud se ven afectados en mayor o menor medida. Este sistema tiene en cuenta los siguientes factores:
 - Si la información adicional ha sido solicitada por la FDA o bien se aporta a iniciativa del mismo solicitante.
 - Si la información adicional se considera mayor o menor.
 - Si la información adicional requiere una nueva inspección.

Para ello, de acuerdo a lo establecido en la "Guidance for industry ANDA submissions – Amendments and Easily Correctable Deficiencies under GDUFA"²⁵⁶, la FDA tiene clasificados los tipos de información adicional según se resume en la **Tabla 101**. Cada tipo de información se asigna a tres niveles, y cada nivel extiende en mayor o menor medida el tiempo de evaluación original de la solicitud según se muestra en la **Tabla 102**.

Tabla 101: Tipos de información adicional definidos según GDUFA

Tipos de información adicional		Descripción
Información adicional solicitada por la FDA en respuesta a una carta de deficiencias	Mayor	Datos nuevos sustanciales o nueva información no presentada anteriormente que requiere una evaluación sustancial por parte de la FDA.
	Menor	Datos que no requieren una evaluación sustancial por parte de la FDA
Información adicional no solicitada por la FDA, presentada por iniciativa del solicitante	Dilatoria	pueden retrasar o impedir la evaluación de la solicitud por acción de un tercero fuera del control del solicitante y no era un factor previsible en el momento de la solicitud
	No dilatoria	Datos nuevos que completan a solicitud inicial o nueva información.

Tabla 102: Tiempo de evaluación adicional a partir de la fecha de presentación de la información adicional definidos según GDUFA

NIVEL	Tipo de información adicional	Año fiscal de presentación de la solicitud inicial		
		Año fiscal 2015	Año fiscal 2016	Año fiscal 2017
Información adicional solicitada por la FDA				
Nivel 1	1ª información mayor	60% en 10 meses	75% en 10 meses	90% en 10 meses
Nivel 1	1ª, 2ª y 3ª información menor	60% en 3 meses*	75% en 3 meses*	90% en 3 meses*
Nivel 1	4ª y 5ª información menor	60% en 6 meses*	75% en 6 meses*	90% en 6 meses*
Nivel 3	2ª o más información mayor	Se pierde el tiempo establecido de evaluación		
Nivel 3	6ª o más información menor	Se pierde el tiempo establecido de evaluación		
Información adicional no solicitada por la FDA				
Nivel 1	Información dilatoria	3 meses*	3 meses*	3 meses*
Nivel 2	Información no dilatoria	60% en 12 meses	75% en 12 meses	90% en 12 meses

* 10 meses si se requiere inspección

- ✓ La información adicional que se presenta a la FDA en respuesta a una carta de deficiencias debe identificar si es solicitada o no solicitada, la clasificación, el nivel, si la información contiene cambios en el lugar de fabricación y una lista de las disciplinas que deben evaluar la información. Se presenta la respuesta y se restablece el calendario de un nuevo ciclo de evaluación que dura el tiempo establecido según el tipo de documentación adicional.
- ✓ El RPM es quien procesa estas modificaciones y las distribuye entre los evaluadores. El resultado de todas las actividades de evaluación conduce a una nueva decisión.

Si la evaluación es favorable, la FDA emite la **autorización** (*Approval letter*) para el medicamento.

Si la evaluación es no es favorable, el RPM prepara un nuevo borrador de **Complete Response Letter** y se inicio un nuevo ciclo de evaluación.

Tabla 103: Calendario del Procedimiento ANDA

DÍA DEL PROCEDIMIENTO	ACCIONES
Etapa 1: Presentación de la solicitud	
Día 0	Presentación y recepción de la solicitud
Día 14	Validación de la solicitud
	Establecimiento del equipo de evaluadores
	Planificación de las reuniones (<i>Filing/Planing meeting</i>)
	Acuse de recibo de la solicitud
Etapa 2: Planificación de la evaluación de la documentación y aceptación de la solicitud	
Día 60	Determinación de la validez técnica de la solicitud
	Planificación de la evaluación de la solicitud
	Identificar las inspecciones que se requerirán
	<ul style="list-style-type: none"> • Aceptación de la solicitud (<i>Filing Decision</i>) y envío de la <i>Filing Notification letter</i> • Denegación de la solicitud (<i>Refuse to Recieve</i>)
Etapa 3: Evaluación científica y regulatoria de la solicitud	
Día 0	Evaluación regulatoria y científica de la documentación
Mes 6 (180 días)	Envío de una <i>Complete Response letter</i> : petición de documentación adicional al solicitante y Clock-stop para que el solicitante proporcione la documentación adicional solicitada (<i>Amendments</i>)
CLOCK STOP (Máximo 1 año)	
Mes 10 (variable)	Evaluación de las respuestas y establecimiento del nuevo calendario de evaluación (según los plazos establecidos por GDUFA).
	Decisión: <ul style="list-style-type: none"> • Autorización (<i>Approval letter</i>) • Se envía una <i>Complete Response letter</i> al solicitante y se inicia de nuevo el calendario de evaluación

8.2.1.5.4. Concesión o denegación de la autorización de comercialización

La autorización detalla las condiciones en que se autoriza el medicamento y permite que el solicitante comercialice el medicamento genérico. Esta autorización es efectiva en el momento de emisión por parte de la FDA a menos que en dicha autorización se establezca una fecha efectiva retardada.

Si la autorización tiene lugar antes de la expiración de cualquier patente, o exclusividad con respecto al medicamento de referencia de la lista, se emite una **autorización provisional** con los detalles de las circunstancias asociadas a la autorización provisional del medicamento genérico y los retrasos en la autorización final hasta que la patente o exclusividad hayan expirado. Una autorización con una fecha efectiva retardada es provisional y no es definitiva hasta la fecha efectiva fijada. Por tanto, un nuevo medicamento autorizado de forma provisional no puede ser comercializado en Estados Unidos hasta que su autorización sea efectiva. Esta fecha efectiva aparece en la autorización emitida por la FDA.

Si la decisión es autorizar la solicitud, el RPM prepara un borrador de *Approval Letter* que circula entre el equipo de evaluación y la autoridad. En el caso en que la solicitud sea autorizada, esta se publica en la web "*CDER-Approvals*".

En referencia a la transparencia del procedimiento, después de la concesión de la autorización o de la autorización provisional, la FDA determina la información que publica de cualquier parte de la solicitud con excepción, en el caso de las solicitudes abreviadas de: Método de fabricación y controles y fórmula cualitativa y cuantitativa, en tres días desde la autorización (MAPP 4520.1, Rev 1 "*Communicating Drug Approval Information*"²⁵⁷).

Después de la autorización de comercialización, cabe destacar que en Estados Unidos, no se regulan los precios de los medicamentos y que el reembolso depende del seguro médico privado o el seguro Medicare del gobierno. La distribución de medicamentos se realiza a través de las farmacias y los medicamentos de prescripción requieren la prescripción de un profesional de la salud.

Desde el momento de concesión de la autorización sanitaria de comercialización, el expediente de Registro debe mantenerse actualizado respecto a los datos contenidos en la autorización. Toda modificación tecnológica en la fabricación y variaciones en los métodos de control del medicamento (*Prior Approval Supplements, PAS*) deben ser notificados o de autorizados por la FDA.

La autorización de comercialización es denegada cuando no se haya demostrado adecuada o suficientemente la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento y también:

- ✓ Cuando la información presentada es insuficiente para demostrar que el principio activo, la vía de administración, la forma farmacéutica o la dosis es el mismo que un medicamento de referencia de la lista
- ✓ La información presentada en la solicitud es insuficiente para demostrar que el etiquetado propuesto es el mismo que el etiquetado propuesto para el medicamento de referencia de la lista excepto las diferencias admitidas por motivo de que son diferentes fabricantes, motivos de patentes o exclusividad.
- ✓ La información presentada es insuficiente para demostrar que el medicamento es bioequivalente con el medicamento de referencia de la lista.
- ✓ El solicitante no ha permitido a la FDA inspeccionar las instalaciones relacionadas en la solicitud, o el solicitante o el laboratorio contratado para la realización de los estudios de bioequivalencia no ha permitido la inspección de las instalaciones y la documentación del estudio a la FDA o no ha rechazado la presentación de muestras de los medicamentos incluidos en el estudio.

8.2.1.6. Medicamentos genéricos autorizados por el procedimiento ANDA

En la **Tabla 104** se muestra la evolución de procedimientos finalizados ANDA.

Tabla 104: Número de procedimientos finalizados de medicamentos genéricos (<http://www.accessdata.fda.gov> – Drugs Approvals)

	Nº de procedimientos finalizados ANDA de medicamentos genéricos
2010	418
2011	449
2012	505
2013	403
2014	419

8.3. Discusión: Análisis comparativo

A continuación se realiza un análisis comparativo entre Europa y Estados Unidos de los diferentes aspectos estudiados en este capítulo:

1. En Europa, los Estados Miembros actúan como entidades propias, la unificación en los criterios normativos de evaluación en el conjunto de la Unión Europea hace posible este reconocimiento de unos Estados con otros en la evaluación de los expedientes de registro. Un medicamento genérico puede ser registrado por 3 vías: procedimiento de registro centralizado, procedimiento de registro de mutuo reconocimiento o descentralizado y procedimiento de registro nacional, lo cual aporta complejidad al sistema de registro de medicamentos europeo. Las **agencias reguladoras que intervienen en el procedimiento** pueden ser distintas según el procedimiento de registro utilizado por el medicamento genérico.

En Estados Unidos, los medicamentos genéricos se registra a través de un **procedimiento de registro único** y la *Office of Generic Drugs* (OGD) de la FDA es el organismo responsable.

En la **Tabla 105** se aporta una tabla comparativa de los diferentes procedimientos de registro de un medicamento genérico en Europa y Estados Unidos.

Tabla 105: Sistema de registro de medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos.

TIPO DE PROCEDIMIENTO		USO DEL PROCEDIMIENTO	AGENCIA REGULADORA
EUROPA			
Procedimiento de registro centralizado	Procedimiento estrictamente europeo	Para obtener una autorización de comercialización válida en la Unión Europea. <i>Aplicable sólo a determinados medicamentos genéricos.</i>	Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos
Procedimiento de registro de Reconocimiento Mutuo	Procedimiento de ámbito europeo pero con gran intervención de las autoridades sanitarias de los Estados Miembros	Para obtener una autorización de comercialización en más de un Estado Miembro cuando, en el momento de la solicitud, el medicamento ya ha obtenido una autorización en uno de ellos.	Autoridades sanitarias nacionales de cada Estado Miembro donde desea obtener la autorización.
Procedimiento de registro Descentralizado		Para obtener una autorización de comercialización en más de un Estado Miembro.	
Procedimiento Nacional	Procedimiento estrictamente nacional	Para obtener una autorización de comercialización en un solo Estado Miembro.	Autoridad sanitaria nacional del Estado Miembro donde desea obtener la autorización
ESTADOS UNIDOS			
Procedimiento de registro ANDA	Procedimiento centralizado en todos los estados	Para obtener una autorización de comercialización válida en Estados Unidos	<i>Office of Generic Drug</i> de la FDA

2. Con respecto al **ámbito de aplicación de los procedimientos de registro**, en Europa el procedimiento de registro nacional, de reconocimiento mutuo y descentralizado son aplicables a cualquier medicamento genérico mientras que el procedimiento centralizado es sólo aplicable a algunos tipos de medicamentos genéricos. En Estados Unidos, todos los medicamentos genéricos se registran por un solo procedimiento de registro.

En la **Tabla 106** se presenta una tabla con el ámbito de aplicación con respecto a los medicamentos genéricos para cada procedimiento de registro.

Tabla 106: Ámbito de aplicación del registro de medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos.

Tipo de procedimiento	Ámbito de aplicación para los medicamentos genéricos
EUROPA	
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO CENTRALIZADO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Medicamentos genéricos de un medicamento de referencia autorizado por la Unión Europea (procedimiento opcional) ✓ Medicamentos genéricos que demuestren una innovación terapéutica, científica o técnica significativa ✓ Medicamentos cuya autorización sea de interés para los pacientes a nivel comunitario.
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE RECONOCIMIENTO MUTUO O DESCENTRALIZADO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Medicamentos genéricos convencionales en los casos en los que la compañía farmacéutica pretende comercializarlos en varios países europeos. ✓ Medicamentos genéricos de un medicamento de referencia autorizado por la Unión Europea (procedimiento opcional) a menos que sea un medicamento biotecnológico o un medicamento con una Opinión previa negativa por parte de la EMA en el procedimiento centralizado.
PROCEDIMIENTO NACIONAL	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Medicamentos genéricos convencionales en los casos en los que la compañía farmacéutica pretende comercializarlos en un solo Estado Miembro.
ESTADOS UNIDOS	
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO ANDA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cualquier medicamento genérico

3. En relación al **medicamento de referencia** en el que se va a basar la solicitud del medicamento genérico, conviene realizar las siguientes consideraciones por cada procedimiento.

En Europa, el estudio previo del medicamento de referencia en los distintos Estados miembros concernidos en el que se va a basar la solicitud no es un aspecto clave a considerar de forma previa a la utilización del procedimiento de registro de centralizado, ya que el medicamento de referencia es común e idéntico en todos los Estados Miembros y ha sido evaluado de forma única por la EMA. De la misma manera, en Estados Unidos, el medicamento de referencia es común e idéntico en todos los estados de Estados Miembros y ha sido evaluado de forma única por la OGD.

En cambio, el estudio del medicamento de referencia es un aspecto clave en los procedimientos europeos de reconocimiento mutuo y descentralizado. En ambos procedimientos, el principal inconveniente para los medicamentos genéricos son las divergencias que en ocasiones existen entre Estados Miembros en cuanto a los medicamentos de referencia autorizados en los distintos Estados Miembros. Estas diferencias se concentran básicamente en dos supuestos:

- ✓ El medicamento de referencia está autorizado en algunos Estados miembros pero no en todos los Estados Miembros incluidos en el procedimiento
- ✓ La dosis y/o la forma farmacéutica del medicamento de referencia está autorizada en algunos Estados miembros pero no en todos los Estados Miembros incluidos en el procedimiento

Ambos supuestos están resueltos de forma favorable en la regulación y se permite la presentación de solicitudes de medicamentos genéricos en ambos casos, pero deben ser tratados de forma previa al inicio del procedimiento con el Estado Miembro de Referencia para garantizar el éxito del resultado de dichos procedimientos.

4. Con respecto a la **duración de los procedimientos de registro**, en Europa las agencias reguladoras deben asegurar una opinión sobre la solicitud de registro de un medicamento en máximo **210 días** desde la presentación de una solicitud válida. Por tanto, con independencia del procedimiento (procedimiento de registro centralizado, de mutuo reconocimiento o descentralizado y procedimiento de registro nacional) la duración es la misma.

En Estados Unidos, la OGD dispone de un plazo de máximo **180 días** desde la presentación de una solicitud válida para enviar al solicitante la autorización del medicamento o bien una carta de deficiencias. Cabe destacar de forma muy importante, el programa "*Generic Drug User Fee Amendments*" (GDUFA) establecido en el año 2012 entre la FDA y la industria farmacéutica que introdujo varias modificaciones al procedimiento de registro de los medicamentos genéricos con el fin de acelerar el número de medicamentos genéricos para los pacientes y reducir costes a la industria farmacéutica a cambio del pago de unas tasas adicionales por parte de la industria. GDUFA hace que la duración del procedimiento de registro dependa de la calidad de la documentación aportada en el expediente de registro, de manera que expedientes de registros incompletos o de poca calidad resultan en procedimiento de registro muy largos. Cabe destacar además que la OGD considera algunas solicitudes como preferentes en la evaluación, y por tanto tienen prioridad en su evaluación: medicamentos genéricos de emergencia, que están en programas especiales, de escasez nacional y también los primeros genéricos.

A continuación se realiza una comparativa sobre los plazos de cada una de las etapas de que se componen los procedimientos de registro en Europa y en Estados Unidos.

5. Las **etapas de que se componen los procedimientos de registro** siguen un patrón bastante común en Europa y en Estados Unidos:

- ✓ Etapas previas al inicio propiamente dicho del procedimiento de registro (*sólo en Europa*)
- ✓ Etapa de presentación de la solicitud de registro
- ✓ Etapa de validación de la documentación
- ✓ Etapa de plan de revisión de la documentación (*sólo en Estados Unidos*).
- ✓ Etapa de evaluación de la documentación
- ✓ Etapa de obtención de la autorización de comercialización

6. A diferencia de Estados Unidos, los procedimientos de registro en Europa tienen unas etapas previas al inicio propiamente dicho del procedimiento de registro.

En el **Procedimiento de Centralizado** hay una etapa previa que consta de una reunión con la EMA para preparar y discutir aspectos del procedimiento, sobre todo en aquellos casos en que la compañía no tiene experiencia previa.

Además, siete meses de iniciar el procedimiento, la compañía farmacéutica debe notificar a la EMA su intención de presentar una solicitud de comercialización, una fecha estimada para dicha presentación y se debe justificar la elección del Procedimiento de Registro Centralizado para que la EMA lo autorice. En el caso de medicamentos genéricos de un medicamento de referencia autorizado por la Unión Europea, la notificación se justifica por sí misma, pero en los casos de medicamentos genéricos que quieran optar al procedimiento demostrando una innovación terapéutica, científica o técnica significativa, o que la obtención de una autorización comunitaria sea de interés para los pacientes a nivel comunitario, la notificación debe estar muy bien justificada.

Entre 12 y 4-6 meses antes de la presentación de la solicitud, se debe enviar a la EMA una propuesta de nombre de medicamento. En el caso de los medicamentos genéricos, la EMA establece que en primera instancia se deben utilizar la denominación común internacional (DCI), el nombre común usual, el nombre que se establezca en farmacopea o por los organismos reguladores o el nombre de la compañía.

Tres meses antes del inicio del procedimiento, se constituye el equipo de evaluadores: en el caso de la evaluación de medicamentos genéricos, se nombra al **Ponente** que es un miembro del CHMP que es quien evalúa el medicamento y preparar el informe de evaluación para los demás miembros del CHMP. Cabe destacar que en el caso de los medicamentos genéricos, cuando hay diferentes compañías farmacéuticas que presentan solicitudes basadas en el mismo estudio de bioequivalencia, se asigna el mismo Ponente con el fin de asegurar y facilitar consistencia en la evaluación científica. También se asigna un *Product Team* para cada medicamento presentado por procedimiento centralizado que consta de un *Product Team Leader* (PTL) y unos *Product Team Members* (PTM) asignados por la EMA y que son responsables de llevar a cabo todos los aspectos relacionados con el procedimiento de la solicitud antes y después de la autorización.

En el **Procedimiento de Reconocimiento Mutuo**, es preferible que una compañía farmacéutica informe desde el inicio al Estado Miembro de Referencia (EMR) de su intención de utilizar la primera autorización sanitaria nacional para un posterior Procedimiento de Mutuo Reconocimiento. El Estado Miembro que ha evaluado la solicitud y que va a preparar en informe de evaluación, es quien actúa como el evaluador científico de la documentación y como asesor regulatorio del solicitante. El aspecto más importante de esta etapa es la **actualización y compilación del expediente** de registro y la posterior **preparación del Informe de Evaluación por parte del EMR**: antes de iniciar el procedimiento la compañía farmacéutica y la autoridad sanitaria del EMR se reúnen para discutir sobre los aspectos relevantes a actualizar del expediente de registro, asegurándose que toda la información será presentada en el procedimiento europeo. Estas actualizaciones deben ser aprobadas a través del procedimiento de modificaciones en el EMR e incorporadas al expediente de registro. En concreto para los medicamentos genéricos las solicitudes deben incluir una discusión sobre la elección del medicamento de referencia, se deben considerar la armonización de fichas técnicas y se debe discutir el medicamento utilizado en los estudios de bioequivalencia. En un plazo de 90 días desde la recepción de la solicitud, la Autoridad sanitaria competente del EMR debe poder proporcionar el Informe de Evaluación actualizado.

En el **Procedimiento Descentralizado**, el aspecto más importante a destacar de esta etapa previa es la elección de un Estado miembro para que actúe como EMR (es lo que se conoce como “disponer de un slot”) para iniciar el procedimiento de registro descentralizado. El procedimiento de elegir y disponer de un EMR se ha estudiado a través de los siguientes aspectos:

- ✓Cuál es el medio a través del cual se debe solicitar un slot.
- ✓ Si el Estado Miembro acepta el formulario estándar propuesto por el Head of Agencies.
- ✓ Como se muestra la información en la web para solicitar slot y si hay un tiempo asignado de solicitud de slots.
- ✓ En cuanto tiempo se recibe la confirmación o no del slot
- ✓ Si los Estados Miembros dan prioridad de slots a determinados grupos de medicamentos
- ✓ Si hay un aviso automático de slots

Se observa un sistema enormemente desarmonizado entre Estados Miembros en la gestión de los slots ya que no hay armonización en prácticamente ninguno de los aspectos estudiados, solo destacar el formulario estandarizado entre Estados miembros para la solicitud de los slots.

Por último, destacar que la compañía farmacéutica debe informar al EMR de su intención de presentar la solicitud y se recomienda que discuta con él la propuesta de solicitud. En los medicamentos genéricos, se requiere sobretodo discutir las propuesta de ficha técnica, prospecto y etiquetado en base a una revisión de los textos autorizados para el medicamento de referencia en los distintos Estados Miembros Concernidos (EMC). Este punto puede suponer un problema en la consecución del procedimiento cuando los medicamentos de referencia presentan muchas diferencias entre sí.

En Estados Unidos, no hay ninguna etapa previa al inicio del procedimiento. A diferencia de las reuniones con la EMA en el procedimiento de registro centralizado o las reuniones con el Estado miembro de referencia en el procedimiento de registro de reconocimiento mutuo y descentralizado, en Estados Unidos no es necesario reunirse con la FDA para preparar el procedimiento de registro. Además, a diferencia del procedimiento centralizado, en el que la EMA utiliza estas etapas previas para nombrar el equipo de evaluadores ya que es una agencia descentralizada que toma recursos de las agencias nacionales y de expertos externos, en Estados Unidos, no es necesario comunicar a la FDA con antelación sobre la intención de presentar el expediente de registro debido a que la tarea de nombrar el equipo de evaluadores se realiza durante la etapa de validación. Tampoco es necesario tener reservada una fecha o slot como en el procedimiento de registro descentralizado sino que el expediente se presenta directamente a la FDA y no aplica la actualización o compilación del expediente de registro. Por tanto, es un procedimiento de registro sin etapas previas, en el momento en que se tiene preparado el expediente de registro, se puede presentar si acciones previas a la FDA.

En la **Tabla 107** se presenta una comparativa de los pasos previos al inicio del procedimiento de registro de medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos.

Tabla 107: Pasos previos al inicio del procedimiento de registro de medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos.

Tipo de procedimiento	PASOS PREVIOS al inicio del procedimiento
EUROPA	
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO CENTRALIZADO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reunión con la EMA ✓ Comunicar a la EMA la intención de presentar la solicitud (- 7 meses) ✓ Propuesta de nombre del medicamento (-12/-4-6 meses) ✓ Nombramiento del equipo de evaluadores (-3 meses)
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE RECONOCIMIENTO MUTUO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Comunicar al EMR la intención de presentar la solicitud por MRP ✓ Actualización/compilación del expediente de registro ✓ Preparación del informe de evaluación por parte del EMR
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DESCENTRALIZADO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Elección del Estado Miembro de Referencia ✓ Discusión con el Estado Miembro de Referencia
PROCEDIMIENTO NACIONAL	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Depende del Estado Miembro.
ESTADOS UNIDOS	
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO ANDA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ninguno

7. Tanto en Europa como en Estados Unidos, los procedimientos incluyen una etapa de presentación de la solicitud de registro:

En el **Procedimiento Centralizado** la carta de solicitud, el expediente de registro en formato CTD y el comprobante de pago de tasas se presentan únicamente a la EMA. Además, en la presentación de la solicitud se deben tener en cuenta la información específica de la "Blue Box" del cartonaje de los diferentes EMCs.

En los **Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado**, la carta de solicitud, el expediente de registro en formato CTD y el comprobante de pago de tasas se presentan a las autoridades sanitarias competentes de cada uno de los Estados Miembros donde pretende comercializar el nuevo medicamento. En el procedimiento de reconocimiento mutuo además, el EMR envía una copia de su Informe de Evaluación a todos los EMC y a la compañía farmacéutica. Además, en la presentación de la solicitud se deben tener en cuenta la información sobre los requisitos específicos en los EMC (tanto para el procedimiento de Reconocimiento Mutuo como Descentralizado) como pueden ser: copias del dossier, idioma, copias, muestras y otros requisitos nacionales de contenido. Se puede observar que cada uno de estos aspectos relacionados con el formato de presentación del expediente de registro es diferente en cada uno de los Estados miembros. Cabe mencionar también la desarmonización que existe en cuanto al importe de las tasas entre los diferentes Estados Miembros.

En el **Procedimiento ANDA**, la carta de solicitud, el expediente de registro en formato CTD y el comprobante de pago de tasas se presentan a la OGD. A diferencia de los procedimientos europeos, en la presentación de la solicitud no se deben tener en cuenta la información sobre los requisitos específicos en los estados, es una presentación única de una copia para archivo, una copia para revisión y una copia fiel, en papel o bien en formato electrónico. Las tasas, a diferencia de Europa, se pagan por 3 conceptos: una tasa para la solicitud de registro, una tasa para el *Drug Master File* que se referencia por primera vez en una solicitud de registro y una tasa anual por las instalaciones incluidas en la solicitud de registro de un medicamento genérico.

En la **Tabla 108** se presenta una comparativa de las etapas de presentación de la solicitud de registro de un medicamento genérico en Europa y Estados Unidos.

Tabla 108: Etapa de presentación de la solicitud de registro de un medicamento genérico en Europa y Estados Unidos.

Tipo de procedimiento	Etapa de PRESENTACIÓN de la solicitud de registro de un medicamento genérico
EUROPA	
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO CENTRALIZADO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presentación a la EMA. ✓ Presentación del expediente registro en inglés y en formato electrónico ✓ Requisitos específicos en la Blue-Box ✓ Presentación del comprobante de pago de tasas para la solicitud del registro
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE RECONOCIMIENTO MUTUO /PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DESCENTRALIZADO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presentación a las Agencias sanitarias de los diferentes Estados Miembros. ✓ Presentación del expediente registro en inglés u otro idiomas y en formato electrónico o papel según el Estado Miembro (desarmonización entre Estados Miembros) ✓ Requisitos específicos adicionales y Blue-Box ✓ Presentación del comprobante de pago de tasas para la solicitud del registro
PROCEDIMIENTO NACIONAL	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presentación a las Agencia sanitaria nacional ✓ Los demás requisitos, dependen del Estado Miembro.
ESTADOS UNIDOS	
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO ANDA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presentación a la OGD ✓ No hay requisitos adicionales ✓ Presentación del comprobante de pago de tasas para la solicitud del registro, DMF y las instalaciones.

8. Tanto en Europa como en Estados Unidos, hay una etapa de **validación de la documentación**

En todos los procedimientos Europeos (**Procedimiento Centralizado, de Reconocimiento Mutuo, Descentralizado y Nacional**), la etapa de validación consiste en una comprobación administrativa de que la solicitud cumple con los requisitos administrativos, legales y técnicos, es decir que la documentación incluida en el Módulo 1 es completa, una confirmación de que se encuentran presentes los Módulos 2 a 5 en la estructura correcta y que se han pagado las tasas correspondiente. Cabe destacar un documento del CMD(h) con una lista de las causas más frecuentes de invalidación de las solicitudes de medicamentos genéricos como ayuda a las compañías farmacéuticas para evitar una invalidación.

En el **Procedimiento ANDA**, también la etapa de validación sirve para determinar si contiene la información o documentación suficiente para que la evaluación se lleve a cabo de manera eficiente y en el tiempo establecido por la normativa por parte de los evaluadores. Pero a diferencia de Europa, en esta etapa se establece también el equipo de evaluadores. En la etapa de establecimiento del equipo de evaluadores, se distribuye la documentación, se realiza una revisión rápida del contenido de la solicitud y cada uno de los evaluadores (*"Primary Reviewers"* (PR)) notifica que ha sido asignado para la evaluación de la solicitud y que disponen de toda la documentación pertinente para iniciar su evaluación. A continuación, y hasta el Día 60, hay una etapa de planificación de la evaluación de la documentación cuyo objetivo es establecer si la solicitud es completa para poder ser evaluada y se establecen las etapas y los plazos en los que se va a llevar a cabo la evaluación de la solicitud.

Por tanto, en ambos casos, no es una etapa de evaluación científica propiamente dicha, pero en Estados Unidos, hay una primera evaluación más allá de una comprobación. Además, el plazo de validación es el mismo tanto en los procedimientos europeos como en el procedimiento de Estados Unidos.

En la **Tabla 109** se presenta una comparativa de las etapas de validación de la solicitud de registro de un medicamento genérico en Europa y Estados Unidos.

Tabla 109: Etapas de validación de la solicitud de registro de un medicamento genérico en Europa y Estados Unidos.

Tipo de procedimiento	Etapa de VALIDACIÓN de la solicitud de registro de un medicamento genérico	
EUROPA		
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO CENTRALIZADO	13 días	✓ Comprobación de que la documentación incluida en el Módulo 1 es completa, una confirmación de que se encuentran presentes los Módulos 2 a 5 y que se han pagado las tasas.
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE RECONOCIMIENTO MUTUO /PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DESCENTRALIZADO	14 días	✓ Comprobación de que la documentación incluida en el Módulo 1 es completa, una confirmación de que se encuentran presentes los Módulos 2 a 5 y que se han pagado las tasas.
PROCEDIMIENTO NACIONAL	✓ Depende del Estado Miembro.	
ESTADOS UNIDOS		
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO ANDA	14 días	✓ Comprobación de que la documentación incluida en el Módulo 1 es completa, una confirmación de que se encuentran presentes los Módulos 2 a 5 y que se han pagado las tasas. ✓ Establecimiento del equipo de evaluadores.
	60 días	✓ Establecimiento de que la solicitud es completa para ser evaluada. ✓ Planificación de la evaluación de la documentación.

9. Tanto en Europa como en Estados Unidos, hay una etapa de **evaluación de la documentación**

En el **Procedimiento Centralizado**, el Ponente y Co-Ponente evalúan el expediente de registro y elaboran un primer Informe de Evaluación Preliminar, sobre el cual el resto de miembros del CHMP realizarán sus comentarios para elaborar la lista de cuestiones consolidadas. En este procedimiento que se extiende a lo largo de 210 días hay dos “paradas de reloj” de 3 meses y 1 mes para que el solicitante pueda preparar las respuestas a las deficiencias planteadas por el CHMP. Antes de 210 días (sumando el periodo variable de los *clock-stops*), el CHMP debe dar su opinión. Después de la Opinión del CHMP, el solicitante debe proporcionar las traducciones en todos los idiomas de la Unión Europea de la ficha técnica, etiquetado, prospecto y condiciones de la autorización de comercialización. Finalmente la EMA envía la Opinión del CHMP a la Comisión Europea para que se pueda emitir la **autorización europea**.

En el **Procedimiento de Reconocimiento Mutuo**, hay una etapa previa de preparación del informe de evaluación por parte del Estado Miembro de referencia, y a continuación hay una etapa de reconocimiento de esta evaluación por parte de los Estados Miembros concernidos. En este procedimiento cabe destacar que no hay *clock-stops* por motivo de que ya existe un informe de evaluación previa y una autorización nacional de comercialización y que por tanto, la compañía solo dispone de 10 días para preparar el documento de respuestas. El día 90 del procedimiento, los Estados Miembros deben dar su opinión a la solicitud, y en caso de ser favorable hay 30 días más para que cada Estado Miembro emita las **autorizaciones nacionales**.

En el **Procedimiento Descentralizado**, hay dos etapas diferenciadas de evaluación, y en caso de llegar a un consenso entre los Estados miembros durante la Etapa I (de 120 días) no es necesario seguir con la Etapa II; además, en la Etapa II (de 90 días) hay diferentes puntos en las que si se llega a un consenso se puede cerrar el procedimiento sin ser necesario llegar al final de la etapa. Todo ello aporta mucha flexibilidad al procedimiento. La evaluación de la Etapa I es de preparación del borrador de informe de evaluación por parte del Estado Miembro de referencia, y a continuación hay una etapa de comentarios a esta evaluación por parte de los Estados Miembros concernidos. En esta etapa hay una parada de reloj de máximo 3 meses para que el solicitante pueda preparar las respuestas a las deficiencias planteadas por los Estados Miembros (de referencia y concernidos). El Estado Miembro de Referencia elabora con las respuestas del solicitante un informe de evaluación y si hay consenso entre los Estados Miembros se puede cerrar el procedimiento en este punto. La evaluación de la Etapa II los Estados Miembros deben llegar a un consenso sobre la opinión final de la solicitud. En esta segunda evaluación también hay una parada de reloj. Al final del procedimiento los Estados Miembros debe dar su opinión a la solicitud, y en caso de ser favorable hay 30 días más para que cada Estado Miembro emita las **autorizaciones nacionales**.

En los casos de desacuerdo entre los Estados Miembros que intervienen en el procedimiento de Reconocimiento Mutuo o Descentralizado hay aún dos vías para completar el registro: el procedimiento dentro del grupo de coordinación y en última instancia el procedimiento de arbitraje conducido directamente por la EMA.

En el **Procedimiento ANDA**, los *Primary Reviewers* de cada disciplina (química, microbiología, bioequivalencia y etiquetado) evalúan el expediente de registro y el *Regulatory Project Manager* (RPM) coordina las actividades de evaluación de la solicitud, y monitoriza el estado de evaluación de la solicitud y si es necesario, realiza pequeños ajustes en el calendario de revisión. Cabe destacar las formas de comunicación con el solicitante que deben ser las más apropiadas en función del tema y a lo largo de la evaluación con el fin de conseguir resolver los temas en el tiempo establecido para la evaluación de la solicitud. La carta de deficiencias (Complete Response Letter incluye las deficiencias identificadas por todo el equipo de evaluadores de las diferentes disciplinas y se dispone de 1 año para proporcionar las respuestas a las deficiencias. Es interesante de nuevo destacar el programa GDUFA, por el cual, la FDA tiene establecidos unos objetivos y procedimientos para la revisión de información adicional o respuestas a la carta de deficiencias presentadas electrónicamente, de forma que según el tipo de información adicional que se presenta los tiempos de evaluación de la solicitud se ven afectados en mayor o menor medida. Cabe destacar además que se requiere una recomendación aceptable por parte de la *“Office of Compliance”* basada en una inspección pre-autorización aceptable para que el medicamento pueda ser autorizado. El RPM es quien procesa estas respuestas y las distribuye entre los evaluadores. El resultado de todas las actividades de evaluación conduce a una nueva decisión. Si la evaluación es favorable, la FDA emite la autorización (*Approval letter*) para el medicamento.

En la **Tabla 111** se presenta una comparativa del procedimiento de registro de un medicamento genérico en Europa y Estados Unidos.

10. Tanto en Europa como en Estados Unidos, hay la etapa de **obtención de la autorización de comercialización.**

En el **Procedimiento Centralizado**, desde la Opinión favorable del CHMP pasan 60 días hasta la obtención de la autorización de comercialización válida en todos los Estados Miembros de la Unión Europea. En este plazo la Comisión Europea adopta la Decisión final. Después de la Opinión del CHMP, el solicitante debe proporcionar las **traducciones** en todos los idiomas de la Unión Europea de la ficha técnica, etiquetado, prospecto y condiciones de la autorización de comercialización. En el caso de las solicitudes de medicamentos genéricos, las revisiones sólo son revisadas por la EMA, no se requiere la revisión por parte de los Estados Miembros. Cabe destacar la transparencia con que actúa la evaluación de la EMA publicando después de la Decisión, el informe de evaluación para todos los medicamentos que evalúa por procedimiento centralizado a través del *“European Public Assessment Report”* en la web de la EMA. Los medicamentos autorizados se publican trimestralmente en el Diario de la Comunidades Europeas (DOCE) y se inscriben en el Registro Comunitario.

En referencia a la Ficha técnica, el prospecto y el etiquetado vienen establecidos por la Decisión de la Comisión, y por tanto es común para todos los Estados Miembros. A pesar de ello, se permite a los Estados Miembros que decidan sobre el formato del etiquetado para que sea posible indicar cierta información específica de cada país como el precio del medicamento, en su caso, las condiciones de reembolso de la seguridad social, las condiciones de prescripción/dispensación y la identificación. Toda esta información específica debe reducirse en una área del cartón del medicamento llamada "*Blue box*".

En el **Procedimiento de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado**, hay una etapa nacional después de finalizar el procedimiento de registro de máximo 30 días en la que cada autoridad nacional debe adoptar su decisión nacional de autorizar o denegar el medicamento. El solicitante debe facilitar la traducción de la Ficha técnica, el prospecto y el etiquetado acordados al final del procedimiento a cada Estado Miembro para que estos puedan emitir las autorizaciones nacionales. Los Estados Miembros deben asegurar que la traducción es fiel a los textos acordados al final del procedimiento y solo pueden introducir cambios lingüísticos y la información requerida a nivel nacional. Cabe destacar de nuevo, la transparencia con que actúan las agencias en ambos procedimientos publicando el informe de evaluación para todos los medicamentos que se evalúan por procedimiento de reconocimiento mutuo y descentralizado en la web del Head of Agencies.

En el **Procedimiento ANDA**, si toda la documentación es aceptable, así como la inspección pre-autorización entonces la FDA emite la **autorización** para el medicamento. La autorización detalla las condiciones en que se autoriza el medicamento en todo el estado y permite que el solicitante comercialice el medicamento genérico. En este punto, cabe destacar que esta autorización es efectiva en el momento de emisión por parte de la FDA a menos que en dicha autorización se establezca una **fecha efectiva retardada**. Si la autorización tiene lugar antes de la expiración de cualquier patente, o exclusividad con respecto al medicamento de referencia de la lista, se emite una **autorización provisional** con los detalles de las circunstancias asociadas a la autorización provisional del medicamento genérico y los retrasos en la autorización final hasta que la patente o exclusividad hayan expirado. En el caso en que la solicitud sea autorizada, esta se publica en la web "CDER-Approvals". En referencia a la transparencia del procedimiento, después de la concesión de la autorización o de la autorización provisional, la FDA determina la información que publica de cualquier parte de la solicitud con excepción, en el caso de las solicitudes abreviadas de: Método de fabricación y controles y fórmula cualitativa y cuantitativa.

En la **Tabla 110** se presenta una comparativa del procedimiento de emisión de la autorización de comercialización de un medicamento genérico en Europa y Estados Unidos.

Tabla 110: Etapas de obtención de la autorización del registro de un medicamento genérico en Europa y Estados Unidos.

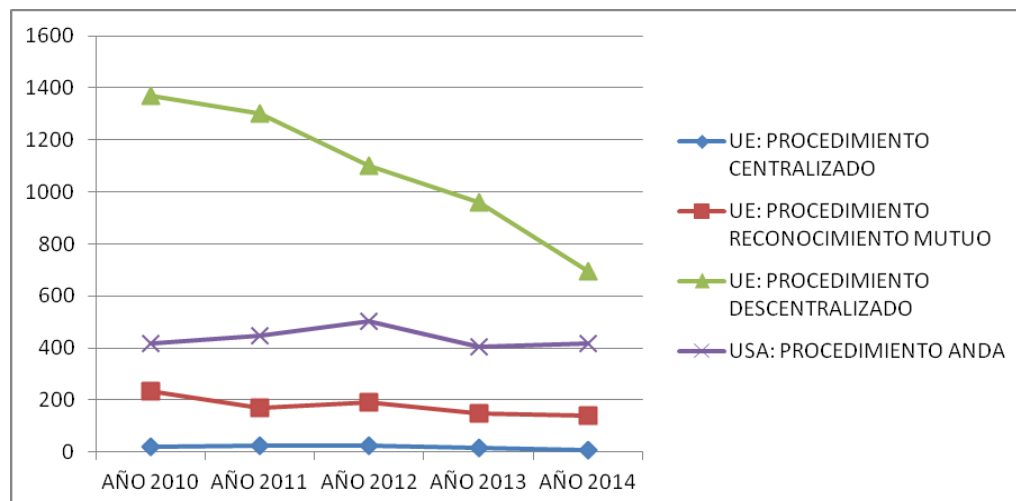
Tipo de procedimiento	Etapa de obtención de la AUTORIZACIÓN de la solicitud de registro de un medicamento genérico
EUROPA	
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO CENTRALIZADO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 60 días hasta la decisión final de la Comisión Europea ✓ Publicación del "<i>European Public Assessment Report</i>" ✓ Traducción textos a los idiomas nacionales de cada Estado Miembro y inclusión de las particularidades a nivel nacional en la "<i>Blue Box</i>" ✓ Autorización de la Comisión Europea para la comercialización en todos los Estados Miembros ✓ Autorización válida por 5 años y después indefinida
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DE RECONOCIMIENTO MUTUO /PROCEDIMIENTO DE REGISTRO DESCENTRALIZADO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 30 días hasta la decisión final de los Estados Miembros ✓ Publicación del "<i>Public Assessment Report</i>" ✓ Traducción textos a los idiomas nacionales de cada Estado Miembro y inclusión de las particularidades a nivel nacional en la "<i>Blue Box</i>" ✓ Autorizaciones nacionales de los Estados Miembros para la comercialización en los Estados Miembros objeto de la solicitud ✓ Autorización válida por 5 años y después indefinida
PROCEDIMIENTO NACIONAL	<ul style="list-style-type: none"> ✓ En España, después de la CDMH ✓ Autorización válida por 5 años y después indefinida
ESTADOS UNIDOS	
PROCEDIMIENTO DE REGISTRO ANDA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Autorización o autorización provisional de la FDA para la comercialización en los Estados Unidos ✓ Publicación de cualquier información sobre la solicitud en "CDER-approvals". ✓ Autorización indefinida

Tabla 111: Etapas en el procedimiento de registro de un medicamento genérico en Europa y Estados Unidos.

	Procedimientos de registro en EUROPA			Procedimiento de registros en Estados Unidos
ETAPAS	Procedimiento de registro centralizado	Procedimiento de registro de Reconocimiento Mutuo	Procedimiento de registro Descentralizado	Procedimiento ANDA
ETAPAS PREVIAS AL INICIO DEL PROCEDIMIENTO				
Preparación informe de evaluación antes del inicio	No aplica	Actualización informe evaluación Día -90	No aplica	Planificación de la evaluación Día -60
ETAPAS DE EVALUACIÓN				
Inicio del procedimiento	Día 1	Día 0	Día 0	Día 0
Preparación informe de evaluación	Día 80	---	Día 70 (PrAR) Día 106 (DAR)	180 días
Envío deficiencias al solicitante y clock-stop	Día 120 (clock-stop) Día 180 (clock-stop)	Día 50 (sin clock-stop)	Día 105 (clock-stop)	
Repuesta a las deficiencias	Día 121 Día 181	Día 60	Día 106	Máximo 1 año
Fin del procedimiento (Opinión)	Día 210 (opinión CHMP)	Día 90 (Opinión Estados Miembros)	Día 120 (Etapa I) o Día 210 (Etapa II)	GDUFA: 90% en 10 meses
ETAPAS POSTERIORES AL PROCEDIMIENTO				
Traducciones textos	Día +36	Día +5	Día +5	No aplica
EMISIÓN AUTORIZACIONES	Día + 60 (Decisión Comisión Europea)	Día + 30 (Autorizaciones nacionales)	Día + 30 (Autorizaciones nacionales)	GDUFA: 90% en 10 meses
TOTAL	270 días (+ 2 etapas de clock-stop)	210 días (sin clock-stop)	150 días o 240 días (+ clock-stop)	GDUFA: 90 % en 10 meses

11. En la **Tabla 112** se muestran los datos de los procedimientos de registro de medicamentos genéricos y híbridos, o “abreviados” por procedimiento.

Tabla 112: Procedimientos de medicamentos genéricos y híbridos, o “abreviados”.



	UE: PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO (por molécula)	UE: PROCEDIMIENTO RECONOCIMIENTO MUTUO	UE: PROCEDIMIENTO DESCENTRALIZADO	USA: PROCEDIMIENTO ANDA (por molécula)
AÑO 2010	21	233	1369	418
AÑO 2011	26	172	1301	449
AÑO 2012	26	190	1102	505
AÑO 2013	15	148	960	403
AÑO 2014	7	138	694	419

En Europa se observa una utilización mucho más elevada del procedimiento descentralizado con respecto al de reconocimiento mutuo (en el cálculo se han considerado los medicamentos genéricos y híbridos, y se el cálculo es por procedimiento es decir, cada solicitud inicial, uso repetido, duplicados y dosis o formas farmacéuticas adicionales), y la utilización del centralizado es muy poco representativa en el sistema de registro europeo.

En Estados Unidos se muestran un número elevado de procedimientos ANDA.

V. DISCUSIÓN FINAL

V

DISCUSIÓN FINAL

El trabajo expuesto nos permite tener una visión global sobre las similitudes y las diferencias entre Europa y Estados Unidos de los distintos aspectos que se consideran de mayor importancia en el registro de medicamentos genéricos. A continuación se realiza un resumen y discusión de cada uno de los aspectos estudiados:

Regulación de los medicamentos genéricos

El medicamento se encuentra rigurosamente intervenido por las autoridades sanitarias tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos y cada una de estas regiones cuenta con su propia normativa además de la existencia de una normativa a nivel internacional. La globalización y la unificación de criterios en el marco de la autorización y registro de medicamentos aportada por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) es un aspecto clave en la comercialización de medicamentos entre regiones, Europa, Estados Unidos y Japón.

La ICH ha supuesto una solución para la industria farmacéutica en el desarrollo global de medicamentos mediante la creación de un marco normativo armonizado que resuelve parte de las diferencias existentes entre estas regiones en lo que concierne a criterios científico y técnicos para el desarrollo y registro de medicamentos. La armonización alcanzada hasta el momento en los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos es notable y se completa además con la consecución de un formato común de presentación del registro de medicamentos o "*Common Technical Document, CTD*".

Sin embargo, en la actualidad, la armonización de la ICH en materia de medicamentos genéricos es escasa. Por ello, el aval del éxito conseguido en su misión hace pensar que la ICH podría suponer en un futuro próximo el punto de partida en la armonización de criterios científico y técnicos divergentes para el desarrollo global de un medicamento genérico con destino a ser comercializado en Europa, Estados Unidos y Japón a través de la creación de un grupo de trabajo dedicado a la elaboración de guías de calidad y bioequivalencia de medicamentos genéricos.

Otra consideración es que la ICH no va más allá de la armonización de los aspectos científico y técnicos del registro de medicamentos, y por tanto, no se observa ninguna iniciativa en el potencial desarrollo de un procedimiento de registro común entre regiones, es decir, la posible existencia de un procedimiento único para el registro de un medicamento en Europa, Estados Unidos y Japón dónde la formalización de la ICH integrada por las agencias reguladoras de cada una de las tres regiones podría ser el organismo de evaluación de los expediente de registro y su decisión reconocida a nivel regional.

En el estudio de la evolución de la regulación de los medicamentos genéricos se observa un punto de inflexión tanto en Europa como en Estados Unidos que hace posible un equilibrio entre medicamentos innovadores y medicamentos genéricos en el mercado. En Europa, la denominada "reforma farmacéutica" aportada por la Directiva 2004/27 y Reglamento 726/2004, aun vigentes, es la normativa que introduce en la legislación comunitaria la definición de medicamento genérico y medicamento de referencia, crea un único periodo de protección de datos en todos los Estados Miembros relativos al medicamento de referencia, contempla la posibilidad de efectuar el desarrollo de un medicamento genérico sin que ello suponga una infracción del derecho de patente.

En Estados Unidos, la publicación en 1984 de la normativa "*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*", conocida como "*Hatch-Waxman*" crea el actual procedimiento de registro abreviado (ANDA) en el que el medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con su correspondiente medicamento innovador en lugar de realizar estudios clínicos completos. Otro momento decisivo en la normativa de los medicamentos genéricos es la publicación en 2012 de la "*Generic Drug User Fee Amendments*" (GDUFA) mediante la cual el proceso de evaluación de medicamentos genéricos que era financiado enteramente por el gobierno se reemplaza por un sistema financiado parcialmente por la industria farmacéutica y la FDA se compromete a reducir el tiempo de evaluación de las solicitudes de medicamentos genéricos a 10 meses.

Esta diferencia entre los años de publicación de las normativas clave hace que el sistema de regulación de medicamentos genéricos en Estados Unidos sea más evolucionado que en Europa, y que por tanto, exista actualmente un procedimiento de registro específico para los medicamentos genéricos, una oficina específica dentro de la FDA dedicada a la evaluación de dichos medicamentos y varias iniciativas dedicadas a fomentar la autorización y comercialización de los medicamentos genéricos.

Cabe destacar en referencia a la fórmula jurídica, la función del "*Code of Federal Regulation*" (CFR) en Estados Unidos que permite disponer en un texto único de la normativa de aplicación actualizada cada año. La existencia de ésta fórmula jurídica en Europa, en lugar del Volumen 1 "*Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use*" del proyecto Eudralex de la Comisión Europea, facilitaría la consulta y correcta aplicación de la normativa de medicamentos genéricos por parte de la industria farmacéutica.

Además de la regulación formal, tanto en Europa como en Estados Unidos, existe otra normativa que a pesar de no tener valor legal se le debe dar cumplimiento en el desarrollo y registro de medicamentos genéricos, son las recomendaciones (*guidelines*) y en Estados Unidos son también los manuales de políticas y procedimientos (*Manual of Policies & Procedures, MaPPs*). Los MaPPs son textos que dan transparencia a los procedimientos y prácticas internas de los evaluadores de la FDA, y que se considera sería beneficioso también en Europa.

Cabe destacar, las diferencias en el uso que se da a la normativa en ambas regiones, es decir, mientras que en Estados Unidos el CFR aporta mucho detalle en los distintos conceptos de la regulación de los medicamentos genéricos, en Europa, las Directivas son menos concretas trasladando el detalle en las recomendaciones (*guidelines*).

En Estados Unidos, los medicamentos genéricos están englobado dentro del término "*Abbreviated New Drug Applications ANDA*" (505(j) del FD&A) y en este concepto se integran lo que en Europa son los medicamentos genéricos y los medicamentos híbridos (art. 10.1 y 10.3 de la Directiva 2001/83, respectivamente).

En términos generales, ambas normativas, Europa y Estados Unidos, aportan una definición concreta de medicamento genérico y medicamento de referencia, se define un sistema de patentes y de periodos de exclusividad que protegen durante un tiempo el medicamento innovador frente al registro y la comercialización de los medicamentos genéricos, se hallan establecidos unos criterios de bioequivalencia del medicamento genéricos frente al medicamento de referencia y hay definido un formato de expediente de registro y unos procedimientos para la obtención de la autorización de los medicamentos genéricos. Sin embargo, en el estudio normativo detallado de estos conceptos se observan diferencias notables entre ambas regiones que dificultan el desarrollo, el registro y la comercialización global del medicamento genérico en Europa y Estados Unidos.

Análisis conceptual de medicamento genérico y medicamento de referencia

El **medicamento genérico** desde el punto de vista conceptual es un medicamento con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y que haya demostrado bioequivalencia.

En Europa, el **principio activo** del medicamento genérico se puede presentar en distinta naturaleza en la que se presenta el principio activo del medicamento de referencia, es decir, en diferente sal, éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejos o derivados de un principio activo, siempre que se demuestra bibliográficamente o experimentalmente que dichas diferencias no conducen a diferencias en la seguridad y/o eficacia entre ambos medicamentos. Por tanto, el concepto de "*mismo principio activo*" es amplio y se considera perfectamente aceptable científicamente y evita posibles estrategias de la industria farmacéutica innovadora de bloqueo a la entrada de los medicamentos genéricos a través de modificaciones en la naturaleza del principio activo.

En Estados Unidos, el principio activo debe presentarse en la misma naturaleza que el medicamento de referencia.

Por ello, en el desarrollo global de un medicamento genérico, es recomendable que se utilicen principios activos de la misma naturaleza tal y como se establece en la normativa más restrictiva de Estados Unidos, a menos que exista una patente en la naturaleza del principio activo del medicamento innovador, en cuyo caso se podría avanzar el desarrollo del medicamento genérico en Europa y más tarde hacer una modificación en la naturaleza del principio activo para conseguir un desarrollo global en Estados Unidos.

La normativa en Europa es más laxa en referencia a los **excipientes** que pueden ser utilizados en la composición de los medicamentos genéricos, es decir, no hay restricciones en cuanto al uso de cualquier excipiente siempre que no afecte a la seguridad y eficacia del medicamento genérico con respecto al medicamento de referencia.

En Estados Unidos hay limitaciones en el uso de algunos de los excipientes de medicamentos genéricos destinados a un uso parenteral, oftálmico, ótico y tópico en los que se permiten diferencias con respecto al medicamento de referencia de excipientes con una determinada función en la formulación. En concreto, en los medicamentos para uso parenteral sólo se permite el uso de diferentes conservantes, reguladores pH y antioxidantes; en los medicamentos para uso oftálmico u ótico se permite el uso de diferentes conservantes, reguladores pH, reguladores tonicidad y agentes espesantes; y en los medicamentos de uso tópico se permite el uso de diferentes excipientes, aunque en los tres casos la normativa recomienda que se utilicen preferiblemente los mismos excipientes y en la misma concentración del medicamento de referencia.

Además, cabe destacar la existencia en Estados Unidos de la base de datos ("*Inactive Ingredient Database*") que permite conocer los excipientes que ya han sido utilizados en medicamentos autorizados para una determinada vía de administración, y la cantidad máxima que es segura. En consecuencia, la normativa de Estados Unidos aporta unas recomendaciones para la industria farmacéutica más concretas y a la vez más limitantes en el uso de excipientes durante el desarrollo de un medicamento genérico para asegurar que los excipientes son seguros y sin diferencias significativas con respecto al medicamento de referencia.

Por tanto, en el desarrollo global de un medicamento genérico es recomendable basarse en las consideraciones en el uso de excipientes establecidos en la normativa de Estados Unidos y utilizar el recurso de la base de datos "*Inactive Ingredient Database*".

En referencia a las **formas farmacéuticas** que se pueden utilizar frente a la forma farmacéutica del medicamento de referencia, la normativa en Europa es más flexible, es decir, las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. Aunque a nivel científico y técnico no tiene ninguna repercusión en el medicamento genérico, la aplicación de este concepto en la práctica de intercambiabilidad en la prescripción por parte del médico y en la dispensación en la farmacia de medicamentos genéricos con diferente forma farmacéutica que el medicamento de referencia es más confusa.

En Estados Unidos se debe realizar una petición previa a la presentación del registro a la FDA y ésta estudia la solicitud y emite una autorización acompañada de la información adicional que se requiere para soportar dicha diferencia en la forma farmacéutica y que en ningún caso será un medicamento intercambiable.

Por último, tanto en Europa como en Estados Unidos hay otras características de calidad que no afectan al concepto de medicamento genérico aunque difieran del medicamento de referencia como son la forma y la ranura del medicamento, el mecanismo de liberación, el acondicionamiento, los excipientes referidos a color, sabor, y conservantes, la fecha de caducidad, las condiciones de almacenamiento y mínimos aspectos del etiquetado, siempre que estas diferencias no interfieran en el tratamiento de un paciente y se deban tener en cuenta a nivel de prescripción.

Los **estudios de bioequivalencia** son la base clínica para demostrar que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento de referencia. Es decir, en Europa y en Estados Unidos no se exige la realización de ensayos clínicos completos, complejos y costosos sino que los estudios de bioequivalencia más sencillos y asequibles son el método de elección en la demostración de eficacia de los medicamentos genéricos. En Estados Unidos, el establecimiento de bioequivalencia se basa en **estudios de biodisponibilidad**, o bien si la realización de éstos no es factible, se aceptan otro tipo de estudios que permitan demostrar bioequivalencia entre ambas formulaciones como son los estudios farmacodinámicos, los estudios clínicos comparativos y los estudios *in-vitro*, sin que ello suponga que estén fuera de ámbito de la definición de medicamento genérico y de equivalencia terapéutica.

Por el contrario, en Europa, se toma una aproximación más conservadora y cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada a través de estudio de biodisponibilidad y se realicen otro tipo de estudios para demostrar bioequivalencia, el medicamento no es considerado medicamento genérico y es autorizado como medicamento híbrido y por tanto no va a ser intercambiable con el medicamento de referencia. Éste es un aspecto diferencial entre regiones muy importante y perjudicial en Europa para los medicamentos de acción local o inhaladores que aunque los estudios realizados concluyan bioequivalencia, no pueden ser medicamentos genéricos intercambiables con el medicamento de referencia.

Un aspecto que rompe completamente con el objetivo de desarrollo global de un medicamento genérico para Europa y Estados Unidos, es la definición de **medicamento de referencia** frente al cual debe realizarse el estudio de bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica. El medicamento de referencia es un medicamento autorizado en la propia región, es decir, en Europa es un medicamento autorizado o que estuvo autorizado en mínimo un Estado miembro en base a un expediente de registro completo, y en Estados Unidos es un medicamento autorizado o que estuvo autorizado por la FDA en base a la demostración de seguridad y eficacia.

Por tanto, la definición de medicamento de referencia debe poder dar respuesta a desarrollos globales permitiendo el uso indistinto de medicamentos de referencia entre ambas regiones que permitan evitar estudios de bioequivalencia redundantes que se justifican desde un punto de vista científico. El ahorro económico de estudios redundantes se podría utilizar en el desarrollo de nuevos medicamentos genéricos para la población.

Además, en Estados Unidos el medicamento de referencia es un medicamento identificado por la FDA en un listado oficial ("*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*" o *Orange Book*) como el estándar para llevar a cabo los estudios de bioequivalencia: medicamento de referencia de la lista ("*Reference Listed Drug – RLD*").

En Europa, el medicamento de referencia es un medicamento que identifica la propia industria farmacéutica en la solicitud de registro. Considerando la complejidad en Europa como consecuencia de que hay muchos medicamentos innovadores autorizados por procedimiento nacionales independientes en diferentes Estados miembros, medicamentos para los que la industria del medicamento genérico no tiene información pública sobre si se autorizaron en base a estudios completos de toxicología, farmacología y clínicos, y medicamentos autorizados antes del acceso de los Estados miembros a la Unión Europea, sería interesante resolver todas estas casuísticas en el seno de las autoridades reguladoras nacionales y la misma Agencia Europea de Medicamentos (EMA) mediante la creación de una base de datos similar al *Orange Book* que permitiera a la industria farmacéutica tener identificado el medicamento de referencia y la equivalencia entre el mismo medicamento de referencia autorizado en los distintos Estados Miembros como base de su estudio de bioequivalencia.

Otro aspecto a destacar es que en Europa, no sólo los medicamentos innovadores, sino también los medicamentos conteniendo principios activos con un uso médico bien establecido, los medicamentos con sustancias activas combinadas y los medicamentos con consentimiento informado pueden ser medicamento de referencia de un medicamento genérico, lo cual en algunos casos, desde el punto de vista científico y de intercambiabilidad no tiene demasiado sentido. Las solicitudes de medicamentos genéricos, como sucede en Estados Unidos, deberían estar siempre basadas en un único medicamento innovador autorizado en base a estudios completos de toxicología, farmacología y clínicos con el fin de disponer de un mercado de medicamentos genéricos robusto alrededor de un mismo medicamento de referencia y evitar diferencias en los distintos medicamentos genéricos comercializados en un mismo mercado.

Desde el punto de vista de intercambiabilidad, cabe destacar que el listado oficial "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*" o "*Orange Book*" incluye además una **evaluación de equivalencia terapéutica** de todos los medicamentos (medicamentos de referencia y medicamentos genéricos). La FDA clasifica como equivalentes terapéuticos aquellos medicamentos autorizados como seguros y eficaces, que son equivalentes farmacéuticos (en el sentido que contienen la misma cantidad del mismo principio activo - misma sal o éster de la misma molécula activa - en la misma forma farmacéutica y vía de administración), que cumplen los estándares de calidad, que han demostrado ser bioequivalentes, y que están adecuadamente etiquetados y fabricados en cumplimiento con las Normas Correctas de Fabricación. En el "*Orange Book*", todos los medicamentos dentro de cada principio activo, forma farmacéutica y vía de administración tienen su código de equivalencia terapéutica (*Therapeutic Equivalence Code - TE Code*) de forma que cuando dos medicamentos son clasificados como terapéuticamente equivalentes significa que la FDA considera que la sustitución del medicamento prescrito por otro medicamento clasificado como terapéuticamente equivalente conduce al mismo efecto clínico y al mismo perfil de seguridad que el medicamento prescrito.

El "*Orange Book*" es una herramienta excelente para la industria farmacéutica, para los médicos prescriptores y para los pacientes que permite disponer de información sobre los medicamentos autorizados en Estados Unidos y su evaluación de intercambiabilidad a través de un sistema muy sencillo de codificación. Es evidente que en Europa sería muy interesante poder disponer de un sistema que permitiera englobar todos los medicamentos autorizados en Europa con una evaluación terapéutica entre ellos, y más ambicioso aún sería poder disponer de un sistema a nivel global que permita conocer las posibilidades de intercambiar un medicamento en las distintas regiones.

Análisis jurídico del medicamento genérico

Los medicamentos genéricos, además de cumplir con los requisitos conceptuales descritos anteriormente, deben cumplir en paralelo unos requisitos legales relacionados con el estado de las patentes y los periodos de exclusividad del medicamento de referencia. Desde el punto de vista jurídico, se considera suficiente un sistema basado en dos protecciones diferentes para el medicamento de referencia: las patentes que protegen la molécula del medicamento innovador y los periodos de protección que protegen el expediente de registro, aunque ambas regiones presentan diferencias sustanciales en cuanto a la aplicación de estos requisitos.

El sistema de **patentes** ofrece protección durante un período de 20 años a partir de la presentación de la solicitud de la patente.

Tanto en Europa como en Estados Unidos, la normativa establece la posibilidad de que una compañía farmacéutica realice el desarrollo, las pruebas y la experimentación necesarios para conseguir el registro de un medicamento genérico durante el periodo de protección de la patente del medicamento de referencia. Esta medida se considera positiva para fomentar la competencia en el mercado farmacéutico porque en el momento en que vence su patente, y no más tarde, los medicamentos innovadores compiten con su genérico, y además, evita que una gran parte de las pruebas requeridas para el desarrollo de los medicamentos genéricos se efectúen en terceros países para evitar infringir patentes. Sin embargo, cabe destacar que en ambos casos sería positivo que la norma fuera más concreta en el sentido de detallar específicamente que están incluidos todos los trámites necesarios antes del lanzamiento del medicamento genérico: la presentación del expediente de registro, la obtención de la autorización y los trámites de precio y reembolso necesarios en algunos Estados Miembros europeos.

En Europa las autoridades no tienen competencia en materia de patentes, es decir, un medicamento genérico puede ser autorizado por una agencia sanitaria con independencia del estado de las patentes del medicamento de referencia. Por el contrario, en Estados Unidos, la obtención de la autorización del medicamento genérico está condicionada al estado de las patentes del medicamento de referencia y por este motivo el expediente de registro de los medicamentos innovadores y de los medicamentos genéricos informan sobre las patentes. En concreto, los medicamentos innovadores incluyen información sobre sus patentes y dicha información es publicada en el "*Orange Book*" cuando son autorizados. Los medicamentos genéricos incluyen una certificación con respecto a cada una de las patentes del medicamento de referencia listadas en el "*Orange Book*": en las certificaciones de Tipo I, II y III, la solicitud del medicamento genérico declara respetar las patentes del medicamento de referencia y hasta que la patente no vence, la FDA no le concede la autorización efectiva, y en la certificación de párrafo IV, la solicitud del medicamento genérico declara que la patente no es válida o que considera no será infringida por el medicamento genérico.

En las solicitudes con certificación de párrafo IV, el mismo procedimiento de registro del medicamento genérico puede desencadenar una acción judicial por parte del titular del medicamento de referencia por infracción de patente que deja en suspenso la autorización del medicamento genérico hasta la resolución de dicha acción judicial o como máximo 30 meses. Si la acción judicial resuelve que ha habido infracción de la patente, el medicamento genérico no será autorizado hasta que venza la patente o bien hasta transcurridos 7 años y medio desde que se autorizó el medicamento de referencia. Por el contrario, si la Corte decide que la patente no es válida o no es infringida, el medicamento genérico puede ser autorizado pero la compañía del medicamento de referencia ha recibido 30 meses de exclusividad en el mercado sin ser penalizada y en este sentido se considera que el sistema está incentivando a la industria innovadora a listar el máximo de patentes en el "*Orange Book*" porque cada acción judicial por infracción de patente proporciona un retraso en la autorización del medicamento genérico de 30 meses.

Pese a ello, se considera interesante disponer de un sistema que permite a los solicitantes de medicamentos genéricos oponerse a las patentes del medicamento de referencia a través del procedimiento de registro y que se desencadene la acción judicial evitando situaciones como la pérdida de un juicio por infracción de patente una vez ya se está comercializando el medicamento genérico. Al mismo tiempo, la norma establece que los titulares de medicamentos de referencia deban ser notificados por parte del solicitante del medicamento genérico sobre la oposición a su patente y tener el derecho a desafiar, a través de una acción judicial, a las compañías del medicamento genérico retrasando así la autorización del medicamento genérico hasta 30 meses.

En referencia al sistema de **periodos de exclusividad**, en Europa, todos los medicamentos autorizados en base a un expediente de registro completo, es decir, los medicamentos innovadores, los medicamentos cuyo principio activo tiene un uso médico bien establecido, los medicamentos con principios activos combinados y los medicamentos con consentimiento informado, tienen el beneficio de un periodo de exclusividad que les protege frente a la solicitud de registro de un medicamento genérico. Por tanto, se considera un sistema poco justo porque recompensa las solicitudes que no contienen nuevos principio activos ni estudios pre-clínicos y clínicos y esta recompensa es igual a las solicitudes de nuevos principios activos con estudios pre-clínicos y clínicos.

Por el contrario, en Estados Unidos sólo los medicamentos con principios activos nuevos o bien con principio activos conocidos pero que hayan realizado estudios clínicos propios esenciales para su autorización (distintos de los estudios de biodisponibilidad) se benefician de un periodo de exclusividad que les protege frente a la solicitud de un medicamento genérico o frente a la solicitud de un medicamento cuyo principio activo tenga un uso médico bien establecido, es decir, el sistema de Estados Unidos recompensa aquellos medicamentos para los que una compañía farmacéutica ha invertido dinero en la realización de ensayos clínicos como base de su autorización siendo la FDA quien cualifica a los medicamentos para tener el beneficio de la exclusividad.

En Europa hay dos periodos que protegen al medicamento de referencia (entendiendo el medicamento que está o ha sido autorizado en cualquier Estado miembro de la Unión Europea, aunque no sea el Estado Miembro dónde se presenta la solicitud): un periodo de exclusividad de datos de 8 años durante los cuales no se puede presentar la solicitud de un medicamento genérico y un periodo de exclusividad de mercado de 2 años más durante los cuales el medicamento genérico autorizado no puede ser comercializado. Por tanto, la protección del medicamento de referencia tiene en cuenta un periodo de 2 años destinado a que se pueda llevar a cabo el procedimiento de registro y se obtenga la autorización. La protección de exclusividad de comercialización del medicamento de referencia son 10 años en total.

Además, la normativa europea establece 1 año de protección adicional para las nuevas indicaciones, siempre que el medicamento de referencia obtenga durante los 8 primeros años desde la obtención de la autorización, una autorización para una o más nuevas indicaciones terapéuticas que la autoridad considere que aportan un beneficio clínico significativo. Esto significa que la disposición solo tiene en cuenta las nuevas indicaciones pero solo aquellas que durante la evaluación científica previa a la autorización, se consideren beneficiosas respecto a las terapias existentes, lo cual no puede dejar de ser en ciertos casos un criterio algo subjetivo del propio evaluador y más en el caso de tener que decir cuánto tiempo suplementario de un periodo máximo de un año. Las extensiones de línea del medicamento innovador, es decir, cualquier dosis, forma farmacéutica o vía de administración adicional se consideraran pertenecientes a la misma autorización global de comercialización y no amplían el periodo de exclusividad inicial.

Por último, cabe destacar que en la actualidad aún coexiste en Europa otro sistema de exclusividad diferente para las solicitudes de registro presentadas con anterioridad al Reglamento 726/2004 y la Directiva 2004/27, lo cual añade una complicación más al sistema ya que para determinar el periodo de exclusividad del medicamento de referencia, la industria farmacéutica del medicamento genérico debe distinguir entre el sistema que es de aplicación en función de la fecha de presentación del registro del medicamento de referencia.

En Estados Unidos, hay un único periodo de exclusividad de mercado durante el cual no se puede presentar la solicitud de un medicamento genérico pero éste es diferente en función de si el medicamento es innovador o no. En concreto, los medicamentos con principios activos nuevos tienen un periodo de exclusividad de mercado de 5 años (este periodo se reduce a 4 años en las solicitudes de registro con certificación de párrafo IV) y los medicamentos con principio activos conocidos pero que han realizado estudios clínicos nuevos tienen un periodo de exclusividad de mercado de 3 años. Por tanto, además de que se recompensa sólo los expedientes de registro de nuevas entidades químicas, hay una diferenciación de recompensa entre los nuevos principios activos y los principios activos conocidos que se autorizan como extensión de línea de la primera autorización. Por tanto, en las extensiones de línea, la FDA puede aceptar la solicitud del medicamento genérico antes del periodo de exclusividad de datos del primer medicamento innovador y autorizarlo en la fecha que en expire el periodo de exclusividad.

Por último, cabe destacar la compensación para las solicitudes de medicamentos genéricos que incluyen una certificación de párrafo IV que no necesitan esperar 5 años y pueden presentar el expediente de registro a los 4 años, fomentando que las compañías desarrolladoras de medicamentos genéricos reten las patentes de medicamentos de referencia en el momento de presentar su solicitud.

Se puede concluir que Estados Unidos dispone de sistema de exclusividad más justo en el que el beneficio del periodo de exclusividad va ligado a la inversión económica de un desarrollo clínico y es gradual conforme a dicha inversión, es decir, el desarrollo del primer medicamento es el que goza de mayor protección y las extensiones de línea de este primer medicamento gozan de menor protección.

Por último, en Estados Unidos hay una **protección exclusividad de mercado para el primer medicamento genérico** de 180 días siempre que se cumpla la condición de que en su expediente de registro contenga una certificación de Párrafo IV. Esta medida, incentiva la industria de los medicamentos genéricos para oponerse a las patentes de los medicamentos de referencia ofreciendo una compensación de exclusividad de mercado para recuperar la inversión de los costes de las acciones judiciales consecuencia de oponerse a las patentes del medicamento de referencia.

Expediente de registro de los medicamentos genéricos

La presentación de la solicitud para obtener la autorización de un medicamento va acompañada del expediente de registro que contiene los estudios de calidad, seguridad y eficacia. El formato de presentación del **expediente de registro** de los medicamentos es común en Europa, Estados Unidos y Japón gracias al desarrollo de cuatro directrices en el contexto de la ICH (ICH M4, ICH M4Q, ICH M4S y ICH M4E) que establecieron el "*Common Technical Document, CTD*". La documentación y datos requeridos en el expediente de registro es elevada y las tareas de organización de la información son complejas de forma que diferencias en esta organización hacen que la revisión por parte de las autoridades sean más complicadas y pueda conducir a la omisión de datos críticos que podrían resultar en una denegación de dicha solicitud. Por ello, el acuerdo alcanzado dentro del marco de la ICH para conseguir un formato común supone una revolución en el procedimiento de preparación y revisión de los expedientes de registros y permite una reducción en el tiempo y recursos en la elaboración de los expedientes debido a que se elimina la necesidad de reformatear la información para la presentación de los expedientes de registros a las autoridades reguladoras de Europa y Estados Unidos. Al mismo tiempo, las agencias reguladoras consiguen una armonización en la revisión de los expedientes de registro y una mayor comunicación entre sí y con las compañías farmacéuticas.

Sin embargo, el CTD armonizado por la ICH corresponde a cuatro de los cinco módulos que componen el expediente de registro: el *Módulo 2: Resúmenes* con resúmenes y revisiones preparados por personas cualificadas sobre los datos químicos, farmacéuticos y biológicos, los datos farmaco-toxicológicos y los datos clínicos; el *Módulo 3: Calidad* con la documentación química, farmacéutica y biológica que avala la calidad del medicamento; el *Módulo 4: Informes no clínicos* con los informes sobre los estudios no clínicos y el *Módulo 5: Informes sobre los estudios clínicos* con los informes sobre los estudios clínicos. El *Módulo 1 Información administrativa e información de prescripción* y algunos apartados de los Módulos 2 y 3 que son regionales están completamente fuera de la armonización promovida por la ICH con respecto a la publicación del CTD.

A este respecto se considera que sería interesante el desarrollo de una directriz que permitiera alcanzar un acuerdo a nivel internacional sobre el formato de presentación del Módulo 1 y omitiera los aparados regionales y evitara tener que consultar específicamente la normativa de cada región.

En el caso particular de los expedientes de registro de medicamentos genéricos, la ICH deriva el formato de presentación a los requisitos específicos a los que define cada una de las autoridades reguladoras de cada región ICH. En Europa, la Comisión Europea a través de la Parte II del Anexo I de la Directiva 2003/63/CE y en Estados Unidos, la FDA a través de la sección 314.94 “*Content and format of an abbreviated application*” del CFR regulan la presentación en CTD de los medicamentos genéricos y el formato y contenido del Módulo 1.

Por tanto, es necesario un acuerdo a nivel internacional sobre el formato de presentación de solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos genéricos considerando que no sería complicada la elaboración de esta directriz ya que no se observan diferencias significativas a nivel regional (a excepción del formato y contenido del Módulo 1): los expedientes de registro de los medicamentos genéricos tanto en Europa como en Estados Unidos, constan de un Módulo 1, un Módulo 2 *abreviado*, un Módulo 3 y un Módulo 5 *abreviado* con los datos demostrando la bioequivalencia del medicamento genérico con el medicamento innovador de referencia. El *Módulo 4: Seguridad* no se debe presentar en ninguna de ambas regiones.

El *Módulo 1 Información administrativa e información de prescripción* de los expedientes de registro de los medicamentos genéricos es completamente distinto en Europa y en Estados Unidos tanto en el formato como en el contenido, destacando principalmente el contenido de información sobre patentes en Estados Unidos que no existe en Europa. En el resto del Módulo 1 hay una correspondencia aproximada tanto en formato como en contenido entre ambas regiones y por tanto se propone un acuerdo internacional del Módulo 1 con una sección regional “Módulo 1.R” para el contenido en materia de patentes que facilite la elaboración de un expediente de registro global de un medicamento genérico.

El Módulo 2 presenta diferencias principalmente con respecto a la localización de la información del estudio de bioequivalencia. En Europa, el Módulo 2 contiene los apartados 2.1. *Índice general CTD (Módulo 2 – 5)*, 2.2. *Introducción*, 2.3. *Resumen general de calidad*, 2.4. *Visión general de la parte no clínica*, 2.5. *Visión general de la parte clínica*, y de forma opcional, se pueden aportar los apartados 2.6. *Resumen preclínico* y 2.7. *Resumen clínico*. El resumen de bioequivalencia se debe incluir en el apartado 2.5 o el apartado 2.7.

En Estados Unidos, el Módulo 2 contiene los apartados 2.3. *Resumen general de calidad* y algunos de los apartados 2.7. *Resumen clínico*, en concreto, todos los sub-apartados del 2.7.1. *Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados*, y dos apartados del 2.7.4 *Resumen sobre seguridad clínica*. El resumen de los diferentes aspectos de los estudios de bioequivalencia se define y localiza de forma más detallada que en Europa y no se requiere la presentación de los resúmenes no clínicos ni clínicos (2.6 y 2.7), ni la visión general de la parte no clínica (2.4), es decir, se presentan directamente el resumen del estudio de bioequivalencia sin necesidad de realizar una revisión bibliográfica del medicamento de referencia, lo cual se considera más coherente y ahorra a la industria farmacéutica el tiempo dedicado a la elaboración de estos resúmenes que no aportan ningún valor al contenido técnico y científico de la solicitud de un medicamento genérico.

El Módulo 3 tanto en Europa como en Estados Unidos se debe presentar completo y no presenta particularidades ni diferencias entre regiones, con excepción de los apartados regionales.

El Módulo 5 tanto en Europa como en Estados Unidos contiene algunos apartados, en concreto, el apartado *5.3.1.2 Informes de los estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia* con los datos del estudio de bioequivalencia del medicamento genérico frente al medicamento de referencia y el apartado *5.3.1.4 Informes de los métodos analíticos y bioanalíticos para estudios en humanos* con los métodos bioanalíticos utilizados en el estudio y su validación.

Calidad de los medicamentos genéricos

La evaluación de la **calidad** de los medicamentos genéricos por parte de las autoridades sanitarias tiene por objetivo asegurar que el medicamento es equivalente a un medicamento de referencia y que la compañía farmacéutica dispone de métodos y controles para la fabricación, el control de calidad y el acondicionamiento del medicamento que aseguran y preservan la identidad, dosis, calidad y pureza del medicamento propuesto para la comercialización. La calidad de los medicamentos genéricos se demuestra en base al cumplimiento de las guías internacionales de la ICH adoptadas por Europa y Estados Unidos, y en la normativa y guías propiamente regionales.

A nivel internacional, la armonización alcanzada por la ICH en materia de estabilidad, validación analítica, impurezas, especificaciones, buenas prácticas de fabricación, desarrollo farmacéutico de medicamentos es muy notable y aunque ninguna de las guías de la ICH es específica para la calidad de los medicamentos genéricos, éstas aplican también a los medicamentos genéricos. Cabe destacar también la tarea realizada en la armonización de las farmacopeas que hace predecir en un futuro próximo la disposición de una farmacopea internacional que incluya monografías de principios activos, de excipientes y también de medicamentos lo cual supondría una armonización internacional muy importante en el establecimiento de especificaciones y procedimientos de análisis globales con el correspondiente beneficio en desarrollo de medicamentos genéricos. Es importante que la ICH continúe trabajando para conseguir una armonización total y no sea necesaria la existencia de guías regionales.

La normativa y las guías regionales regulan aspectos adicionales específicos de la propia región. En Europa se refieren al cumplimiento con las monografías de la Farmacopea Europea, al Certificado de idoneidad emitido por el EDQM, al procedimiento Archivo Maestro del principio activo y otras guías complementarias a las guías de la ICH sobre estabilidad, impurezas, especificaciones, principios activos, excipientes, acondicionamiento, desarrollo farmacéutico, fabricación y guías de productos específicos.

En Estados Unidos las guías regionales se refieren al cumplimiento con las monografías de la USP y otras guías complementarias a las guías de la ICH sobre validación analítica, impurezas, especificaciones, principios activos, excipientes, acondicionamiento, fabricación y guías de productos específicos, pero además hay guías específicas para la calidad de los medicamentos genéricos sobre impurezas, características de calidad como la forma y tamaño de comprimidos y cápsulas, ranuras en los comprimidos y estabilidad del medicamento genérico con respecto a su medicamento de referencia. Estas guías regionales específicas de la calidad de los medicamentos genéricos aportan unas directrices interesantes para la industria farmacéutica en el desarrollo de los estudios de calidad en Estados Unidos y podrían ser un punto de partida en el entorno de la ICH para ser tratadas a nivel global e incorporadas también en Europa.

Por último, cabe destacar que tanto en Europa como en Estados Unidos hay requisitos específicos de calidad de los lotes del medicamento de genérico y de referencia que se utilizan en el estudio de bioequivalencia (biolotes) referidos a la relación entre ambos en el contenido en principio activo y las características de disolución y el tamaño de lote.

Con respecto al contenido del Módulo 3 de calidad, únicamente en Estados Unidos hay una guía específica para los expedientes de registro de los medicamentos genéricos que proporciona recomendación sobre la información requerida en cada una de las secciones. En el diseño y desarrollo galénico de los medicamentos genéricos se debe incluir una caracterización completa del medicamento de referencia y se debe diseñar el medicamento genérico en función de dicha caracterización, es decir, la composición, el tamaño y forma de comprimidos y cápsulas, el mecanismo de liberación del principio activo, las especificaciones de impurezas deben estar basadas en la caracterización del medicamento de referencia. Además, en los apartados regionales se exige una información detallada sobre el lote de bioequivalencia como es la inclusión de la guía de fabricación, la especificación y los fabricantes que intervinieron.

Bioequivalencia de los medicamentos genéricos

La evaluación de la **bioequivalencia** de los medicamentos genéricos por parte de las autoridades sanitarias tiene por objetivo asegurar que el medicamento es equivalente terapéuticamente a un medicamento de referencia y ambos son intercambiables.

La bioequivalencia se demuestra en base al cumplimiento de las guías propiamente regionales, es decir, no hay guías de la ICH que desarrollen el diseño y la realización de los estudios de bioequivalencia, y por tanto, no hay una guías armonizada entre regiones, aunque si hay guías ICH que son aplicables en general a la clínica de los medicamentos sobre contenido y formato de informes de los estudios clínicos, buenas prácticas clínicas y otras consideraciones generales y estas guías son aplicables también a los estudios de bioequivalencia de los medicamentos genéricos.

En Europa, el diseño y la realización de los estudios de bioequivalencia se regulan en una guía general de la EMA que engloba todos los conceptos generales los estudios, guías específicas de bioequivalencia por forma farmacéutica (formas farmacéuticas de liberación modificada, formas farmacéuticas transdérmicas, medicamentos de inhalación y medicamentos de acción local) y lo más interesante son las guías de bioequivalencia específicas por producto que proporcionan recomendación sobre el diseño y realización de los estudios de bioequivalencia para medicamentos concretos, aunque todas ellas están aún en borrador y hay un número muy limitado de medicamentos.

En Estados Unidos, el diseño y la realización de los estudios de bioequivalencia se regulan en la sección 320.21 "*Requirements for submission of bioavailability and bioequivalence data (b) Procedures for Determining the Bioavailability or Bioequivalence of Drug Products*" del CFR y unas guías generales de la FDA sobre los estudios en ayunas y con alimentos, estadística, estudios de bioequivalencia farmacocinéticos, método bioanalítico, bioexención y guías específicas de bioequivalencia por vía de administración /forma farmacéutica (medicamentos de administración oral, aerosoles nasales, formas farmacéuticas de liberación modificada) y de nuevo, lo más interesante son las guías de bioequivalencia específicas por producto que están englobadas en la base de datos "*Bioequivalence Recommendations for Specific Products*" y comprende un número muy elevado de medicamentos. Por tanto, la normativa oficial de Estados Unidos, es decir, el CFR, es mucho más detallada que la normativa Europea en cuanto a regulación en la realización de los estudios de bioequivalencia.

En términos generales, en Europa y Estados Unidos están regulados todos los requisitos de los estudios de bioequivalencia, y aunque la distribución de los temas en las guías y el número de guías es diferente entre ambas regiones, pero se puede establecer una equivalencia entre ellas.

Normalmente, el tipo de estudio que se utiliza para establecer la bioequivalencia del medicamento genérico es el **estudio de biodisponibilidad**. El **diseño de elección** es el mismo en Europa y en Estados Unidos y es función del tipo de medicamento con el que se realice el estudio de bioequivalencia. Para la mayoría de los medicamentos con liberación sistémica, el diseño de elección es un diseño cruzado de dosis única en el que cada participante recibe cada uno de los tratamientos (genérico y referencia) una sola vez en orden aleatorio, porque es el diseño más sensible en la detección de diferencias en la liberación de principio activo, la duración del estudio y la toma de muestra son cortas y es un estudio seguro porque no se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas, pero necesita métodos muy sensibles para detectar concentraciones muy bajas.

De forma alternativa, para medicamentos que presentan una alta variabilidad en sus características farmacocinéticas, se puede considerar un diseño cruzado replicado en el que cada participante recibe uno o ambos tratamientos en varias ocasiones.

Finalmente, el diseño paralelo en el que cada tratamiento se administra a un grupo separado de participantes, se puede utilizar en medicamentos con una semivida de eliminación muy larga.

En ocasiones puede ser necesario realizar un estudio cruzado de dosis repetidas respetando la posología recomendada hasta alcanzar el estado estacionario porque se obtienen concentraciones plasmáticas más altas, el tiempo de muestreo se reduce al intervalo entre dos administraciones y utiliza menos participantes pero las concentraciones plasmáticas más altas pueden producir problemas, la duración total de la administración es larga, y es menos sensible para la detección de la concentración máxima.

La **selección de los participantes del estudio** debe ser representativa de la población general. Los criterios de exclusión no están definidos en la normativa europea ni americana sino que deben ser detallados previamente en el protocolo del estudio, aunque en Estados Unidos la norma destaca que no se pueden excluir sujetos por motivos que no sean de seguridad. El número de participantes tampoco está definido en la normativa y debe ser el adecuado al estudio, pero en Europa se fija un número mínimo de 12 sujetos. Estos participantes son normalmente voluntarios sanos, adultos, ambos sexos y mayores de 18 años y solo se aceptan pacientes por razones de seguridad. En Estados Unidos, la regulación tiene en cuenta además la edad con respecto al destino del medicamento, en concreto establece que se debe incluir mayor proporción de edades de 60 o más, en medicamentos destinados a la tercera edad. Otros factores como el peso, el tabaquismo, el alcohol, las drogas, el fenotipo / genotipo no son considerados de forma explícita en Estados Unidos, mientras que en Europa si se dan unas recomendaciones.

En ambas regiones se debe tener en cuenta la **estandarización del estudio** en cuanto a la dieta, la ingesta de líquidos y la actividad física.

En referencia al **tiempo de muestreo**, se deben tomar un número suficiente de muestras para describir de forma adecuada el perfil concentración plasmática-tiempo.

Los estudios se deben realizar en **ayunas** en medicamentos que deben administrarse solo con el estómago vacío o en medicamentos sin recomendación sobre el efecto de la comida en la absorción. En el caso de medicamentos que deben administrarse sólo con alimentos, en Europa se acepta la realización de un único estudio con alimentos mientras que en Estados Unidos se debe realizar un estudio en ayunas y un estudio con alimento. En las formulaciones de liberación modificada siempre se deben realizar estudios en ayunas y con alimentos.

En relación a todos estos aspectos del estudio, se observan pocas diferencias entre ambas regiones que podrían quedar fácilmente armonizadas en una guía de carácter internacional en el contexto de la ICH.

Las **características a investigar** de velocidad y cantidad en el estudio de bioequivalencia son equivalentes en Europa y en Estados Unidos. Las medidas de velocidad son la C_{\max} y T_{\max} en los estudios de dosis única y dosis repetida. Las medidas de cantidad total son AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ en los estudios de dosis única y $AUC_{0-\tau}$ en los estudios de dosis repetidas y la medida de cantidad parcial es la AUC truncada que en Europa se trunca a las 72 horas, y en Estados Unidos en función de la relevancia clínica.

En relación a la determinación del **compuesto padre versus metabolito**, en general se recomienda basar la evaluación de la bioequivalencia en la medida de la concentración del compuesto padre, debido a que es más sensible a la detección de diferencias entre las formulaciones en velocidad de absorción que el metabolito, incluso para pre-compuestos inactivos, y en pocas situaciones se permite determinar el metabolito. En los casos en que exista **enantiomerismo**, se recomienda utilizar un método quirál para determinar el racemato y en pocas situaciones se permite determinar el enantiómero. En los casos en los que el medicamento es una **sustancia endógena**, el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se debe realizar utilizando una corrección de tal forma que el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se refieran a la concentración adicional proporcionada por el tratamiento.

Respecto al **uso de datos de excreción urinaria** como medida surrogada de datos de concentración en plasma, en general, es preferible la medida de concentración en sangre que en orina y la medida en orina, sólo sería aceptable, cuando no es posible medir con fiabilidad el perfil de concentración-tiempo plasmática del compuesto padre.

La **selección del lote de genérico y de referencia** debe basarse en los datos de contenido en principio activo y los datos de disolución y deben ser lotes representativos. El contenido en principio activo entre ellos no debe diferir en más de un 5%. En Europa, en circunstancias excepcionales en las que haya una diferencia superior al 5%, podría estar justificada una corrección de los resultados farmacocinéticos del estudio, siempre que se haya definido previamente en el protocolo del estudio.

En referencia a las **dosis a investigar**, tanto en Europa como en Estados Unidos, se acepta que para más de una dosis del mismo medicamento, se pueda establecer la bioequivalencia con una o dos de las dosis siempre que se cumplan unos requisitos para las dosis adicionales. En Europa, la dosis con la que se debe realizar el estudio de bioequivalencia es la mayor con algunas excepciones relacionadas con la farmacocinética lineal o no lineal del principio activo. En Estados Unidos, la FDA establece la dosis más adecuada para el estudio de bioequivalencia en el "*Orange Book*", por tanto, se facilita la tarea de selección de dosis por parte de la industria farmacéutica.

Las dosis adicionales con las que no se realiza el estudio deben estar fabricadas por el mismo proceso de fabricación (Europa) / fabricante (Estados Unidos) que la dosis del estudio, los datos de disolución *in vitro* deben confirmar la adecuabilidad de no realizar un estudio de bioequivalencia adicional, la composición cualitativa debe ser la misma y la composición cuantitativa debe ser proporcional con respecto a la dosis del estudio. Aunque los principios activos y excipientes se deben encontrar exactamente en la misma proporción entre las diferentes dosis, se aceptan algunas excepciones que son diferentes en ambas regiones:

En Europa sólo aceptan como excepción diferencias para los componentes que forman parte del recubrimiento, cápsulas, colorantes o aromatizantes mientras que en Estados Unidos, la excepción es más amplia permitiendo todas las excepciones citadas en las guías SUPAC para varios componentes. En el caso de medicamentos en los que la cantidad de principio activo es baja (en Europa se definen *como medicamentos con menos de un 5 % del peso del núcleo de los comprimidos o del contenido de la cápsula*), en Europa el peso total de la forma farmacéutica es casi igual para las diferentes dosis y el único cambio es la cantidad de principio activo entre ellas, o bien, el peso total de la forma farmacéutica es igual para las diferentes dosis y la cantidad de diluyente cambia para compensar el cambio en la cantidad de principio activo.

En Estados Unidos, estas dos condiciones se transforman en una sola más flexible: el peso total de la forma farmacéutica es prácticamente igual para las diferentes dosis (*dentro de $\pm 10\%$ del peso total de la concentración en la cual se realizó un bioestudio*) y el cambio en cualquier dosis se obtiene modificando la cantidad del principio activo y uno o más excipientes (no sólo el diluyente) dentro de los límites permitidos en la recomendaciones de la SUPAC.

Se considera muy interesante las recomendación SUPAC de Estados Unidos, donde se realiza un análisis detallado de los diferentes componentes funcionales de las formulaciones y se permiten en todos ellos unos determinados porcentajes de cambio que no suponen ninguna modificación en las características de la formulación de forma que la industria farmacéutica puede ser más flexible en el desarrollo galénico de las dosis adicionales.

Los **perfiles de disolución** son una medida surrogada del comportamiento *in vivo* del medicamento, por ello es lógico que tanto en Europa como en Estados Unidos, se recomiende realizar perfiles de disolución comparativos entre las dosis adicionales y la dosis del estudio de bioequivalencia, normalmente a pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 simulando las condiciones del medicamento durante su circulación por el tracto gastro-intestinal.

En Estados Unidos, es interesante destacar que en el caso en que las características de disolución de medicamento no dependan de la dosis, los perfiles de disolución en un solo medio son suficientes y no es necesario destinar recursos y tiempo en estudios a otros pH. Se recomienda utilizar el método de la f_2 para comparar los perfiles de disolución y un valor de f_2 entre 50 y 100 (en Europa) y superior a 50 (en Estados Unidos) indica que los perfiles de disolución son comparables y que un nuevo estudio *in vivo* no es necesario para las dosis adicionales y en medicamentos que disuelven más del 85% en 15 minutos o menos se consideran similares sin evaluación matemática.

En referencia a la **exclusión de participantes del estudio**, en Europa, las razones para excluir a participantes deben estar definidas previamente en el protocolo del estudio y se establecen a modo de recomendación algunos ejemplos que estarían justificados como son el vómito y la diarrea, pero no precisa mayor detalle.

En Estados Unidos sólo se contempla el caso de la exclusión de participantes debido a vómitos durante el transcurso del estudio de bioequivalencia y estos participantes deben excluirse del estudio dependiendo del momento en que ocurran los vómitos.

Por tanto, en ambas regiones, en principio, la exclusión nunca debe basarse por motivos del análisis estadístico, aunque en Europa hay algunas excepciones: participante con falta de concentraciones medibles en plasma en el medicamento de referencia o bien participantes con concentraciones basales diferentes a 0 – superiores al 5% de la C_{max} .

Los **límites de aceptación de los parámetros farmacocinéticos AUC y C_{max} del estudio** son de 80,00 – 125,00 en los medicamentos de liberación inmediata y modificada administrados a dosis única y a dosis repetidas aunque hay algunas excepciones: en los medicamentos de rango terapéutico estrecho, el intervalo de aceptación de AUC y C_{max} pueden tener que ser más estrechos en Europa (90-111,11%) mientras que en Estados Unidos se aceptan los límites de 80,00 – 125,00; en los medicamentos altamente variables el intervalo de aceptación de AUC y C_{max} pueden ser más amplios en Europa (69,84-143,19%) mientras que en Estados Unidos no se describe ninguna particularidad para estos medicamentos, por tanto se considera que se aceptan los límites de 80,00 – 125,00.

En consecuencia, se observan diferencias importantes entre Europa y en Estados Unidos, en referencia a los límites de aceptación de los parámetros farmacocinéticos que en general son más amplios en Estados Unidos, y que por tanto es necesario una unificación de criterios entre las agencias reguladoras de ambas regiones dada la relevancia de tema, debido a que el resultado de un mismo estudio válido en una región puede no ser válido en la otra. Si se consideraran los límites más restrictivos se debería el intervalo de aceptación de AUC y C_{max} de Europa (90-111,11%) en los medicamentos de rango terapéutico estrecho y el intervalo de aceptación de AUC y C_{max} de Estados Unidos (80,00 – 125,00) en los medicamentos altamente variables.

El **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)** es un marco científico internacional para clasificar los principios activos en base a su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal y cuando se combina con la disolución del medicamento, el BCS toma en cuenta los tres factores principales que dirigen la velocidad y el alcance de la absorción del medicamento a partir de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad. El BCS es un aspecto clave en la demostración de bioequivalencia de medicamentos genéricos frente al medicamento de referencia, debido a que permite en determinadas situaciones, sustituir el estudio *in vivo* por datos de disolución *in vitro*.

El BCS sólo es aplicable a formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata para administración oral y acción sistémica, y formas farmacéuticas bucodispersables, cuando no hay absorción en la cavidad oral.

El principio activo debe ser de Clase I (solubilidad y permeabilidad alta), pero además, en Europa se aceptan también los principios activos de Clase III (solubilidad alta y permeabilidad conocida), aunque presentan mayor riesgo en la decisión por parte de las autoridades. Además, el principio activo debe ser de la misma naturaleza con la excepción sólo en Europa dónde se aceptan diferentes sales, siempre que ambas (la del medicamento genérico y de referencia) sean de Clase I.

La disolución de la forma farmacéutica debe ser rápida (85% en 30 minutos) y sólo en Europa, dónde se acepta la BCS para principios activos de Clase III, la disolución de estos medicamentos debe ser muy rápida (85% en 15 minutos).

En referencia a los excipientes, en Europa, aquellos que afectan a la biodisponibilidad deben ser los mismos y el resto de excipientes también se recomienda que sean los mismos y en similar cantidad (medicamentos con principios activos de Clase III deben tener la misma composición cualitativa y similar composición cuantitativa en excipientes). En Estados Unidos se recomienda que se usen excipientes ya autorizados y en las cantidades previstas y se eviten excipientes problemáticos.

La mayor diferencia en los definición de los conceptos de alta solubilidad, alta permeabilidad y disolución rápida y muy rápida entre Europa y en Estados Unidos se observa en la permeabilidad que en Estados Unidos es algo más amplia (absorción debe ser 90% frente al 80% de Europa). En Europa, los datos de solubilidad y permeabilidad se pueden justificar en base a bibliografía publicada.

La aceptación del BCS como medida surrogada de bioequivalencia *in vivo* se considera un aspecto muy interesante de la normativa debido a que permite reducir los recursos y tiempo a la industria farmacéutica para establecer bioequivalencia en determinados medicamentos. Cabe destacar en este sentido que Europa es más amplio en las circunstancias de la aceptación del BCS aceptando medicamentos con principios activos de Clase III pese a tener mayor riesgo en la decisión del establecimiento de bioequivalencia.

Además de estos aspectos generales en cuanto a la realización de un estudio de bioequivalencia, también hay recomendaciones en la normativa con respecto a los **estudios de bioequivalencia en diferentes formas farmacéuticas**.

Tanto Europa como Estados Unidos se acepta que no hay necesidad de realizar ningún estudio de bioequivalencia en las soluciones orales, tópicas, oftálmicas, rectales, los gases para inhalación y las soluciones parenterales intravenosas, considerando siempre las limitaciones referidas a los excipientes.

En Europa, se acepta la presentación de estudio *in vitro* para los inhaladores orales, y en Estados Unidos para formas farmacéuticas de administración oral para acción local.

En referencia a las formas farmacéuticas para las que se requiere estudio de bioequivalencia, tanto Europa como Estados Unidos lo requieren para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata, de liberación modificada y formas bucales aunque el detalle del diseño del estudio presenta diferencias sustanciales entre ambas regiones.

Finalmente, se requieren estudios clínicos para medicamentos de aplicación y acción local tanto en Europa como en Estados Unidos y, en Europa, también para formulaciones liposomales para uso intravenoso.

Cabe destacar de nuevo que pese a los requerimientos generales por forma farmacéutica, es preferible el recurso de disponer de la base de datos pública "*Bioequivalence Recommendations for Specific Products*" en Estados Unidos para medicamentos concretos y en Europa las bioequivalencias específicas por producto. Se considera que, debido a que el personal que realiza estas recomendaciones es el mismo que realiza la evaluación de las solicitudes de los medicamentos genéricos, estas recomendaciones optimizan el proceso de diseño de los estudios de bioequivalencia por parte de la industria farmacéutica y hacen más eficiente el sistema de evaluación por parte de las autoridades reguladoras, medida muy importante si se tiene en consideración el número creciente de solicitudes de medicamentos genéricos. Por tanto, el futuro pasa por ampliar las recomendaciones específicas por producto y que no sean necesarias las recomendaciones generales de las formas farmacéuticas.

Los **métodos bioanalíticos** utilizados en los estudios de bioequivalencia para medir la concentración del analito en la matriz biológica deben demostrar ser exactos, precisos, selectivos, sensibles, reproducibles y estables. El **informe del método bioanalítico** incluye una descripción detallada del análisis de las muestras del estudio (los estándares, la identificación de las muestras, las desviaciones, los cromatogramas, los reanálisis realizados y el análisis de las muestras del estudio) y una referencia a la validación del método. Tanto en Europa como en Estados Unidos se deben incluir los cromatogramas de las series de un 20% de los participantes del estudio. El reanálisis de las muestras del estudio (*incurred samples*) en diferentes días debe ser realizado y considerado como parte de la validación del método bioanalítico (los criterios de aceptación son similares aunque no idénticos en ambas regiones).

El **informe de la validación del método bioanalítico** incluye la descripción detallada del método analítico y todos los detalles de la validación del mismo: exactitud, precisión, recuperación, selectividad, estabilidad, límite de cuantificación, curva de calibración, estándares, interferencias, cromatogramas, desviaciones. Después de la validación completa del método analítico, se puede proceder al análisis de las muestras del estudio de bioequivalencia.

Agencias reguladoras en la evaluación de medicamentos genéricos

Las **agencias reguladoras** son las responsables de la evaluación de la calidad y la bioequivalencia de las solicitudes de los medicamentos genéricos y de tomar la decisión de conceder la autorización de comercialización. La Agencia Europea de medicamentos (EMA) y las agencias nacionales en Europa y la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos son los organismos oficiales que tienen competencia en materia de evaluación de medicamentos genéricos. Cabe destacar la existencia de otros organismos que intervienen de forma indirecta en dicha evaluación, como la ICH y el CMDh.

En Europa, el sistema que rige los procedimientos de registro actuales se basa en la cooperación entre todas las **autoridades nacionales de los distintos Estados Miembros** que forman la Unión Europea y la **Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)**. La EMA es un organismo descentralizado que actúa como punto central del sistema, coordinando los recursos científicos de las diferentes autoridades nacionales. En el Procedimiento de Registro Centralizado, la compañía farmacéutica presenta el expediente de registro del nuevo medicamento a la EMA y es dicha agencia quien evalúa el expediente y emite una opinión, en base a la cual, la Comisión Europea toma la Decisión final de conceder la autorización. En el Procedimiento de Registro de Reconocimiento Mutuo o Descentralizado y en el Procedimiento de Registro Nacional, la compañía farmacéutica presenta el expediente de registro a las autoridades sanitarias nacionales quienes evalúan la solicitud y conceden la autorización sanitaria.

En Estados Unidos, la **Food and Drug Administration (FDA)** es un organismo con personal y recursos propios que actúa como punto central del sistema que rige los procedimientos de registro actuales y existe un procedimiento ANDA especializado para el registro un medicamento genérico, en el que la compañía farmacéutica presenta el expediente de registro a la FDA quien evalúa a través de uno de sus centros el expediente y toma la decisión de conceder la autorización.

Por tanto, mientras que en Europa la evaluación de los expediente de registro se lleva a cabo por distintas agencias sanitarias dependiendo del tipo de procedimientos mediante el cual se presente la solicitud de registro del medicamento genérico, la organización del sistema de procedimiento de registro de Estados Unidos está armonizado en una única agencia evaluadora y un único procedimiento de registro, por tanto, los criterios de evaluación científica del medicamento genérico están centralizados en unos mismos evaluadores especializados, distintos de los evaluadores de los medicamentos nuevos, aunque ambos regidos por unos mismos estándares de evaluación establecidos por la FDA.

En Europa, las agencias nacionales y la EMA no disponen de **estructuras especializadas** para la evaluación de los medicamentos genéricos. En este sentido, destaca Estados Unidos dónde hay una oficina especializada en la evaluación de medicamentos genéricos: la *Office of Generic Drugs* (OGD) dentro de la estructura de la FDA, responsable de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos comercializados en Estados Unidos y dispone de aproximadamente 200 científicos para llevar a cabo su misión. La OGD actúa en dependencia directa del *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), es decir, en el mismo rango que la oficina de evaluación de nuevos medicamentos (*Office of New Drugs*).

La OGD está organizada en cuatro oficinas especializadas en los diferentes aspectos del procedimiento de registro de los medicamentos genéricos que le permiten desarrollar con eficacia la evaluación de los mismos en comparación con cualquiera de las estructuras que existen actualmente en Europa.

La *Office of Research Standards* (ORS) es responsable del establecimiento de los estándares de bioequivalencia y está formada por dos divisiones. La *Division of Therapeutic Performance* asegura la equivalencia terapéutica de los medicamentos que ya están en el mercado, proporciona asesoramiento científico a la industria farmacéutica y realiza tareas de investigación para poder establecer estándares de bioequivalencia generales y para poder disponer en el futuro de medicamentos genéricos complejos que se encuentran actualmente el mercado americano. La *Division of Quantitative Methods and Modeling* utiliza modelos predictivos que permitan establecer la equivalencia de los medicamentos genéricos y desarrollar nuevas políticas en el desarrollo de estos medicamentos. Por tanto, es destacable la existencia de una oficina dedicada básicamente a la investigación en el desarrollo de métodos para establecer bioequivalencia.

La *Office of Bioequivalence* (OB) formada por las *Divisiones of Bioequivalence I, II y III* y la *Division of Clinical Review* está especializada en la evaluación de los datos de bioequivalencia *in vivo* e *in vitro* y los estudios clínicos de los medicamentos genéricos. Cabe destacar la existencia de una oficina formada por cuatro divisiones especializadas en la evaluación de la bioequivalencia, lo cual demuestra que es el aspecto más importante en la evaluación de los medicamentos genéricos.

La *Office of Regulatory Operations* (ORO) es responsable del procedimiento de evaluación de los medicamentos genéricos y está formada por cuatro oficinas especializadas. La *Division of Filing Review* revisa los expedientes de registro, monitoriza las cartas de deficiencias y evalúa temas de patentes y exclusividad. La *Division of Labeling Review* evalúa el etiquetado y hace seguimiento de los etiquetados de los nuevos medicamentos para asegurar consistencia entre ambos textos. La *Division of Project Management* gestiona todo el proceso de evaluación para que se lleve a cabo en el tiempo establecido y con los recursos adecuados. Por último, en todo este proceso de evaluación, es necesaria la *Division of Quality Management Systems* para asegurar que toda la evaluación y las actividades de toma de decisión están bien documentadas y siguen un proceso eficiente y científicamente riguroso por parte de evaluadores debidamente formados. La ORO es una oficina muy especializada en los diferentes aspectos de la evaluación de los medicamentos genéricos: la misma evaluación del expediente por los evaluadores, la gestión de todo el procedimiento con un riguroso control y optimización de los recursos y el establecimiento de un estricto control de calidad de todo este proceso de evaluación y de los evaluadores. En referencia a la evaluación, cabe destacar la existencia de una división especializada únicamente en el etiquetado de los medicamentos lo cual denota la importancia que la FDA da a la consistencia en todo momento del etiquetado del medicamento genérico con respecto al de referencia.

La *Office of Generic Drug Policy* (OGDP) establece las políticas para el desarrollo de medicamentos genéricos y está formada por dos divisiones. La *Division of Policy Development* desarrolla las recomendaciones, MaPPs, y otros documentos y se coordina con organizaciones externas en temas de interés internacional, pero además destaca su responsabilidad en la publicación, el contenido y el mantenimiento del "*Orange Book*". La *Division of Legal and Regulatory Support* da soporte al trabajo de las políticas del CDER de los medicamentos genéricos y coordina temas relacionados con la ley Hatch-Waxman como la revisión de los casos en que se presenta una certificación de párrafo IV y los periodos de exclusividad de 180 días de los primeros medicamentos genéricos. Por tanto, cabe destacar una división especializadas en los documentos de recomendación para la industria, los MaPPs para dar transparencia a la labor de los evaluadores y la importancia de contacto con organizaciones internacionales para conseguir una visión más global en el desarrollo y registro de los medicamentos genéricos. Además, cabe destacar de nuevo la importancia de la existencia del *Orange Book* y una división dedicada a su mantenimiento y la revisión de su contenido y una división especializada en coordinar aspectos específico de patentes y exclusividad de datos tan relevante en los procedimientos de registro de los medicamentos genéricos.

Por su parte, la ICH es un organismo clave en la globalización del registro de medicamentos. El futuro de la ICH pasa por la selección de nuevos temas y extender al máximo sus estándares y así incrementar la uniformidad de los requerimientos para el desarrollo de nuevos medicamentos a nivel global. La ICH está regulando de forma indirecta el registro de medicamentos aunque no tienen competencia directa en materia de evaluación de medicamentos. Por tanto, un futuro ambicioso sería el poder disponer de un organismo de evaluación de medicamentos con este enfoque globalizado, es decir, la opción de que pueda existir la ICH como organismo reconocido por Europa y Estados Unidos interviniendo en un procedimiento de registro internacional.

El CMDh englobado en el "*Heads of Medicines Agencies*" que es una red de responsables de las Agencias Nacionales tiene una importante función facilitadora en la evaluación de medicamentos de los procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizado a través de una labor científica y regulatoria que en materia de evaluación de medicamentos genéricos en los que hay desarmonización en las condiciones de autorización de sus respectivos medicamentos de referencia es de destacada importancia.

En materia de **información** concreta con respecto al registro de los medicamentos genéricos en los respectivos Estados miembros, la mayoría de las agencias nacionales europeas no disponen de información en sus webs, con algunas excepciones destacables en Holanda y República Checa. La *Medicines Evaluation Board* (MEB) en Holanda es la web que muestra la información más completa sobre medicamentos genéricos (concepto, registro, autorización, monitorización, patentes, ficha técnica y prospecto) y sobre estudios de bioequivalencia y sustitución de medicamentos. El *State Institut for Drug Control* (SULK) de República Checa aporta información muy interesante sobre el establecimiento de un tiempo menor en la evaluación de los medicamentos genéricos con respecto al resto de medicamentos, una medida interesante para acelerar el acceso de los medicamentos al mercado y que podría ser modelo para la implementación en otros Estados Miembros.

La EMA también tiene un apartado en su web dedicado exclusivamente a los medicamentos genéricos con información muy completa sobre el concepto de medicamento genérico desde el punto de vista científico y legal (patentes, exclusividad de datos) y destaca el papel de la EMA en la evaluación de los medicamentos genéricos presentados por el procedimiento centralizado. De igual forma que el resto de medicamentos que evalúa la EMA, es posible buscar para los medicamentos genéricos los informes de evaluación (EPAR – *European Assessment Report*) y hay dos documentos de preguntas y respuestas sobre los medicamentos genéricos donde se clarifican algunos aspectos interesantes de los mismos. Por tanto, se considera que en las páginas web de todas las agencias sanitarias siempre debería haber un apartado de medicamentos genéricos con una doble misión: un apartado destinado a los pacientes y los profesionales de la salud que fomente el uso y la prescripción de los mismos y que ayuden a entender la calidad y la eficacia de estos medicamentos, y un apartado destinado a la industria farmacéutica con iniciativas de las mismas agencias que ayuden a incrementar acelerar la llegada de estos medicamentos al mercado.

En Estados Unidos, la FDA tienen un apartado principal en su web para los medicamentos genéricos y hay información de calidad que ayuda a la industria farmacéutica al registro de un medicamento genérico, entre la que destaca: un enlace al "*Orange Book*", un enlace a la *Office of generics Drugs (OGD)*, un enlace a la base de datos de las autorizaciones de medicamentos genéricos *ANDA (Generic) Drug Approvals*, un enlace a las recomendaciones que aplican a los medicamentos genéricos, un enlace a las secciones del *Code of Federal Regulation* que aplican a los medicamentos genéricos y los MaPPs y los formularios necesarios y check lists para la presentación de las solicitudes de medicamentos genéricos.

Tanto en el caso de la EMA como en la FDA, se consideran portales muy interesantes como recurso para la industria farmacéutica en el desarrollo y registro de medicamentos genéricos en las respectivas regiones.

En materia de **bases de datos** para buscar información de los medicamentos genéricos autorizados, la mayoría de las agencias nacionales europeas no dispone de una base de datos donde poder localizar fácilmente los medicamentos genéricos autorizados, a excepción de las agencias sanitarias de la República Eslovaca y de Portugal con una base de datos que permite la búsqueda específica de los medicamentos genéricos.

La EMA también tiene una base de datos donde realizar una búsqueda de sólo aquellos que son “medicamentos genéricos” autorizados por el procedimiento centralizado y en ella se incluyen los datos básicos del medicamento, con la ficha técnica, etiquetado y prospecto y también los informes de evaluación (*EPAR – European Assessment Report*). En este sentido, se propone una base de datos global similar a la de la EMA alimentada por todas las autoridades con competencia en la evaluación de medicamentos en Europa, donde se encuentren incluidos los datos que se consideren importantes para la industria farmacéutica y los consumidores de todos los medicamentos genéricos autorizados en la Unión Europea con independencia del procedimiento de registro y del Estado Miembro en el que estén autorizados.

En Estados Unidos, la FDA tiene una base de datos donde localizar de forma sencilla los medicamentos genéricos. El resultado muestra los datos básicos del medicamento y también datos sobre el proceso de registro (incluyendo la autorización del medicamento). Se considera muy interesante porque también incluye los equivalentes terapéuticos del medicamento seleccionado.

Es evidente en este aspecto, lo ambicioso que resultaría poder disponer de una base de datos a nivel global con información sobre los medicamentos genéricos autorizados y comercializados en Europa y en Estados Unidos.

Las asociaciones de la industria farmacéutica de los medicamentos genéricos, en concreto, la *International Generic Pharmaceutical Alliance (IGPA)*, la *European Generic Medicines Association (EGA)* y la *Generics Pharmaceutical Association (GPhA)* ejercen un papel muy importante en el proceso del registro de los medicamentos genéricos debido a que persiguen asegurar que todos los consumidores tengan acceso a medicamentos de calidad asequibles, y estos objetivos los desarrollan a través de diferentes actividades centradas básicamente en actuaciones de soporte sobre políticas y regulaciones que aseguren el acceso a estos medicamentos, y el desarrollo científico y profesional de sus miembros. Por tanto, destaca la labor de estas asociaciones específicas de medicamentos genéricos en el fomento de todos los aspectos relacionados con la utilización de los medicamentos genéricos.

Procedimiento de registro de los medicamentos genéricos

En Europa, un medicamento genérico puede ser registrado por tres **procedimientos de registro** distintos según el tipo de medicamento y el ámbito de su comercialización. El procedimiento de registro centralizado se aplica sólo a determinados medicamentos genéricos (medicamentos de un medicamento de referencia autorizado por la Unión Europea, o que demuestren una innovación terapéutica, científica o técnica significativa, o cuya autorización sea de interés para los pacientes a nivel comunitario) y sirve para obtener una autorización por parte de la EMA válida en toda la Unión Europea. El procedimiento de registro de mutuo reconocimiento y descentralizado se aplica a cualquier medicamento genérico y sirve para obtener una autorización en más de un Estado Miembro por parte las agencias nacionales. El procedimiento de registro nacional se aplica a cualquier medicamento genérico y sirve para obtener una autorización en un solo Estado Miembro. Por tanto, en Europa, la EMA y las agencias sanitarias de los Estados Miembros actúan como entidades propias y la unificación en los criterios normativos de evaluación en el conjunto de la Unión Europea hace posible este sistema, pero se considera un sistema complejo ya que está formado por tres posibles procedimientos de registros y la evaluación puede ser llevada a cabo por distintas agencias nacionales o bien la EMA.

En este sentido, se consideraría positivo ampliar el ámbito de aplicación del procedimiento centralizado, no sólo para aquellos medicamentos genéricos que se consideran que tienen un interés a nivel de la comunidad por el tipo de indicación sino también ampliarlo si una compañía tiene interés en la comercialización de un medicamento genérico a nivel de toda la Unión Europea, que pueda hacerlo, ya que es un procedimiento menos complejo por que interviene una sola agencia reguladora y similar al procedimiento único ANDA en Estados Unidos.

En Estados Unidos, cualquier medicamento genérico sigue un procedimiento de registro único y la *Office of Generic Drugs* (OGD) de la FDA es el organismo responsable. Por tanto, es un sistema más sencillo y unificado en cuanto a criterios de evaluación.

Respecto a los **medicamentos de referencia** en los procedimientos de registro de los medicamentos genéricos, cabe destacar que los medicamentos de referencia autorizados por procedimientos europeos de reconocimiento mutuo y descentralizado, o por procedimientos nacionales independientes antes de la entrada en vigor del sistema europeo, pueden no encontrarse autorizados en todos los Estados Miembros y ello supone una dificultad en la solicitud de los medicamentos genéricos en un Estado Miembro en el que el medicamento de referencia no se encuentre autorizado. Estos casos, se debe discutir con el Estado Miembro de Referencia y en ocasiones son obstáculos al registro de los medicamentos genéricos. Por el contrario, los medicamentos de referencia autorizados por el procedimiento centralizado de Europa y el procedimiento ANDA de Estados Unidos son comunes e idénticos en todos los Estados porque han sido evaluados de forma única por la EMA o la OGD respectivamente.

Los procedimientos de registro siguen un patrón similar: una etapa previa al inicio del procedimiento de registro (sólo en Europa), una etapa de presentación de la solicitud de registro a la agencia sanitaria, una etapa de validación de la documentación, una etapa de plan de revisión de la documentación (sólo en Estados Unidos), una etapa de evaluación científica y técnica de la documentación y finalmente una etapa de obtención de la autorización de comercialización.

Todos los procedimientos de registro en Europa tienen una **etapa previa** que la industria farmacéutica debe considerar con meses de antelación a la fecha estimada de presentación de la solicitud de registro del medicamento genérico.

En el procedimiento centralizado la etapa previa consiste en una notificación formal a la EMA de la intención de presentar la solicitud que incluya una justificación de que el medicamento está dentro del ámbito de aplicación de este procedimiento, una propuesta del nombre del medicamento y finalmente la constitución del equipo de evaluadores procedentes de las agencias nacionales. Debido a que la EMA es una agencia descentralizada que toma recursos de las agencias nacionales y de expertos externos, esta etapa se considera imprescindible para que se pueda llevar a cabo la evaluación en el momento de presentar la solicitud de registro.

En el procedimiento de reconocimiento mutuo, la etapa previa consiste en la actualización por parte de la industria farmacéutica del expediente de registro ya autorizado vía nacional en un Estado Miembro (Estado Miembro de Referencia, EMR), la preparación del informe de evaluación del EMC y muy importante, la discusión de la propuesta de ficha técnica, prospecto y etiquetado en base a una revisión de los textos autorizados para el medicamento de referencia en los distintos Estados Miembros Concernidos (EMC). En este aspecto, cabe considerar si realmente es necesario obligar a los medicamentos genéricos que presenten una propuesta común de ficha técnica, prospecto y etiquetado cuando los medicamentos de referencia no están armonizados en los Estados miembros propuestos. Se propone que los medicamentos genéricos puedan presentar una ficha técnica, prospecto y etiquetado diferente en los distintos Estados Miembros hasta que los medicamentos de referencia armonicen sus textos.

En el procedimiento descentralizado, la etapa previa consiste principalmente en el proceso de elección del EMR y también en la discusión de la propuesta de ficha técnica, prospecto y etiquetado. En materia de elección del EMR, el sistema de solicitud y gestión de *slots* es completamente desarmonizado entre Estados Miembros, lo que enlentece esta etapa para la industria farmacéutica hasta disponer de un EMR ya que se deben consultar todas las web de las agencias nacionales para saber las instrucciones de solicitud de un EMR, los sistema de solicitud de *slot* no siempre son sencillos, la información en la web no siempre está actualizada y en la mayoría de las web no hay una relación entre el tiempo estimado de presentar el registro y al periodo en el que se debe solicitar el slot.

En base a los diferentes sistemas estudiados de los Estados Miembros, se propone un sistema sencillo y único para todos los Estados miembros con un portal europeo on-line de reserva de *slots* similar al de Holanda, en el que se envíe el formulario estándar una sola vez indicando los Estados miembros de elección por orden de prioridad y en el que se encuentre información actualizada de la disponibilidad de todas las agencias sobre los slots disponibles como en Holanda, Austria y Reino Unido, y con una relación entre el tiempo estimado de presentar el registro junto al periodo en el que se debe solicitar el slot como en Noruega.

En Estados Unidos, el procedimiento de registro no tiene etapas previas, en el momento en que se tiene preparado el expediente de registro, se puede presentar sin acciones previas a la FDA. La tarea de nombrar el equipo de evaluadores se realiza durante la etapa de validación una vez ya presentada la solicitud.

La **etapa de presentación** de la solicitud de un medicamento genérico consiste esencialmente en la presentación la carta de solicitud, el expediente de registro en formato CTD y el comprobante de pago de tasas.

En el Procedimiento Centralizado en Europa y el Procedimiento ANDA en Estados Unidos, la carta de solicitud, el expediente de registro y el comprobante de pago de tasas se presentan a la EMA y a la FDA respectivamente. En los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado en Europa se presenta la carta de solicitud, el expediente de registro y el comprobante de pago de tasas a las diferentes agencias sanitarias de cada uno de los Estados Miembros donde pretende comercializar el nuevo medicamento, y en el procedimiento de reconocimiento mutuo además, el EMR debe enviar una copia de su Informe de Evaluación a todos los EMC para que se inicie el procedimiento de registro.

Otro aspecto destacable en la etapa de presentación de la solicitud son los requisitos específicos en el formato de presentación del expediente de registro en los EMC de los procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado, es decir, las copias del expediente de registro, el idioma de la documentación, el número de copias, las muestras y otros requisitos nacionales (*Blue Box*) pueden ser diferentes en cada uno de los Estados Miembros dónde se presenta la solicitud. Por tanto, en estos dos procedimientos, se requiere un trabajo importante de armonización en los requisitos de presentación a los diferentes Estados Miembros que podría consistir en adaptarlos a los requisitos de presentación únicos del procedimiento centralizado debido a que estos requisitos enlentecen el procedimiento de preparar los expedientes de registro que además pasan a ser diferentes entre los Estados Miembros y ello va en contra del proceso de armonización en la Unión Europea.

Una diferencia sustancial entre Europa y Estados Unidos es el pago de las tasas. Las tasas en Estados Unidos se pagan por 3 conceptos en concepto del programa "*Generic Drug User Fee Amendments*" (GDUFA): una tasa para la solicitud de registro, una tasa para el Drug Master File que se referencia por primera vez en una solicitud de registro y una tasa anual por las instalaciones incluidas en la solicitud de registro de un medicamento genérico. Esta distribución en el pago de las tasas se considera más racional que en Europa, debido a que participan por separado cada una de las partes que intervienen en la autorización del registro: el solicitante, la planta que fabricará el medicamento y el fabricante del principio activo, considerando además si son compañías locales o extranjeras que requiere una inspección por parte de la FDA, y además son tasas anuales.

Además, en Europa, se observa una fuerte desarmonización en las tasas y en la forma de establecer dichas tasas entre los diferentes Estados Miembros, y con la EMA en el procedimiento centralizado. Se considera aceptable la reducción de tasas por dosis y forma farmacéutica adicionales, y no se considera razonable tasas adicionales por cada presentación del medicamento. En los procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizado se considera aceptable que se establezcan mayores tasas para los EMR que realizan la principal tarea de evaluación científica de la documentación que los EMC.

La **etapa de validación** de la solicitud consiste en una comprobación administrativa de que la solicitud cumple con los requisitos administrativos, legales y técnicos, pero en Estados Unidos es también una etapa en el que se constituye el equipo de evaluadores, se les distribuye la documentación y realizan una primera revisión rápida del contenido de la solicitud de forma que cada uno de los evaluadores asignados notifica que dispone de toda la documentación pertinente para iniciar la evaluación exhaustiva de la documentación. A continuación, y hasta el Día 60, hay una etapa de planificación de la evaluación de la documentación en la que se establecen las etapas y los plazos en los que se va a llevar a cabo la evaluación de la solicitud. En conclusión, en Estados Unidos, la etapa de validación es más larga pero va más allá de una simple comprobación de la documentación, de manera que permite que la siguiente etapa pueda estar enfocada estrictamente a la propia evaluación científica.

La **etapa de evaluación** consiste en varios ciclos de evaluación científica y técnica del expediente de registro por parte de las autoridades sanitarias y periodos para que la compañía farmacéutica prepare las respuestas a las preguntas planteadas por los evaluadores en la carta de deficiencias hasta la concesión de la autorización o denegación de la misma.

En el Procedimiento Centralizado, un Ponente y un Co-Ponente evalúan el expediente de registro y elaboran el informe de evaluación sobre el cual el resto de miembros del CHMP realizaran sus comentarios para elaborar la carta de deficiencias para la compañía farmacéutica. El procedimiento tiene una duración de 210 días más dos periodos de 3 meses y 1 mes para que la compañía farmacéutica prepare las respuestas a las deficiencias planteadas por el CHMP. El día 210 del procedimiento, el CHMP debe dar su opinión y en caso de ser favorable, el solicitante debe proporcionar las traducciones en todos los idiomas de la Unión Europea de la ficha técnica, etiquetado, prospecto y condiciones de la autorización de comercialización. En ocasiones, el CHMP puede requerir una inspección pre-autorización de la planta dónde se fabricará el medicamento en referencia al cumplimiento de normas de correcta fabricación.

En el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo, los evaluadores de los EMC deben reconocer el informe de evaluación preparado por los evaluadores del EMR dónde el medicamento ya se encuentra autorizado. El procedimiento tiene una duración de 90 días dentro de los cuales, la compañía farmacéutica sólo dispone de 10 días para preparar las respuestas a las deficiencias planteadas por los evaluadores de los EMC. El día 90 del procedimiento, los Estados Miembros deben dar su opinión a la solicitud. Este procedimiento se considera poco flexible en cuanto a la evaluación por parte de los EMC que sólo pueden reconocer la autorización que ya concedió el EMR y plantear deficiencias que sean de consideradas de riesgo para la salud pública.

En el Procedimiento Descentralizado, los evaluadores del EMR evalúan el expediente de registro y elaboran el informe de evaluación sobre el cual los evaluadores de los EMC realizaran sus comentarios para elaborar la carta de deficiencias para la compañía farmacéutica. Es un procedimiento en el que se diferencian dos etapas de evaluación, y en caso de llegar a un consenso entre los Estados miembros durante la Etapa I no es necesario seguir con la Etapa II, y en la Etapa II hay diferentes momentos en las que si se llega a un consenso se puede cerrar el procedimiento sin ser necesario llegar al final de dicha etapa. La Etapa I tiene una duración de 120 días más 3 meses para que la compañía farmacéutica prepare las respuestas a las deficiencias planteadas por los Estados Miembros, y la Etapa II tienen una duración de 90 días y hay varios momentos para responder a las deficiencias que aun queden por resolver. Al final del procedimiento, los Estados Miembros deben dar su opinión a la solicitud. Este procedimiento destaca por su flexibilidad en cuanto a que hay diferentes momentos del procedimiento en los que si se llega a un consenso por parte de los Estados Miembros, se puede cerrar el procedimiento sin ser necesario llegar al final del mismo, y esto depende de la calidad de la documentación y los estudios presentados.

Los procedimientos europeos son de duración variable entre ellos y aunque está establecida una duración de 210 días en todos ellos para emitir la opinión sobre la solicitud de registro, después hay periodos variables para las etapas previas, para preparar las respuestas a la carta de deficiencias y para la emisión de las autorizaciones. Los plazos para preparar las respuestas deberían depender del tipo de deficiencias planteadas por los evaluadores en base a la calidad de la documentación o de los estudios presentados y los evaluadores podrían ser varios y especializados por disciplina (es decir, por química, microbiología y bioequivalencia).

Por último, cabe destacar que hay un procedimiento más en Europa, para los casos de desacuerdo entre los Estados Miembros que intervienen en el procedimiento de Reconocimiento Mutuo o Descentralizado completar la evaluación de la solicitud de registro: el procedimiento dentro del grupo de coordinación y en última instancia el procedimiento de arbitraje conducido directamente por la EMA que prolongan la duración prevista en ambos procedimientos.

En Estados Unidos, la OGD dispone de un plazo de máximo 180 días una vez finalizada la etapa de validación para enviar a la compañía farmacéutica la autorización del medicamento o bien una carta de deficiencias de la que la compañía farmacéutica debe preparar las respuestas. Cabe destacar de nuevo el programa "*Generic Drug User Fee Amendments*" (GDUFA), que establece que la duración del procedimiento de registro dependa del tipo de deficiencias planteadas por los evaluadores en base a la calidad de la documentación o de los estudios presentados, de manera que expedientes de registros incompletos o con documentación de poca calidad tendrán procedimientos de registro largos.

Otro aspecto a destacar es que la OGD puede considerar algunas de las solicitudes como preferentes en la evaluación, y por tanto tienen prioridad en su evaluación: medicamentos genéricos de emergencia, medicamentos que están en programas especiales, medicamentos de escasez nacional y muy importante, también los primeros genéricos tienen prioridad en la evaluación.

En el Procedimiento ANDA, los evaluadores de cada disciplina (química, microbiología, bioequivalencia y etiquetado) evalúan la parte del expediente de registro que les corresponde y elaboran un único informe de evaluación, y los gestores coordinan las actividades de evaluación y monitorizan el estado de evaluación. Durante el procedimiento, las formas de comunicación con la compañía farmacéutica deben ser las más apropiadas con el fin de conseguir resolver las deficiencias en el tiempo establecido. La compañía farmacéutica dispone de 1 año para preparar las respuestas a las deficiencias planteadas por los evaluadores y según se establece en el programa GDUFA, la FDA tiene establecidos unos plazos para la evaluación de las respuestas, de forma que según el tipo deficiencias, los tiempos de evaluación de la solicitud varían en mayor o menor medida. Para que el medicamento pueda ser autorizado, es imprescindible que la "*Office of Compliance*" de su opinión favorable sobre las normas de correcta fabricación en base a una inspección pre-autorización de la planta dónde se fabricará el medicamento.

El procedimiento de registro ANDA es de duración variable. Los expedientes de registro incompletos o de mala calidad resultan en múltiples ciclos de evaluación de la solicitud que prolongan los tiempos de evaluación de la solicitud original o incluso pierden el tiempo estimado de evaluación, pero por el contrario, los expediente de registro de calidad obtienen la autorización en un plazo de 10 meses, y los evaluadores son personal especializado en las diferentes partes del expediente de registro. Se considera que este sistema permite tener un procedimiento predecible y crea un incentivo a las compañías farmacéuticas para presentar expediente de registro completo y de calidad.

La **etapa de obtención de la autorización** en el procedimiento centralizado, es una etapa de 60 días desde la Opinión favorable del CHMP hasta la adopción de la Decisión final por parte de la Comisión Europea y emisión de la autorización europea. La autorización es válida para la comercialización del medicamento en todos los Estados Miembros de la Unión Europea. Después de la Decisión, cabe destacar la transparencia con que actúa la EMA mediante la publicación del informe de evaluación "*European Public Assessment Report*" en su web. La ficha técnica, el prospecto y el etiquetado autorizados son comunes para todos los Estados Miembros, a excepción del etiquetado para el que se permite a los Estados Miembros que decidan sobre cierta información específica de cada Estados Miembros como la inclusión del precio del medicamento, las condiciones de reembolso, las condiciones de prescripción/dispensación y la identificación del medicamento en una área concreta del cartonaje del medicamento llamada "*Blue box*". En este aspecto, se considera que se podrían eliminar los requisitos nacionales del cartonaje considerando que no debería haber diferencias nacionales en los medicamentos para los pacientes de la Unión Europea.

En el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado hay una etapa nacional de 30 días después de finalizar el procedimiento en la que cada autoridad sanitaria nacional emite la autorización nacional. La compañía farmacéutica debe facilitar la traducción de la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado acordados al final del procedimiento a cada Estado Miembro para que estos puedan emitir las autorizaciones nacionales válidas en sus respectivos Estados. Los Estados Miembros deben asegurar que la traducción es correcta y sólo se pueden introducir cambios lingüísticos y la información requerida a nivel nacional "*Blue Box*". De nuevo, se considera que no debería haber diferencias nacionales en los medicamentos para los pacientes de la Unión Europea. Cabe destacar la transparencia con que actúan las agencias en ambos procedimiento mediante la publicación del informe de evaluación "*Public Assessment Report*" en la base de datos "*product index*" del CMDh.

En Europa, después de la autorización de comercialización, la fijación de precios y reembolso son competencia nacional de cada unos de los Estados Miembros. La distribución de medicamentos se realiza a través de las farmacias y los medicamentos de prescripción requieren la prescripción de un profesional de la salud.

En el Procedimiento ANDA si la documentación es aceptable y la inspección pre-autorización es favorable, la FDA emite directamente la autorización. La autorización es válida para la comercialización del medicamento en todos los estados de los Estados Unidos. Esta autorización es efectiva, a menos que se emita una autorización provisional con una fecha efectiva retardada, en los casos en que la autorización tiene lugar antes de la expiración de una patente o un periodo de exclusividad del medicamento de referencia. En relación a la transparencia del procedimiento, después de la concesión de la autorización o de la autorización provisional, la FDA determina la información que publica de cualquier parte de la solicitud con excepción, en el caso de las solicitudes abreviadas del método de fabricación y controles y fórmula cualitativa y cuantitativa.

Por último, es interesante destacar que en Estados Unidos que no se regulan los precios de los medicamentos y las compañías y la competencia del mercado determinan su precio. El reembolso depende del seguro médico privado o el seguro Medicare del gobierno, y los medicamentos que no están cubiertos por el seguro, los paga íntegramente el paciente. La distribución de medicamentos se realiza a través de las farmacias y los medicamentos de prescripción requieren la prescripción de un profesional de la salud.

VI. CONCLUSIONES

VI

CONCLUSIONES

Del contenido del trabajo que se presenta y que se ha discutido en el capítulo anterior se extraen las siguientes conclusiones:

Regulación de los medicamentos genéricos

1. El estudio de la normativa actual en materia de medicamentos genéricos en Europa y en Estados Unidos pone en evidencia la importancia de disponer de un marco normativa internacional por parte de la ICH que permite la armonización de los criterios científicos y técnicos para el desarrollo y registro de medicamentos a nivel global. No obstante, se observa un vacío en la armonización específica de dichos criterios en materia de medicamentos genéricos para su desarrollo y registro global.
2. El análisis de la evolución de la normativa ha permitido poner de manifiesto los distintos momentos en que Europa y Estados Unidos hicieron posible la creación de un mercado equilibrado entre medicamentos genéricos y medicamentos innovadores. El punto de inflexión es más temprano en Estados Unidos lo que explica que en dicha región exista un sistema normativo para los medicamentos genéricos más maduro y evolucionado que en Europa.
3. La existencia de la fórmula jurídica del "*Code of Federal Regulations*" (CFR) en Estados Unidos, que agrupa la normativa vigente en un texto único y que se actualiza cada año, facilita en todo momento el estudio de la normativa de aplicación en materia de medicamentos genéricos.
4. Aparte de la regulación formal, la existencia de las *guidelines* completa el marco normativo tanto en Europa y en Estados Unidos en materia de desarrollo y registro de medicamentos genéricos. Pero además, los MAPPs en Estados Unidos aportan transparencia a la industria farmacéutica sobre los procedimientos y prácticas internas de los evaluadores de la FDA.
5. Los medicamentos genéricos y los medicamento híbridos son solicitudes abreviadas que tienen cada una su propia base legal en Europa (artículo 10.1 y 10.3 de la Directiva 2001/83, respectivamente) mientras que en Estados Unidos todas las solicitudes abreviadas están englobadas dentro de la misma base legal, es decir, dentro de los "*Abbreviated New Drug Applications*" (ANDA) (505(j) del FD&A. Los medicamentos híbridos que nunca son intercambiables en Europa, en algunos casos si los son en el marco normativo de Estados Unidos.

6. En Europa y en Estados Unidos están regulados los mismos aspectos que engloban el análisis conceptual de medicamento genérico y medicamento de referencia. Es decir, la normativa de ambas regiones aporta una definición de medicamento genérico y de referencia, establece un sistema de patentes y exclusividad de datos, fija unos criterios de bioequivalencia, define un formato para la presentación de los expedientes de registro y define unos procedimientos para obtener la autorización.

Análisis conceptual de medicamento genérico y medicamento de referencia

7. La definición de "mismo principio activo" del medicamento genérico con respecto a su medicamento de referencia es diferente en Europa y en Estados Unidos en lo que respecta a la naturaleza, y sólo en Europa se aceptan diferencias en la naturaleza del mismo, hecho que puede suponer un obstáculo en el desarrollo global de un medicamento genérico.

8. La composición en cuanto a excipientes del medicamento genérico con respecto a su medicamento de referencia es más restrictivo en Estados Unidos que en Europa, en el caso concreto de medicamentos de uso parenteral, oftálmico, ótico y tópico. Además, la existencia en Estados Unidos de la base de datos "*Inactive Ingredient Database*" facilita la información durante el desarrollo de un medicamento genérico acerca de los excipientes que ya han sido utilizados en medicamentos autorizados para una determinada vía de administración y la cantidad máxima que es considerada segura.

9. En relación a la forma farmacéutica del medicamento genérico con respecto a su medicamento de referencia, sólo en Europa se permiten algunas diferencias en la forma farmacéutica para formas orales de liberación inmediata.

10. Los estudios de biodisponibilidad son la base clínica en ambas regiones para demostrar bioequivalencia entre el medicamento genérico y su medicamento de referencia, pero en Estados Unidos se aceptan también los estudios farmacodinámicos, los estudios clínicos comparativos y los estudios *in vitro* para demostrar equivalencia terapéutica, en los casos en que los que no sea posibles la realización de un estudio de biodisponibilidad.

11. El medicamento de referencia a utilizar en los estudios de bioequivalencia debe ser el medicamento que esté autorizado respectivamente en cada una de las regiones y en ninguna de las regiones se permite el uso de un medicamento de referencia procedente de otra región a la propia. En consecuencia, los estudios de bioequivalencia en el desarrollo global de un medicamento genérico siempre se deben realizar por duplicado.

12. La existencia de la base de datos "*Orange Book*" (o "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*") en Estados Unidos es una herramienta que permite a la industria farmacéutica tener fácilmente identificado el medicamento de referencia con el que se debe llevar a cabo el estudio de bioequivalencia, y permite a su vez a médicos prescriptores y pacientes disponer de información recopilada de todos los medicamentos autorizados con su evaluación de intercambiabilidad.

13. El medicamento de referencia en Estados Unidos es único y es siempre un medicamento innovador autorizado en base a estudios completos de toxicología, farmacología y clínicos. En Europa los medicamentos con un uso bien establecido y los medicamentos con consentimiento informado también son posibles medicamentos de referencia para un medicamento genérico.

Análisis jurídico del medicamento genérico

14. Los requisitos legales que deben cumplir los medicamentos genéricos para poder ser comercializados responden, tanto en Europa como en Estados Unidos, al cumplimiento de un sistema de patentes unido a un sistema de exclusividad de datos.

15. En materia de patentes, se constata que en ambas regiones se favorece la competencia en el mercado de medicamentos genéricos e innovadores a través la posibilidad de realizar el desarrollo y la experimentación necesarios para el registro de los medicamentos genéricos durante el tiempo de vigencia de las mismas. Sin embargo, la normativa de ambas regiones no tiene una redacción muy clara a este respecto.

16. En el registro de un medicamento genérico, una de las principales diferencias que se han observado entre ambas regiones es que sólo la agencia reguladora de Estados Unidos (FDA) tiene competencia en materia de patentes y condiciona la concesión de la autorización del medicamento genérico al estado de las patentes del medicamento de referencia, dentro de un sistema que permite que el medicamento genérico pueda oponerse a las patentes del medicamento innovador y desencadenar una acción judicial dentro del mismo procedimiento de registro.

17. El sistema de exclusividad de mercado presenta diferencias sustanciales entre ambas regiones, tanto en el número de años de protección como en el tipo de medicamentos a los beneficia. El sistema de Estados Unidos incentiva en mayor medida la industria innovadora fomentando la competencia y comercialización de los medicamentos genéricos ya que los periodos de exclusividad son menores que en Europa: 5 años en Estados Unidos frente a los 10 años en Europa. Además, en Estados Unidos, sólo los medicamentos con principio activos nuevos o con principios activos conocidos pero que hayan realizado nuevos estudios clínicos esenciales para su autorización se benefician del sistema considerando la inversión económica de dichos estudios clínicos, y no otros medicamentos como los de uso bien establecido o los de consentimiento informado, como sucede en Europa.

18. El sistema de exclusividad de mercado para las extensiones de línea es completamente heterogéneo en ambas regiones y en Estados Unidos se ofrece mucho mayor incentivo a las extensiones. En concreto, en Europa, sólo las nuevas indicaciones pueden beneficiarse del sistema con solamente 1 año de protección mientras que en Estados Unidos también cualquier nueva dosis, forma farmacéutica y vía de administración entra en el sistema con un periodo propio aunque inferior al periodo de protección del primer medicamento innovador, es decir, 3 años en lugar de los 5 años, considerando que la inversión económica de los estudios clínicos de las extensiones de línea es menor que la del primer medicamento innovador.

19. Otro aspecto muy destacable en relación al sistema de exclusividad de mercado es que sólo en Estados Unidos se incentiva a los medicamentos genéricos que retan a las patentes del medicamento de referencia con la posibilidad de presentar el expediente de registro antes del periodo de exclusividad de 5 años y además se concede al primer medicamento genérico autorizado un periodo de exclusividad de mercado propio de 180 días.

Expediente de registro de los medicamentos genéricos

20. El formato de presentación del expediente de registro de los medicamentos en general es prácticamente común en ambas regiones ya que se estableció en un acuerdo internacional dentro del contexto de la ICH (formato CTD). Este hecho permite por un lado, una eficiencia en tiempo y recursos en la preparación del expediente de registro por parte de la industria farmacéutica para los medicamentos genéricos que se presenten en ambas regiones y por otro, una armonización en la evaluación por parte de las autoridades sanitarias. Sin embargo, el Módulo 1 es completamente diferente en ambas regiones y su formato está establecido a nivel de cada región, no permitiéndose así dicha eficiencia en su elaboración.

21. En el caso concreto de los medicamentos genéricos, no hay un acuerdo internacional en el formato de presentación del expediente de registro. Pese a ello, éstos siguen el formato establecido por la ICH (formato CTD) con la única diferencia de que es un formato abreviado compuesto por los Módulos 1, 2, 3 y 5. Por tanto, con la excepción del Módulo 1, el formato es prácticamente homogéneo en ambas regiones. En relación al Módulo 1, éste es completamente diferente y su formato está establecido a nivel regional, por tanto no permite dicha eficiencia en su elaboración.

Calidad de los medicamentos genéricos

22. La armonización alcanzada por las guías de la ICH en materia de calidad de medicamentos es muy notable aunque no completa y cabe destacar la tarea realizada en la armonización de la Ph. Eur y la USP. Sin embargo, no se observa ninguna guía de calidad de la ICH en materia de medicamentos genéricos. A nivel regional, sólo en Estados Unidos hay guías de calidad específicas para el desarrollo de los aspectos de calidad de los medicamentos genéricos con respecto a su medicamento de referencia.

Bioequivalencia de los medicamentos genéricos

23. No hay ninguna guía de bioequivalencia de la ICH, es decir, todas las guías de bioequivalencia son regionales. Sin embargo, pese a no tener establecido un acuerdo internacional por parte de la ICH, los requisitos para la demostración de bioequivalencia son mayoritariamente homogéneos entre regiones. En concreto, no se observan diferencias significativas en el diseño de elección según el tipo de medicamento, la selección de los participantes del estudio, los requisitos de estandarización de las condiciones del estudio, los tiempos de muestreo del estudio, las condiciones de realización del estudio en ayunas o con alimentos, las características a investigar, la determinación del compuesto padre *versus* metabolito, los casos en los que utilizar datos de excreción urinaria, la selección de los biolotes del estudio, las dosis a investigar, la realización de los perfiles de disolución comparativos como complemento al estudio de bioequivalencia, los estudios de bioequivalencia en las diferentes formas farmacéuticas y los requisitos de los métodos bioanalíticos.

24. Uno de los aspectos que no presenta armonización es el límite de aceptación de los estudios de bioequivalencia en el caso concreto de los medicamentos de estrecho margen terapéutico y los medicamentos altamente variables, ambos son tipos de medicamentos que no siguen el límite de aceptación general.

25. En cuanto a la dosis a investigar en el estudio, se observa que en Estados Unidos a diferencia de Europa, no hay recomendaciones para la selección de dosis, sino que es la misma FDA la que la establece en el "*Orange Book*" evitando de esta manera la tarea del estudio de selección de dosis por parte de la industria farmacéutica. Con respecto a las dosis adicionales con las que no se repite el estudio si cumplen determinadas condiciones, se observan algunas diferencias entre regiones, en concreto, Estados Unidos es más flexible en las diferencias en composición que se aceptan de las dosis adicionales respecto a la dosis del estudio.

26. En ambas regiones se acepta el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para la demostración de bioequivalencia a través de estudios *in vitro*. Tanto en Europa como en Estados Unidos se acepta la aplicación de dicho sistema en principios activos de Clase I muy solubles y muy permeables en medicamentos de disolución rápida. En Europa, la aplicación de este sistema se amplía para principios activos Clase III muy solubles y de permeabilidad conocida en medicamentos de disolución muy rápida.

27. Respecto a los estudios de bioequivalencia en medicamentos concretos, cabe destacar la amplia base de datos "*Bioequivalence Recommendations for Specific Products*" de Estados Unidos que permite conocer el diseño aceptado por la FDA para un medicamento genérico concreto. Con el mismo planteamiento, en Europa se han empezado a publicar las primeras guías específicas por medicamento. Ambas iniciativas evitan la tarea del estudio de la selección del diseño por parte de la industria farmacéutica en los medicamentos que se encuentren publicados.

Agencias reguladoras en la evaluación de medicamentos genéricos

28. Sólo en Estados Unidos hay una oficina especializada en la evaluación de medicamentos genéricos ("*Office of Generic Drugs*" (OGD)) con una estructura propia y con personal especializado en las diferentes tareas de evaluación y de investigación en el contexto de estos medicamentos. En Europa, hay distintas agencias sanitarias no especializadas que evalúan medicamentos genéricos, en concreto, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y también cada una de las agencias sanitarias de los Estados Miembros y depende del tipo de procedimiento de registro actúa una u otra. No hay ningún organismo internacional que tenga competencia en materia de evaluación de medicamentos genéricos.

29. Se observa una fuerte desarmonización en cuanto a la información y las páginas web en materia de medicamentos genéricos de las agencias reguladoras de los distintos Estados Miembros, de la EMA y de la OGD. En Europa no existe un portal europeo sino que la EMA y las diferentes agencias sanitarias de los Estados Miembros tienen páginas web independientes mientras que en Estados Unidos hay una única página web. Además, en Europa no existe una base de datos única con la información de todos los medicamentos genéricos autorizados y se debe buscar en diferentes localizaciones dependiendo del tipo de procedimiento de registro que haya seguido el medicamento, mientras que en Estados Unidos todos los medicamentos autorizados están publicados en el "*Orange Book*".

30. Tanto en Europa como en Estados Unidos hay una asociación que engloba la industria farmacéutica de los medicamentos genéricos (la EGA y la GPha, respectivamente) y ambas asociaciones pertenecen a su vez a una asociación internacional (IGPA) con lo que se observa una buena organización de la industria farmacéutica del medicamento genérico a nivel regional e internacional que permite el desarrollo con eficiencia de sus acciones.

Procedimiento de registro de los medicamentos genéricos

31. El procedimiento de registro de un medicamento genérico en Europa y en Estados Unidos es completamente distinto. En Europa, los medicamentos genéricos pueden ser registrados a través de tres procedimientos diferentes según el tipo de medicamento y los Estados Miembros donde se desee comercializar. En Estados Unidos, la existencia de un único procedimiento de registro para cualquier medicamento genérico hace que sea un sistema más sencillo y también unificado en cuanto a criterios de evaluación. No hay un procedimiento de registro internacional para obtener una única autorización válida para la comercialización de un medicamento de forma global.

32. De los tres procedimientos que existen en Europa (centralizado, reconocimiento mutuo/descentralizado y nacional), el centralizado es el más similar conceptualmente al procedimiento ANDA de Estados Unidos, ya que se realiza una única solicitud de registro, hay una única evaluación y la autorización es válida en todos los Estados Miembros de la Unión Europea. Sin embargo, se observa que el procedimiento centralizado tiene un ámbito de aplicación muy restringido para los medicamentos genéricos, es decir, la mayoría de medicamentos genéricos no puede optar a dicho procedimiento.

33. Uno de los principales problemas que se constatan en el registro de medicamentos genéricos en Europa es la elección del medicamento de referencia debido a que puede no encontrarse comercializado en todos los Estados Miembros o en los Estados Miembros donde se desea comercializar el genérico y, además, puede que no esté unificado en todos los Estados Miembros en cuanto a aspectos esenciales de la ficha técnica, prospecto y etiquetado, cuando éste procede de varios registros nacionales independientes. Por tanto, un mismo medicamento genérico puede tener una dificultad elevada en los casos en que debe compararse con medicamentos de referencia diferentes en los distintos Estados Miembros.

35. Los procedimientos de registro en Europa deben realizar acciones previas bastante prolongadas antes del inicio del procedimiento. De entre estas acciones, cabe destacar el proceso de elección del EMR en el procedimiento descentralizado que es un proceso complejo y poco unificado entre los diferentes Estados Miembros.

36. La etapa de presentación de la solicitud es diferente entre ambas regiones en dos aspectos muy importante: en las tasas y en la existencia de requisitos nacionales en los procedimientos europeos. El valor de las tasas de los procedimientos de registro son completamente heterogéneos entre Estados Unidos y Europa, y también entre los procedimientos europeos entre sí, tanto en valor como conceptualmente en su aplicación. En referencia a su aplicación, las tasas en Estados Unidos gracias al programa GDUFA, se pagan por cada una de las partes implicadas en el registro y no se pagan íntegramente por parte del solicitante del medicamento como sucede en Europa. En referencia a los requisitos nacionales de los procedimientos europeos, cabe destacar cierta información que se permite que sea diferente en cada Estado Miembro en relación al etiquetado del medicamento.

37. La etapa de validación es una etapa completamente administrativa en Europa, mientras que en Estados Unidos dicha etapa se utiliza para acciones de evaluación previas que permiten que la siguiente etapa de evaluación propiamente dicha pueda sucederse con más eficiencia.

38. La etapa de evaluación es completamente diferente entre regiones. Primeramente, gracias al programa GDUFA, la duración de la evaluación en Estados Unidos es dependiente de la calidad de la documentación presentada por la industria farmacéutica. En Europa, sólo el procedimiento descentralizado destaca por su flexibilidad en el calendario de evaluación que está en función de la calidad de la documentación. Además, en Europa, a diferencia de Estados Unidos, no hay una prioridad en la evaluación de determinados medicamentos genéricos que tienen especial interés en la población. Por último, la evaluación en Estados Unidos destaca por llevarse a cabo por un grupo interdisciplinar especializado que evalúa las diferentes partes del expediente de registro coordinados por unos gestores que controlan el calendario y los recursos de la evaluación de cada medicamento.

39. En relación al cumplimiento de las normas de correcta fabricación del lugar de fabricación del medicamento genérico, no existe un reconocimiento entre Europa y Estados Unidos lo que provoca inspecciones redundantes e inversión económica innecesaria en el caso de medicamentos genéricos que se registren a nivel global.

40. En la etapa de autorización, destaca en ambas regiones la transparencia de los procedimientos de evaluación de los medicamentos que se lleva a cabo a través de la publicación de los informes de evaluación.

41. Después de la autorización de comercialización, cabe destacar que en Estados Unidos no hay una regulación de los precios de los medicamentos y la competencia del mercado es la que regula el precio de los mismos. En Europa, la regulación de precios depende de cada Estado Miembro.

VII. PROPUESTAS

VII

PROPUESTAS

De las conclusiones que se presentan en este trabajo y que se han expuesto en el capítulo anterior se extraen las siguientes propuestas:

Regulación de los medicamentos genéricos

1. La creación de un grupo de trabajo de medicamentos genéricos dentro del contexto de la ICH para la armonización de los criterios científicos y técnicos para el desarrollo y registro de medicamentos genéricos. La creación de este grupo permitiría la elaboración de guías de calidad y bioequivalencia armonizadas entre regiones con el objetivo de hacer posible el desarrollo y registro de un medicamento genérico a nivel global.
2. La creación en Europa de un Código similar al CFR de Estados Unidos que agrupe la normativa en un texto único y que se actualice cada año para permitir la consulta y correcta aplicación de la normativa en materia de registro de medicamentos.
3. La elaboración de guías en Europa similares a los MAPPs de Estados Unidos que aporten transparencia a la industria farmacéutica sobre los procedimientos y prácticas internas de los evaluadores de las agencias sanitarias europeas.

Análisis conceptual de medicamento genérico y medicamento de referencia

4. La armonización normativa en relación al principio activo. En concreto, se propone modificar la normativa de Estados Unidos para que diferencias en la naturaleza del principio activo sean aceptables dentro del concepto de medicamento genérico siempre que dichas diferencias no conduzcan a diferencias en la seguridad y eficacia del medicamento genérico con respecto a su medicamento de referencia.
5. La armonización normativa en relación al uso de excipientes. En concreto, se propone la adopción en Europa de las limitaciones establecidas en Estados Unidos para medicamentos de uso parenteral, oftálmico, ótico y tópico para evitar diferencias en la seguridad y eficacia del medicamento genérico con respecto a su medicamento de referencia. Además, se propone la creación en Europa de una base de datos, similar a la "*Inactive Ingredient Database*" de Estados Unidos, que agrupe los excipientes que ya hayan sido utilizados en medicamentos autorizados para una determinada vía de administración y la cantidad máxima segura.

6. La armonización normativa en relación a la forma farmacéutica. En concreto, se propone modificar la normativa de Estados Unidos para que las distintas formas farmacéuticas orales de liberación inmediata sean aceptables dentro del concepto de medicamento genérico, sin previa petición a la FDA, siempre que se demuestre bioequivalencia con respecto a su medicamento de referencia y que puedan ser medicamentos intercambiables con su medicamento de referencia. Se considera que estas diferencias en la forma farmacéutica deben ser parte de la lista de características de calidad que no afectan al concepto de medicamento genérico aunque difieran del medicamento de referencia ya que no interfieren en el tratamiento del paciente ni en la prescripción del médico.

7. Se propone para Europa que no se limiten los estudios de biodisponibilidad como único método para establecer bioequivalencia de un medicamento genérico y que cuando estos no son factibles, otros métodos como los estudios farmacodinámicos, los estudios clínicos comparativos y los estudios *in vitro* puedan servir de base para la autorización de un medicamento genérico. En este sentido, se propone que algunos medicamentos definidos como híbridos en la normativa europea puedan ser intercambiables con su medicamento de referencia si han demostrado bioequivalencia por métodos diferentes de los estudios de biodisponibilidad.

8. Los medicamentos de referencia de Europa y Estados Unidos deberían ser aceptados de forma indistinta para la realización de los estudios de bioequivalencia evitando una duplicidad de estudios, reduciendo la inversión económica y destinando estos recursos al desarrollo de otros medicamentos genéricos.

9. La creación de una base de datos en Europa, similar al "*Orange Book*" de Estados Unidos, que permita a la industria farmacéutica tener identificado el medicamento de referencia con el que se debe llevar a cabo el estudio de bioequivalencia para presentar la solicitud en Europa de un medicamento genérico por cualquier procedimiento de registro y en cualquier Estado Miembro. Los medicamentos genéricos en Europa deben estar basados, como sucede en Estados Unidos, en un único medicamento innovador autorizado en base a estudios completos de toxicología, farmacología y clínicos y se considera que los medicamentos con un uso bien establecido y los medicamentos con consentimiento informado no deben ser considerados medicamentos de referencia.

10. La creación de una base de datos en Europa, similar al "*Orange Book*" (o "*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*") de Estados Unidos, que permita a la industria farmacéutica, los médicos prescriptores y los pacientes disponer de información recopilada con todos los medicamentos autorizados en Europa, por cualquier procedimiento de registro, con su evaluación de intercambiabilidad. Se propone además, como objetivo muy ambicioso, la creación de esta misma base de datos pero a nivel global en el contexto de la ICH (Europa, Estados Unidos y Japón).

Análisis jurídico del medicamento genérico

11. La modificación de la normativa en Europa y Estados Unidos para incluir una redacción más detallada y clara de que todos los trámites regulatorios necesarios para el lanzamiento del medicamento genérico no infringen la patente del medicamento de referencia.

12. En Europa, se propone condicionar la autorización del medicamento genérico al estado de las patentes del medicamento de referencia y que a través del procedimiento de registro del medicamento genérico, éste pueda oponerse a las patentes del medicamento de referencia y desencadenar una acción judicial dentro del mismo procedimiento de registro. De esta forma se evitan situaciones como la pérdida de un juicio por infracción de patente cuando ya se está comercializando el medicamento genérico. Además, en el caso de establecer este sistema, se propone incentivar a los medicamentos genéricos que reten a las patentes del medicamento de referencia con la posibilidad de presentar el expediente de registro antes del periodo de exclusividad y conceder al primero que sea autorizado un periodo de exclusividad de mercado propio.

13. Se propone que en Europa se adopte un sistema de exclusividad más justo y similar al de Estados Unidos que limite el beneficio del periodo de exclusividad a los medicamentos con principio activos nuevos o con principios activos conocidos pero que hayan realizado nuevos estudios clínicos esenciales para su autorización. De esta forma, el beneficio del periodo de exclusividad va ligado a la inversión económica de un desarrollo clínico.

14. Se considera necesario para incrementar el fomento de la competencia y la comercialización de los medicamentos genéricos, que el periodo de exclusividad de mercado establecido en Europa disminuya de 10 a 5 años para armonizarlo con el periodo establecido en Estados Unidos. Por el contrario, en Europa se debería incentivar en mayor medida la búsqueda de nuevas indicaciones con un periodo de exclusividad de mercado mayor y se debería incentivar cualquier extensión de línea, es decir, cualquier nueva dosis, forma farmacéutica y vía de administración debería beneficiarse de un periodo de protección de mercado propio a la extensión aunque menor al periodo de protección del primer medicamento innovador. De esta forma, se propone que el beneficio del periodo de exclusividad sea gradual conforme a la inversión del desarrollo clínico, es decir, el primer medicamento innovador goza de mayor protección y las extensiones de línea de este primer medicamento gozan de menor protección.

Expediente de registro de los medicamentos genéricos

15. El desarrollo de una guía dentro del contexto de la ICH para la armonización del Módulo 1 del CTD y de los apartados regionales del resto de Módulos con el fin de conseguir un CTD global para la presentación de los expedientes de registro a nivel internacional sin diferencias entre regiones. Además, se propone en este mismo sentido, trabajar en la armonización entre regiones sobre el contenido en cada uno de los apartados del CTD. Con respecto al Módulo 2, se propone en Europa la eliminación de los requisitos de presentación de los resúmenes no clínicos y clínicos.

Calidad de los medicamentos genéricos

16. La creación de una farmacopea internacional con monografías de medicamentos que facilite el desarrollo y el establecimiento de unos estándares de calidad comunes para los medicamentos genéricos. Se propone trabajar las guías de calidad regionales de Estados Unidos específicas para medicamentos genéricos en el contexto internacional de la ICH para su incorporación en Europa.

Bioequivalencia de los medicamentos genéricos

17. Trabajar las guías de bioequivalencia regionales de Europa y Estados Unidos en el contexto internacional de la ICH para la elaboración de una guía internacional armonizada entre regiones que trate todos los aspectos relacionados con la realización de un estudio de bioequivalencia y acabe de armonizar las pocas discrepancias que existen en la actualidad. Cabe destacar, la necesidad de armonizar los límites de aceptación de los estudios de bioequivalencia de los medicamentos de estrecho margen terapéutico y los medicamentos altamente variables, las dosis a investigar y los criterios para las dosis adicionales y los criterios del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

18. Estrechar los límites de aceptación de los estudios de bioequivalencia de los medicamentos de estrecho margen terapéutico de Estados Unidos para aceptar el límite más conservador de Europa considerando que pequeñas variaciones en la concentración en sangre pueden conducir a diferencias terapéuticas y reacciones adversas. Además, se propone establecer en Estados Unidos los límites más amplios para los medicamentos altamente variables en función del valor de variabilidad intra-individual.

19. La adopción de la guía SUPAC de Estados Unidos en el contexto internacional de la ICH para facilitar su adopción en Europa ya que facilita, con criterio, los cambios permitidos en las formulaciones de las dosis adicionales para no tener que repetir el estudio de bioequivalencia y permite mayor flexibilidad en el desarrollo galénico de las mismas.

20. Trabajar en profundidad el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en el contexto de la ICH debido a que se considera que es un sistema que, correctamente aplicado, permite reducir en gran medida recursos y tiempo en el establecimiento de la bioequivalencia sin la necesidad de realizar un estudio clínico. En este sentido, se propone seguir las directrices de Europa en las que además de aceptar los principios activos de clase I, se aceptan también los principios activos de Clase III considerando varias circunstancias adicionales para tener precaución en la decisión inequívoca de establecer bioequivalencia.

21. Seguir desarrollando en Europa las guías incipientes de bioequivalencia por medicamento y conseguir una base de datos completa, similar a la *"Bioequivalence Recommendations for Specific Products"* de Estados Unidos, para que la industria farmacéutica pueda tener unos criterios claros sobre el diseño de un estudio de bioequivalencia para cada medicamento genérico que desarrolle.

Agencias reguladoras en la evaluación de medicamentos genéricos

22. La creación en Europa de una oficina especializada en la evaluación de medicamentos genéricos, similar a la *"Office of Generic Drugs"* de Estados Unidos, con una estructura propia que incluya además de personal especializado en la evaluación de la calidad, la bioequivalencia y el etiquetado de las solicitudes de los medicamentos genéricos, también personal dedicado a la investigación de nuevos modelos para establecer bioequivalencia y modelos para medicamentos genéricos complejos y personal dedicado al seguimiento con los evaluadores de los procedimientos de registro para asegurar el cumplimiento de los plazos de evaluación.

23. La armonización en Europa de la información de las páginas web de las agencias reguladoras de los distintos Estados Miembros, similares a la EMA y la FDA. En este sentido, se propone un único portal con un enlace a cada agencia y en cada agencia debería como mínimo existir un apartado dedicado a fomentar la prescripción y uso de los medicamentos genéricos por parte de los médicos, los farmacéuticos y los pacientes, y un apartado de industria dedicado a iniciativas reguladoras de las agencias para acelerar la evaluación y llegada de estos medicamentos al mercado. Además, se propone la creación en Europa de una base de datos, similar al *"Orange Book"*, con información recopilada con todos los medicamentos autorizados en Europa, con independencia del procedimiento de registro y el Estado Miembro en el que estén autorizados.

Procedimiento de registro de los medicamentos genéricos

24. La ampliación del ámbito de aplicación del procedimiento de registro centralizado en Europa, procedimiento similar al procedimiento ANDA en Estados Unidos, en el sentido que con una única solicitud y una única evaluación se obtiene una autorización válida en toda la región. El registro centralizado está enfocado principalmente a los medicamentos innovadores y se considera que debería ser un procedimiento de elección para una compañía que tenga interés en la comercialización de un medicamento genérico en toda Europa. Por tanto, en Europa podría existir un único procedimiento de registro en el contexto de la EMA para los medicamentos genéricos más sencillo y unificado en cuanto a criterios de evaluación y con un tiempo de evaluación menor con respecto a los medicamentos innovadores.

25. La creación de un procedimiento de registro internacional que permita la obtención de una única autorización válida para la comercialización de un medicamento en Europa, Estados Unidos y Japón, para compañías cuyo objetivo sea la comercialización global de un medicamento genérico. La ICH, que hasta la actualidad interviene de forma indirecta en la regulación de medicamentos, puede pasar a ser el organismo evaluador de este procedimiento, en concreto, las agencias reguladoras que forman parte de la ICH.

26. En el sistema europeo actual, en materia de ficha técnica, prospecto y etiquetado de los medicamentos genéricos que se presentan por procedimiento de registro de reconocimiento mutuo o descentralizado, que no sea necesario presentar unos textos comunes en el caso que dichos textos no sean comunes para el medicamento de referencia. Es decir, se considera que se debe asegurar consistencia con el medicamento de referencia en los distintos Estados Miembros, pero no la necesidad de tener textos comunes cuando no los tiene el propio medicamento de referencia.

27. En el procedimiento descentralizado de Europa, la unificación en un portal europeo on-line la solicitud de slots para disponer de un Estado Miembro de Referencia, unificar los criterios entre Estados Miembros y establecer unos plazos en la normativa para otorgar un slot.

28. En el sistema europeo actual, es necesario la eliminación de los requisitos nacionales específicos en los procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizado. En este sentido, se propone adaptar los requisitos de formato de presentación en los distintos Estados Miembros a los requisitos establecidos en el procedimiento centralizado. Se considera también necesario trabajar para eliminar las diferencias existentes procedentes de requisitos nacionales en el etiquetado de los medicamentos para los pacientes de la Unión Europea.

29. La existencia de un sistema más racional en Europa para el pago de tasas inspirado en Estados Unidos y que las tasas se paguen por parte de todas las partes implicadas en el registro de un medicamento; es decir, una tasa para la solicitud de registro, una tasa para el Drug Master File del principio activo y una tasa anual para las plantas de fabricación del medicamento y del principio activo. En el sistema europeo actual, es necesario armonizar las tasas entre Estados Miembros, tanto en concepto como en cantidad ya que se observa una fuerte desarmonización. Las tasas en Europa deben ser indicativas de un trabajo eficiente por parte de las autoridades reguladoras en la revisión y concesión de las autorizaciones, similar a lo establecido públicamente en el programa GDUFA de Estados Unidos.

30. La adopción en Europa de algunos aspectos del procedimiento de evaluación de Estados Unidos. En concreto, se propone adoptar la etapa de validación que permite preparar mejor la solicitud para la siguiente etapa de evaluación y que dicha etapa sea más eficiente. Además, se propone que se establezca una duración de los procedimientos europeos variable en función de la calidad de la documentación presentada por la compañía, de forma que las solicitudes de calidad puedan beneficiarse de procedimientos de evaluación cortos. Las formas de comunicación entre las agencias y la compañía deben ser establecidas en la normativa para que sean las más apropiadas para resolver las deficiencias en el menor tiempo posible. También se considera necesario que en el sistema europeo, la normativa establezca prioridad a la evaluación de determinados genéricos de interés en la Unión Europea y también al primer genérico.

31. Debe existir un reconocimiento entre Europa y Estados Unidos en materia de inspección del lugar de fabricación como paso previo para la obtención de una autorización de comercialización de un medicamento, para evitar inspecciones redundantes y reducir la inversión económica que suponen.

31. Otro aspecto que sería posible adoptar en Europa, a semejanza de Estados Unidos, es la no regulación de los precios de los medicamentos. La competencia del mercado debería regular los precios de los medicamentos genéricos.

VIII. ARTÍCULOS DE INTERÉS PUBLICADOS

VIII

ARTÍCULOS DE INTERÉS PUBLICADOS

- ✓ *EU Pharmaceutical Legislation will Allow Generics to Reach the Market Faster*
Regulatory Affairs Journal Pharma, March 2005. **E. Montpart**, MP Martin,
- ✓ *Global Challenges for Generics*
Regulatory Affairs Journal Pharma, Vol. 17 N° 8 August 2006. **E. Montpart**, MP Martin
- ✓ *Making the Most of Regulatory Resources in the EU*
Regulatory Affairs Journal Pharma, March 2009. **E. Montpart**, MP Martin
- ✓ *Estudio comparado (Europa versus Estados Unidos) sobre el concepto de medicamento genérico*
Ars Pharmaceutica 2014, 55 (2): 11-17 **Montpart Costa E**, Martin Barea MP

*EU Pharmaceutical Legislation will Allow Generics to Reach the Market Faster*Regulatory Affairs Journal Pharma, March 2005. **E. Montpart**, MP Martin,

Generics Feature

EU Pharmaceutical Legislation will Allow Generics to Reach the Market Faster*Elisabet Montpart Costa and María Pilar Martín Barea examine the benefits to generic producers of the new legislation.*

On 30 April 2004, the *Official Journal of the European Union* published *Regulation (EC) 726/2004*, *Directive 2004/27/EC* and *Directive 2004/24/EC*¹⁻³. Together they constitute the '2001 review' of the European Union's (EU) pharmaceutical legislation on medicinal products for human use. The review has several objectives:

- to ensure a high level of public health protection for Europe's citizens, in particular by allowing rapid access to innovative and safe products and by close market surveillance, based on strengthened control and pharmacovigilance procedures;
- to further complete the internal market in pharmaceuticals and establish a regulatory framework favourable to the competitiveness of the European pharmaceutical industry, while taking into account aspects of globalisation;
- to meet the challenges of an enlarged EU; and
- to rationalise and simplify, as far as is possible, the system and to improve its global coherence, its visibility and the transparency of its procedures.

The new pharmaceutical legislation aims to give rapid access to innovative and safe products...

The review brings important changes in the field of pharmaceutical regulation that without a doubt will have a notable effect on the development of Europe's generics industry. Some of the measures are specifically intended to achieve an optimal balance between the interests of innovative and generic pharmaceutical companies. The aim of this article is to analyse the most noteworthy measures relating to the registration of generic medicinal products. These include a clearer definition of an active substance, a new definition of 'reference medicinal product' and a 'Bolar'-type provision. The article looks in particular at how the European Commission's proposals in the generics area were changed and indeed improved by amendments made by the European Parliament and Council of Ministers.

...but will also have a notable effect on Europe's generics industry

The review originates from Article 71 of *Regulation (EEC) 2309/93*⁴, which states that within six years of the regulation coming into force (ie by 2001), the commission would submit a general report relating to the experience acquired following the implementation of EU procedures to grant marketing authorisation for medicinal products under the regulation (centralised procedure), Chapter 3 of *Directive 75/319/EC* and Chapter 4 of *Directive 81/851/EC* (mutual recognition procedure). The commission ordered an evaluation of the two procedures and the operation of the agency from CMS Cameron McKenna and Andersen Consulting⁵, and drew up a conclusive report outlining its review proposals. There then followed a complex legislative process lasting two years and five months, involving the commission, parliament and the council. This resulted in last year's adoption of the documents that now form the review of EU pharmaceutical law. Table 1 on page 169 provides a comparison of provisions in the previous (*Directive 2001/83/CE* and *Regulation 2309/93/CE*) and new pharmaceutical legislation (*Directive 2004/27/CE* and *Regulation 726/2004/CE*) affecting generic medicines.

Definition of a generic medicinal product

Article 10.2(b) of *Directive 2004/27/EC* introduces the definition of a generic medicinal product for the first time in EU legislation:

Generic medicinal product shall mean a medicinal product which has the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as the reference medicinal product, and whose bioequivalence with the reference medicinal product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies. The different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active substance shall be considered to be the same active substance, unless they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy. In such cases, additional information providing proof of the safety and/or efficacy of the various salts, esters or derivatives of an authorised active substance must be supplied by the applicant. The various immediate-release oral pharmaceutical forms shall be considered to be one and the same pharmaceutical form. Bioavailability

Directive 2004/27/EC defines generic medicines for the first time

Elisabet Montpart Costa is a PhD student in the department of pharmacy and pharmaceutical technology at the University of Barcelona and has a Masters degree in European procedures for the registration of medicinal products from the Autonomous University of Barcelona. Ms Montpart is a regulatory affairs officer with the Spanish pharmaceutical company, Kera Pharma SL. María Pilar Martín Barea is a professor of deontology and pharmaceutical legislation at the University of Barcelona's Faculty of Pharmacy and is Ms Montpart's doctorate director.

Generics Feature

The original definition of 'essentially similar' was an unspecified legal concept...

studies need not be required of the applicant if he can demonstrate that the generic medicinal product meets the relevant criteria as defined in the appropriate detailed guidelines.

In *Directive 2001/83/EC* on the Community code relating to medicinal products for human use⁶, only the term 'essentially similar' appeared, and in *Directive 2003/63/EC*⁷, amending Annex 1 of *Directive 2001/83/EC* to incorporate the common technical document (CTD), the term 'essentially similar' was related to the generic term. But the term 'essentially similar' related to an unspecified legal concept because it was not defined in any of the regulations. We could only find two definitions.

One is in the *Note for Guidance on the Investigation of bioavailability and bioequivalence* from the European Medicines Agency's scientific advisory committee, the Committee for Proprietary Medicinal Products (now the Committee for Medicinal Products for Human Use)⁸:

a medicinal product is essentially similar to an original medicinal product where it satisfies the criteria of having the same qualitative and quantitative composition in terms of active principles, of having the same pharmaceutical form and of being bioequivalent, unless it is apparent in the light of scientific knowledge that it differs significantly from the original product as regards safety or efficacy. By extension, it is generally considered that for immediate release products the concept of essential similarity also applies to different oral forms (tablets and capsules) with the same active substance.

The other is in the decision of the European Court of Justice in the Generics UK case handed down on 3 December 1998⁹:

a medicinal product is essentially similar to an original medicinal product where it satisfies the criteria of having the same qualitative and quantitative composition in terms of active principles, of having the same pharmaceutical form and of being bioequivalent, unless it is apparent in the light of scientific knowledge that it differs significantly from the original product as regards safety or efficacy. The competent authority of a Member State may not disregard the three criteria set out above when it is required to determine whether a particular medicinal product is essentially similar to an original medicinal product.

...but the new definition aims to be much more precise

The final text does not coincide with any of the above definitions of essentially similar but aims to be much more precise.

The concept 'same active substance' is worth a special mention. While it was not included in the commission's initial proposal, parliament highlighted at its first reading the importance of not considering any forms of salts, isomers, complexes, polymorphs or esters as new medicinal product unless they differ significantly in terms of safety and efficacy.

The new legislation prevents originator companies from blocking generics by changes to the active substance

This was supported by the commission's amended proposal, as well as by the council. At its second reading, parliament added that regardless of existing differences with regard to safety and efficacy, the applicant could provide additional information on the different salts, esters or derivatives in order to obtain authorisation as a generic medicinal product. This point was accepted by the commission and the council and was included in the final text. This makes it possible to prevent originator companies from blocking generic versions of their products by making a change to the active substance and gaining an extended protection period. Moreover, the various immediate-release oral pharmaceutical forms are to be considered the same pharmaceutical form.

The final point to raise concerns Article 10.3 of *Directive 2004/27/EC* which states:

In cases where the medicinal product does not fall within the definition of a generic medicinal product as provided in paragraph 2(b) or where the bioequivalence cannot be demonstrated through bioavailability studies or in case of changes in the active substance(s), therapeutic indications, strength, pharmaceutical form or route of administration, vis-à-vis the reference medicinal product, the results of the appropriate preclinical tests or clinical trials shall be provided.

This section belongs to the so-called 'Article 10 last paragraph' in *Directive 2001/83/EC*, even though in that case changes in active substance were not considered. The new text includes changes in active substance.

Reference medicinal product

Another positive aspect of *Directive 2004/27/EC* for generics firms is Article 10.2(a), which introduces the definition of a reference medicinal product: *Reference medicinal product shall mean a medicinal product authorised under Article 6, in accordance with the provisions of Article 8 – in other words a medicinal product authorised by the competent authority of a member state or in accordance with Regulation (EC) 2309/93*¹⁰. Until this date the term reference medicinal product was not defined in any of the EU regulations. All we had was the definition of 'original medicinal

product' and 'reference medicinal product' from *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 2A, Chapter 1. The new legislation includes the definition but does not make any distinction between original and reference product.

Furthermore, Article 10.1 (3rd paragraph) of *Directive 2004/27/EC* removes the obligation for the reference medicinal product to be on the market in the member state where the generic is to be marketed. The directive maintains only the requirement for the reference medicinal product to be authorised in at least one member state or in the EU, even if it is not the country where the generic is to be authorised. Moreover, the reference medicinal product does not need to be authorised at the time the generic application is made, only to have been authorised at some time in the past.

The legislative process that resulted in the final text on this issue was very complex. The commission's initial proposal required the reference medicinal product to be authorised in any member state or the EU. The possibility of the reference product not needing to be authorised any longer was introduced by parliament at first reading. Parliament took into account the fact that in some new accession countries, whether for historical or economic reasons, the reference product had never been registered, or its marketing authorisation had expired and never been renewed. *Directive 2004/27/EC* now says that the member state to which the application is submitted can apply to another member state within a month to confirm that the reference medicinal product is or has been authorised, together with its composition and if necessary other relevant documentation. The council provided the final text on the essential information on the reference product needed to evaluate the generic – proof of the reference product's authorisation and its composition – although the member state is free to request any further documentation that it considers necessary (for example the evaluation report). The applicant for the generic indicates in the application form the name of the member state in which the reference medicinal product is or has been authorised.

The new text solves a real practical problem that is caused when a pharmaceutical company stops marketing an original product before patent expiry to prevent the authorisation of a generic product. The new directive states that the reference medicinal product authorisation does not need to be valid at the time of application for generic medicinal product authorisation.

The reference product need no longer be marketed in the country where the application is made...

...or be actively marketed and have a valid authorisation at the time of application

Data protection period

The new legislation also harmonises the data protection period in all the EU member states and all registration procedures. It offers an eight-year period of data protection for the reference product, although a generic authorised after this period cannot be marketed until 10 years from the initial authorisation date of the reference product. Furthermore, companies with innovative medicines can gain an additional year of market exclusivity (11 years in total) if, within the first eight years of the 10-year period, they gain marketing authorisation for one or more therapeutic indications with significant clinical benefits in comparison with existing therapies.

Again, the final version of this provision differs from that initially proposed by the commission, where both the directive (Article 10.1 of *Directive 2004/27/EC*) and the regulation (Article 14.11 of *Regulation 726/2004*) stipulated a single data protection period of 10 years. Had this held, a generic medicine could not have been marketed until 10 years from the initial authorisation date of the reference product, plus the time of the registration procedure.

At its first reading of the directive, parliament broke the 10-year period into '8+2': eight years of data exclusivity and a further two-year period when the marketing authorisation could not be granted, nor could the generic product be manufactured and placed on the market. The commission did not accept parliament's proposal, and the council in its common position proposed a two-year period prohibiting only marketing, allowing the company to obtain marketing authorisation before the 10-year period was up and to market the generic immediately 10 years after the reference product's initial authorisation date. This final text was accepted by both parliament and the commission.

As far as the regulation is concerned, parliament proposed at first reading to withdraw the 10-year data exclusivity period for products in the centralised procedure and to implement the period applying to medicinal products authorised under the national procedure. But the commission said the data exclusivity period for centralised products must be maintained at 10 years because it applies to the most innovative medicinal products or those obtained by biotechnology. The council in its common position accepted the commission's proposal for those products that are legally bound to use the centralised procedure and parliament's proposal for products whose use of the centralised procedures is optional. Finally, parliament proposed at second reading – and this was accepted by the commission and the council – to implement the '8+2+1' formula in the centralised procedure, regardless of whether the product falls into the compulsory or optional field of this procedure.

Data protection has been harmonised to eight years...

...but generics cannot enter the market until ten years after the reference product's authorisation

Generics Feature

In practice, this means that the data exclusivity period will fall from 10 years to eight years for products approved centrally, as well as for products authorised in countries such as Belgium, Luxembourg, France, Italy, Germany, the Netherlands, Sweden and the UK. But it will increase from six to eight years in countries such as Austria, Denmark, Finland, Spain, Ireland, Portugal, Greece and for all the new EU countries. Under the transitional provisions in *Directive 2004/27/EC*, these new periods will only be applied to reference medicinal products whose marketing authorisation applications are submitted after the new provision has come into force; therefore, because the last date for the directive transposition is 30 October 2005, the impact of the new period is forecast for 2013.

Protection can be extended if a product is licensed for extra therapeutic indications

With reference to the additional year of protection for new therapeutic indications, the council wanted to remove the extra year for products authorised by national procedures, as it considered it applicable only to products authorised centrally. Both parliament (at second reading) and the commission defended and managed to achieve a uniform and harmonised reward that was not dependent on the authorisation process used, as this would unfairly discriminate against different groups of patients when giving incentives to the investigation of new treatments for some illnesses and not others. However, this extra year's benefit was considered totally insufficient by the pharmaceutical industry and also by the Economic and Social Committee, which, in Section 4.7.3 of its report¹¹, stated:

The Committee accordingly welcomes the Commission's efforts to extend data protection and in particular approves the extension of the protection to data which support new therapeutic indications for known preparations. However, it would like the period of protection to be extended from one to two years in such cases.

Biosimilar medicinal products

Article 10.4 of *Directive 2004/27/EC* introduces for the first time in EU legislation a regulatory framework for biosimilar medicinal products:

A regulatory framework for biosimilar medicinal products has been introduced for the first time

Where a biological medicinal product which is similar to a reference biological product does not meet the conditions in the definition of generic medicinal products, owing to, in particular, differences relating to raw materials or differences in manufacturing processes of the biological medicinal product and the reference biological medicinal product, the results of appropriate preclinical tests or clinical trials relating to these conditions must be provided. The type and quantity of supplementary data to be provided must comply with the relevant criteria stated in Annex I and the related detailed guidelines. The results of other tests and trials from the reference medicinal product's dossier shall not be provided.

The commission's initial proposal did not provide a regulatory framework for such products. In its first reading, parliament said:

Biosimilar medicinal product shall mean a medicinal product which possesses similar physicochemical and biological properties and the same pharmaceutical form and whose equivalence to the reference medicinal product in terms of safety and efficacy has been proven by means of appropriate pre-clinical tests and clinical trials.

The commission in its amended proposal accepted the introduction of biosimilar medicinal products in the regulation but said it was not necessary to provide a full dossier. The council in its common position and parliament at second reading accepted the commission's draft, but included, respectively, references to differences in the production process and a reference to the differences related to raw material.

Nonetheless, there are still many questions about the exact data required to demonstrate biosimilarity with the biological reference medicinal product¹², and companies are advised to consider obtaining scientific advice from the regulatory authorities.

The 'Bolar' provision

Under Article 10.6 of *Directive 2004/27/EC*, a pharmaceutical company can undertake the necessary studies and trials and even apply for marketing authorisation for a generic within the patent term without this being contrary to patent rights. The aim is to avoid some of the required testing being undertaken in countries outside the EU.

The commission's initial proposal allowed companies only to undertake the necessary tests within the patent term, but parliament at first reading added in the submission of an application, the submission of samples, the granting of a marketing authorisation and even export of a generic product, the intention being to cover all aspects relating to the registration process and to avoid legal ambiguity.

At first the commission did not accept this, claiming it was the opposite of the intended balance that was needed between innovative and generic products. But finally, in a joint declaration with the council, it accepted that the submission of applications and the granting of marketing authorisation are acts of an administrative nature that do not violate the protection of a patent. Only the export provision was not accepted. The final text is:

Conducting the necessary studies and trials with a view to the application of paragraphs 1, 2, 3, 4 and the consequential practical requirements shall not be regarded as contrary to patent rights or to supplementary protection certificates for medicinal products.

Under the 'Bolar' provision, generics can gain marketing authorisation within the patent term

Summary of product characteristics

Article 30.2 of *Directive 2004/27/EC* creates a legal framework for harmonising summaries of product characteristics for medicinal products authorised more than 10 years ago. Here, the text has remained practically the same as the commission's initial proposal:

In order to promote harmonisation of authorisations for medicinal products authorised in the Community, Member States shall, each year, forward to the coordination group a list of medicinal products for which a harmonised summary of product characteristics should be drawn up. The coordination group shall lay down a list taking into account the proposals from all Member States and shall forward this list to the Commission. The Commission or a Member State, in agreement with the Agency and taking into account the views of interested parties, may refer these products to the Committee in accordance with paragraph 1.

Harmonising summaries of product characteristics is even more important for generics firms since the accession of 10 new EU countries in May 2004. Generics can have problems in the mutual recognition procedure when the summaries of product characteristics for the reference product are not harmonised in all member states. Nonetheless, the new provision does not completely solve the problem because it is not compulsory for all products, but depends on the initiative of the national agencies.

Generics will benefit from harmonised summaries of product characteristics

It is also important to mention the new paragraph in Article 11 of *Directive 2004/27/EC* which states:

For authorisations under Article 10, those parts of the summary of product characteristics of the reference medicinal product referring to indications or dosage forms which were still covered by patent law at the time when a generic medicine was marketed need not be included.

This is also a very notable improvement, above all because nowadays some member states do not accept summaries of product characteristics for generic medicinal products that differ from that of the innovative product, even if it is only in the patented indication. This aspect has also been taken into account in *Regulation (EC) 726/2004* and is discussed next.

The authorisation procedure

Article 3.3 of *Regulation (EC) 726/2004* removes the requirement for generic versions of centrally authorised reference products to follow the centralised procedure and allows the member states to authorise these generics under *Directive 2004/27/EC*. In order to do so, they must fulfil the following requirements:

Generic versions of centrally authorised products will not need to follow the centralised procedure

- the application for authorisation must be submitted in accordance with Article 10 of *Directive 2001/83/EC*;
- the summary of product characteristics must be in all relevant respects consistent with that of the medicinal product authorised by the EU except for those parts of the summary of product characteristics referring to indications or dosage forms which were still covered by patent law at the time when the generic medicine was marketed; and
- the generic medicinal product must be authorised under the same name in all the member states where the application has been made (all the linguistic versions of the international non-proprietary name are considered to be the same name).

Of these requirements, the one that presented the most difficulties during the legislative process was that relating to the summary of product characteristics. In fact, the commission's initial proposal (and also its amended one) states only that:

the summary of characteristics of the product is in all respects consistent with that of the medicinal product authorised by the Community.

Generics Feature

It was parliament at the first and second reading that, with the intention of preventing generics becoming embroiled in litigation, proposed the following:

the summary of the characteristics of the product is in all respects consistent with that of the medicinal product authorised by the Community except where those parts of the summary of characteristics would still be covered by patent law at the time the generic medicine was marketed.

The commission considered that the authorities responsible for evaluating and authorising generics could not be competent to take into account criteria linked to the patent law because these differ from the scientific criteria associated with quality, safety and efficacy. Finally, parliament's proposal was accepted in the council's common position, albeit with some slight amendments.

Conclusion

The impact of the review of the EU pharmaceutical legislation will not be immediate because the deadline for the transposition of *Directive 2004/27/EC* into national legislation is 30 October 2005. Nonetheless, it is to be welcomed that the new provisions support and improve all the commission's initial proposals.

The new legislation will make it easier for both innovative and generic products to access the European market. It especially brings substantial improvements in the generics area, in particular in terms of: a definition of generic and reference medicinal product; a change in the period of data protection; adoption of a definition of similarity for biological products; the possibility of conducting trials in Europe to support generic medicines before expiry of a patent; and the possibility of registering a generic version of a reference product authorised by the centralised procedure through the mutual recognition procedure. All these improvements are expected to result in patients gaining greater access to lower cost medicinal products.

Even though on this occasion the new legislation does not require a general report based on experience from the review, we must wait and see whether the market's own dynamism will make it necessary for the commission to re-evaluate the system again.

References

1. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, *OJ*, 2004, **L136**, 34-57
2. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, *OJ*, 2004, **L136**, 85-90
3. Regulation (EC) 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, *OJ*, 2004, **L136**, 1-33
4. Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, *OJ*, 1993, **L 214**, 1-21
5. Cameron McKenna Andersen report, October 2000, <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2000/nov/reportmk.pdf>
6. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, *OJ*, 2001, **L311**, 67-128
7. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use, *OJ*, 2003, **L159**, 46-94
8. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for Guidance on the Investigation of bioavailability and bioequivalence, Committee for proprietary medicinal products of the European Agency for the Evaluation of medicinal products
9. European Court of Justice, 3 December 1998, Generics UK (C-368/96, Rec. p. I-7967)
10. See reference 4
11. Opinion of the Economic and Social Committee on: the Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; the Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use; and the Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products, *OJ*, 2003, **C61**, 1-8
12. Nick C, Biogenerics: a New Regulatory Territory, *The Regulatory Affairs Journal - Pharma*, 2004, **15**(5), 329-333

The new legislation makes it easier for both innovative and generic products to reach the market

Table 1. Comparative table of provisions in the previous legislation (Directive 2001/83/CE and Regulation 2309/93/CE) and the new pharmaceutical legislation (Directive 2004/27/CE and Regulation 726/2004/CE) affecting generic medicines.

Directive 2001/83/EC ⁶ Regulation (EC) 2309/93 ⁴	Directive 2004/27/EC ¹ Regulation (EC) 726/2004 ³
Generic medicinal product	
1 No definition of generic medicinal product.	A scientific definition of generic medicinal product is inserted. Clarification on different salts or esters. (Dir. 2004/27/EC art. 10.2b)
2 Reference to generic medicinal product which has a different therapeutic use, different routes of administration or different doses from the original medicine (Dir. 2003/83/EC art. 10.a) iii) last paragraph)	A generic medicinal product with a different active substance to the original medicine is also introduced (Dir. 2004/27/EC art. 10.3)
Reference medicinal product	
3 No definition of reference medicinal product.	A definition of reference medicinal product in relation to which the generic medicinal product is defined is inserted (Dir. 2004/27/EC art. 10.2a)
4 The reference medicinal product has to be marketed in the member state for which the application is made. (Dir. 2003/83/EC art. 10.a) iii)	The reference medicinal product has to be authorised or to have been authorised in a member state or in the Community (Dir. 2004/27/EC art. 10.1)
Data protection period	
5 The data protection period depends on the type of marketing authorisation procedure and the member state (6/10 years) (Dir. 2003/83/EC art. 10.a) iii)	The data protection period is harmonised at eight years, irrespective of the type of marketing authorisation procedure and member state. However, the generic medicinal product cannot be placed on the market until ten years from the initial authorisation date of the reference product (Dir. 2004/27/EC art. 10.1 and Reg. (EC) 726/2004 art. 14.11)
6 No additional protection is available for new indications added after launch of the product.	An extended year of data protection if a medicinal product, covered by the normal data protection period, has gained a new therapeutic indication with an important benefit for patients within the first 8 years of protection (Dir. 2004/27/EC art. 10.1 and Reg. (EC) 727/2004 art. 14.11)
Biosimilar medicinal products	
7 Difficulties in using the abridged procedure for biological medicinal products.	Regulatory framework for biosimilar products inserted (Dir. 2004/27/EC art. 10.4)
'Bolar' provision	
8 No possibility to undertake tests and trials required to generate data for registration of generics during the period of patent protection applied to the reference medicinal product.	Applicants for a marketing authorisation for a generic medicinal product may undertake the necessary tests and trials and even apply for marketing authorisation without this being contrary to patent rights (Dir. 2004/27/EC art. 10.6)
Summary of product characteristics	
9 Any plan to avoid the disharmonisation of innovator summary of product characteristics which causes problems in mutual recognition procedure for the generic medicinal product. (2004/27/EC art. 30.2)	Introduction of an annual plan for the gradual harmonisation of summary of product characteristics of existing reference medicinal products (Dir. 2004/27/EC art. 30.2)
10 Indications or dosage forms of innovator summary of product characteristics still covered by a patent law cause problems in relation to mutual recognition procedure for the generic medicinal product.	Those parts of the summary of product characteristics of the reference medicinal product referring to indications or dosage forms which were still covered by patent law when a generic medicine was marketed need not be included (Dir. 2004/27/EC art. 11 last paragraph and Reg. (EC) 726/2004 art. 3.3 b)
Authorisation procedure	
11 Centralised procedure is compulsory in the case of generic versions of centrally authorised reference products.	Centralised procedure is optional in the case of generic medicinal products of centrally authorised reference products (Reg. (EC) 726/2004 art.14.11)

*Global Challenges for Generics*Regulatory Affairs Journal Pharma, Vol. 17 N° 8 August 2006. **E. Montpart**, MP Martin**Meeting Report****Global Challenges for Generics**

Data exclusivity, patent linkage and evergreening are just three of the barriers holding back the global spread of generics, report *Elisabet Montpart Costa* and *María Pilar Martín Barea*.

The introduction of data exclusivity periods for originator pharmaceuticals is one of the main barriers to market entry for the global generics industry. The EU implemented new data and market exclusivity provisions last year, and other countries are thinking of following suit, including Canada and Japan. Moreover, the US is pushing for data exclusivity provisions in the free trade agreements it is negotiating with countries worldwide. These were among the issues highlighted at a conference organised by the International Generic Pharmaceutical Alliance (IGPA) in Monte Carlo in June 2006.

The two-day plenary session was opened by Dilip Shah of Vision Consulting Group, who is also chairman of the IGPA and general secretary of the Indian Pharmaceutical Alliance. The event was preceded by three one-day conference seminars on "The global view of intellectual property and generic drugs," "Understanding bioequivalence of generic drugs – a world-wide review" and "The new regulatory environment for generic and biosimilar medicines in Europe". The event featured presentations from CEOs of various global companies, association chairmen and presidents, academics and industry analysts, and was attended by more than 300 delegates.

Key markets

The first plenary session looked at the key markets for the generic pharmaceutical industry: Canada, Europe, India, China, Japan, the US and Brazil.

Jean-Guy Goulet, chairman of the Canadian Generic Pharmaceutical Association (CGPA) and CEO of Ratiopharm in North America, examined priority issues in Canada. Although the Conservative government has been historically been favourable towards brand name companies, provincial reforms are now concentrating on cost savings and this favours the generic industry, Mr Goulet observed. He said the reforms would result in price declines, an increase in access of medicines to the market and greater competition for generic medicines. On the downside, he noted the originator industry's efforts on the evergreening of patents and a possible increase in the data exclusivity period (see below).

Emile Loof, chairman of the European Generic medicines Association (EGA), looked at the situation for generics in Europe, saying that the new EU pharmaceutical legislation has been implemented by only 13 of the 25 member states. He also outlined problems caused by different interpretations of some aspects of the legislation such as the Bolar provision, the Braille requirements and harmonisation of summaries of product characteristics. He noted that the complexity of intellectual property provisions, such as differing national patent dates and patent linkage, could represent an obstacle to regulatory procedures. The European generics industry should strengthen their political lobbying power by becoming more involved in political decisions and encouraging national associations to take action.

India and China were presented as lands of great opportunity for the generics industry. They are among the most attractive R&D investment locations, together with the US, Japan and the UK. Mr Shah presented data on the Indian pharmaceutical market showing that India offers a large purchasing population and freedom in launching and pricing new products. Indian companies are looking to expand into new territories, acquire firms and create alliances, he said. He also outlined the Indian regulatory infrastructure, including new clinical trial regulations which allow the country to participate in global studies, and mandatory current good manufacturing practices which were implemented in 2005. However, Mr Shah also highlighted some major concerns: complex distribution channels that are starting to consolidate at local level; price controls, which will be

The IGPA meeting featured discussion about data exclusivity

The IGPA

The International Generic Pharmaceutical Alliance (IGPA) was founded in March 1997 and consists of the European Generic medicines Association (EGA), the Canadian Generic Pharmaceutical Association (CGPA), the US Generic Pharmaceutical Association (GPhA) and the Indian Pharmaceutical Alliance (IPA). It says its aim is to promote international harmonisation of regulatory decisions in order to strengthen the generic pharmaceutical industry. The annual International Generic Pharmaceutical Alliance conference is the biggest conference of the global generic pharmaceutical industry.

The new EU legislation has been implemented by only 13 of the 25 member states

China and India were presented as lands of great opportunity for the generics industry

Elisabet Montpart Costa is a PhD student in the department of pharmacy and pharmaceutical technology at the University of Barcelona and has a Masters degree in European procedures for the registration of medicinal products from the Autonomous University of Barcelona. Ms Montpart is a regulatory affairs officer with the Spanish pharmaceutical company, Kern Pharma SL. María Pilar Martín Barea is a professor of deontology and pharmaceutical legislation at the University of Barcelona's Faculty of Pharmacy and is Ms Montpart's doctorate director.

Meeting Report

The Chinese pharmaceutical market has grown by more than 20% a year for the past three years

reformed during 2006, probably in the direction of greater control by including more essential medicines; and the approval in early 2005 of the patent law, which is a significant hurdle to generics.

Data on the Chinese pharmaceutical market were presented by Mark Lotter of NovaMed, a company based in Shanghai. Last year was the third consecutive year that the Chinese market grew by more than 20%, showing that it is another emerging pharmaceutical opportunity. Mr Lotter said that one of the main characteristics of the Chinese market was its geographical complexity, with large regional disparities because the market is focused on 20 cities. In order to be a truly global company, one has to succeed in China, where alliances and partnerships are fundamental to success, he said.

Turning to Japan, Norihio Kawamura, chairman of the Japan IGPA committee in the Japan Generic Pharmaceutical Manufacturers Association (JGPMA), said that the government had recently introduced some measures to encourage the use of generics in order to cut the healthcare cost, but the use of these medicines was still low.

He gave the following as the most recent measures affecting the use of generic medicines:

- a change in the prescription form to promote generic substitution;
- incentives to doctors and pharmacists;
- the obligation (from 2008) for generics companies to supply all strengths corresponding to the original product;
- the requirement for manufacturers to supply generic products to the market for five years;
- additional data in the patient package insert on generic drugs (bioequivalence, dissolution and stability data) to show that the quality of the generic product is equivalent to the original product;
- a guideline that is under discussion on the waiver of *in vivo* studies for different strengths of oral solid products at the same time;
- a drastic reduction in all drug prices which could encourage innovative companies to enter the generics field; and
- a revision of the pharmaceutical affairs law to make it easier to contract out manufacturing.

Reforms to Medicare and Medicaid were expected to increase the use of generics

Heather Bresch, senior vice-president of Mylan Laboratories, explained the opportunities and challenges facing the US generics industry, and warned of the need to preserve the balance between innovation and access to generics. She spoke about the impact of the reforms to Medicare (for all Americans over 65 years old) and Medicaid (for low-income populations and the disabled) public health programmes, which she said would probably increase the use of generics. Among the opportunities for the generic industry she cited biosimilar medicines.

On the other hand, she also noted threats such as weak new drug pipelines encouraging brand companies to push for patent extensions and market exclusivity periods, and the fact that some state governments are seeking higher rebates from generics firms.

Brazil offers a 20-year patent term from the date of application, but there are no provisions for patent term extensions or data exclusivity

Vera Valente, executive director of Pró Genéricos, the Brazilian generic pharmaceutical association, explained the current scenario and growth opportunities in Brazil, the only country in Latin America to have built up a generic market by requiring products to be bioequivalent. Regarding intellectual property issues, Brazil offers a 20-year patent term from the date of application to the Brazilian Patent Office, but there are no provisions for patent term extensions or data exclusivity, and generic companies can register products before patent expiry and launch them six months after registration (provided the patent has expired in the meantime). As for challenges and opportunities, Mrs Valente noted some niche markets where generics were lacking, such as hormones, contraceptives and the top five drugs expected to go off-patent in Brazil in the next five years: sildenafil, atorvastatin, sibutramine, valsartan and rivastigmine.

The second plenary session focused on the global challenges in intellectual property and access to medicines, key regulatory issues and implications for business development. The major issues in 2006 were cited as patent linkage, evergreening and data and market exclusivity.

Patent linkage and evergreening

Patent linkage was one of the main issues discussed. It means linking the marketing approval, pricing or reimbursement status of generic products to the patent status of the reference product, with the aim of preventing the approval of generic versions of originator drugs that are still under patent, even if the quality, safety and efficacy of the generic has been demonstrated.

At present, there is patent linkage in the US and Canada, and there are US free trade agreements (FTAs) with many other small countries. By contrast, in the EU, pharmaceutical law (the Bolar provision) allows generic product development, dossier filing and marketing authorisation during the patent period, although an application cannot be filed if data exclusivity is still in place.

Greg Perry, director of the EGA, said patent linkage was a new threat to generic competition in Europe. Although the new EU legislation does not include any kind of patent linkage, he said pressure was being exerted by the European and US originator industry and the US Trade Representative's office to implement it at national level. Finland, Estonia, the Slovak Republic and Italy have different forms of patent linkage and the EGA will take further action at both EU and national level to eradicate this practice, which it considers one of its top three issues, he said.

Evergreening refers to a variety of strategies by innovative companies to multiply the number of patents on each product. This practice is increasing rapidly. Many of the patents taken out are irrelevant and cover minor product changes, and so do not represent true innovation; they also increase the amount of costly litigation and delay market entry of generic products, the generics industry claims.

Data and market exclusivity

Another issue that is causing delays in generics' access to market is that data and market exclusivity periods are lengthening worldwide, the conference heard. Particular concern was expressed about the situation in Japan and Canada. Mr Kawamura of the JGPMA said that Japan might introduce an eight-year data exclusivity period in the near future. And data protection in Canada, which is currently five years, could be increased to eight years, which is totally unacceptable for the generic industry, said Mr Goulet of the CGPA. Moreover, US FTA negotiations are insisting on at least five years, plus three years for new indications, formulations etc, and the US is also pushing for 10 years of data exclusivity for certain products such as biotechnological medicines, said Yehudah Livneh of Teva Pharmaceutical Industries based in Israel.

Key issues in Europe and the US

A session on regulatory issues in Europe discussed what is a hot topic at this moment – biosimilars. The EGA's expert on legal and regulatory affairs, Suzette Kox, spoke about the pressure being put on the European Commission and the European Medicines Agency (EMA) to have biosimilars use a different international non-proprietary name (INN) from that of the reference product. Her opinion is that this issue is being used to introduce market hurdles for biosimilars and to undermine the new EU legal framework, and it will lead to difficulties for biosimilars in competing with the reference products.

The EGA believes that a biosimilar should have the same INN as the reference product if its approval is based on a positive scientific assessment of all comparability data for both products, Ms Kox said. The association thinks that during of the marketing authorisation application review, the EMA's scientific committee, the CHMP, should decide whether biosimilarity has been achieved, and if the comparability of the product is accepted, the biosimilar product should be entitled to have the same INN as the reference product.

For the generics industry, getting the same INN is a key issue because it will improve acceptance of biosimilars by healthcare professionals and patients and is crucial to competing in the marketplace. Gordon Johnston, vice-president of Regulatory Affairs at the US Generic Pharmaceutical Association, and Paul Fackler, vice-president of generic R&D at Teva Pharmaceuticals USA, pointed out the current backlog at the Office of Generic Drugs (OGD) that is due to an increase in abbreviated new drug applications (ANDAs) while the number of employees remains the same.

In relation to this issue, another topic was noted throughout the conference by different speakers – the Question-based Review (QbR). The QbR, which will be effective from January 2007, is a general framework for a science and risk-based assessment of product quality and has the aim of ensuring drug product quality, a shorter review time and a reduction in post-approval supplements after the first authorisation. The QbR will guide the reviewer in evaluating whether a product is of high quality and in determining the level of risk associated with the manufacture and design of the product. It also provides transparency to companies about the logic that the reviewers apply during the evaluation.

Mr Gordon noted that biosimilars were an opportunity for US generics companies, although a legislative framework is still required. He said that the US brand industry too is beginning to press for different INNs for biosimilars.

Among other scientific and regulatory issues in the US, he noted initiatives under way such as possible changes to current bioequivalence requirements for highly variable drugs (a process that is under way in the EU as well!) and changes in the residual solvents requirements, among other things. These changes will probably be implemented during the coming year.

References

1. European Medicines Agency concept paper on Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs and drug products, 27 April 2006, www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/14723106en.pdf

While EU legislation does not contain any kind of patent linkage, there is growing pressure to implement it at national level

Data and market exclusivity periods are lengthening worldwide, which might cause delays in generics' access to markets

The EGA believes that biosimilars should have the same INN as their reference products

Question-based Review is a framework for a science and risk-based assessment of a product's quality

Making the Most of Regulatory Resources in the EU

Regulatory Affairs Journal Pharma, March 2009. E. Montpart, MP Martin

Conference Report**Making the Most of Regulatory Resources in the EU**

Electronic submissions, the new variations rules and how to make the most of the regulators' resources were high on the agenda at the European Generic medicines Association's latest meeting. *Elisabet Montpart Costa and María Pilar Martín Barea report.*

The European Generic medicines Association's 8th regulatory and scientific affairs conference took place on 29-30 January in Amsterdam. The event covered a number of issues affecting the generic medicines sector, such as making the most efficient use of existing resources by national competent authorities in order to achieve an efficient regulatory system in Europe, improvements to the variations regulations that will affect both authorities and industry, and the implementation of electronic submissions. It also discussed current experience and advice on how to update the patient information leaflet and the summary of product characteristics of generic medicines to reflect changes to the reference product, and touched on the European Commission's inquiry into competition in the EU pharmaceutical sector.

Topics covered at the conference included variations and the implementation of electronic submissions

Generics industry and regulatory authority priorities

EGA director general Greg Perry addressed the main priorities for the generics industry in Europe in the coming years. He outlined the importance of the decentralised and mutual recognition procedures for generics companies and the issues still to be resolved that limit patient access to these medicines. These procedures are the principal route for generic applications, so the generics industry is their main user: 70% of MRPs and 85% of DCPs. But there are still significant delays in obtaining a date for submitting a DCP application and for a full assessment of applications by some concerned member states. There are also only a limited number of countries that act as reference member states, Mr Perry reminded delegates.

The generics industry is very active in using the mutual recognition and decentralised procedures

Another issue for the generics industry is the use of confidential data by the innovative industry as a tool for anticompetitive practices – information that might not be commercially sensitive for an originator company could be highly sensitive for a generic producer. It is also very keen to see a new, revised bioequivalence guideline¹, based on a harmonised decision-making process and well-founded scientific justifications, by autumn 2009.

Jytte Lyngvig, chair of the EU Heads of Medicines Agencies (HMA) management group, discussed two main priorities for the regulatory authorities, namely the availability of medicines and the question of resources. On the availability of medicines, Dr Lyngvig pointed out that many human medicines are not available, particularly in small and medium-sized countries, and that the HMA has published a report² on this issue. The conclusions and recommendations of this report have since been taken into consideration by the commission in its proposals for new legislation (see below).

Where pressure on resources is concerned, Dr Lyngvig said, it was essential that regulators identified what resources they need. Information from the industry on future estimates of applications was also necessary in order to make the best use of the resources through risk-based approaches, work sharing, minimising the unnecessary duplication of work and improving working methods. Another important issue that was noted by various speakers throughout the conference was the need to minimise national requirements. This issue will be monitored by the HMA.

Some speakers commented on the need to minimise national resources

Arielle North, a scientific administrator at the European Medicines Agency, spoke about the agency's successful experience with similar biological medicinal products (17 applications up to December 2008) and the need to continue working with the guidelines and to extend all EMEA assistance in this area, including scientific advice.

Ms North also commented on two years of positive experience with generics in the central authorisation system. But she added that it was necessary to improve co-operation within the network in order to achieve more consistent assessments, and to enhance the quality of applications by using pre-submission meetings. Questions raised during the assessment of a generic medicine are mainly related to the closed part of the active substance master file.

Elisabet Montpart Costa is a PhD student in the department of pharmacy and pharmaceutical technology at the University of Barcelona and has a Masters degree in European procedures for the registration of medicinal products from the Autonomous University of Barcelona. Mrs Montpart also works in the regulatory affairs department of the Spanish pharmaceutical company Kern Pharma. María Pilar Martín Barea is professor of deontology and pharmaceutical legislation at the University of Barcelona's Faculty of Pharmacy and is Mrs Montpart's doctorate director.

Conference Report

EMA priorities include improving its organisational structure and achieving consistency in opinions

The general priorities for the EMA are to: improve its organisational structure in order to deal with an increased workload; carefully monitor the larger number of committees with more interactions; achieve consistency in opinions and transparent evaluations; and work on the impact of health technology bodies and the relationship with other European Union agencies.

Finally, Martin Terberger, head of the pharmaceutical unit at the commission's Directorate General for Enterprise and Industry, commented on the new legislative initiatives from the EU – the so-called "Pharmaceutical Package". Mr Terberger highlighted legislative proposals on:

- improving pharmacovigilance, with measures to support the strategy in order to better protect public health by strengthening and rationalising the system in the EU;
- allowing industry to provide information to patients and attempting to harmonise the current framework; and
- preventing the entry of counterfeit medicines into the legal supply chain.

The EMA was involved in the development of the package and in general says it supports all the new proposals.

Achieving an efficient regulatory system in Europe

Over the past few years, the national drug regulatory agencies have taken on a host of new activities as a result of new regulations. The significant increase in the number of submissions via the centralised procedure, the success of the decentralised procedure and ongoing activity in the national procedures are putting pressure on the resources of many agencies. Most of them are trying to deal with the situation by reorganising their structures, revising their working methods or prioritising on the basis of public health risk. However, national efforts alone are not enough and a co-ordinated response from Europe is required.

During 2008, different strategic discussions on how to use existing resources in the most efficient way took place at the HMA level. Jean Marimbert, the director general of AFSSAPS, the French agency for the safety of health products, presented the outcome of these discussions as follows:

Regulatory agencies are concerned about resources and increasing workloads

- there is a common concern among all regulatory agencies about the issue of resources, together with an increase in the workload in most regulatory areas;
- it is necessary to ensure at an early stage the availability of adequate resources or to make additional available resources at national level when a new regulation that will produce a significant increase in the workload comes into force;
- there is a need to make more efficient use of scarce resources by avoiding duplication of assessment within the network and focusing on areas of most added value;
- specifically in the area of the decentralised and mutual recognition procedures, it is important to avoid duplication of assessment among the member states, harmonise some operation tools like a booking system and implement innovative methods to save time and make procedures more fluid; and
- the industry's contribution is essential in order to analyse trends in the numbers of applications and to promote responsible behaviour so as to facilitate a smooth evaluation process, for example, by preventing last-minute cancellations and the submission of poor-quality dossiers.

In conclusion, Mr Marimbert said that 2008 had brought a lot of new ideas for addressing the issue of resources, but that, while significant efforts had already been made, the magnitude of the issue meant it was necessary to be very innovative in combining several types of approaches to devise a lasting and adequate response.

Companies should submit regular submission forecasts to regulatory agencies

Georg Stark of the German company Alfred Tiefenbacher ended the session by explaining the contribution of the generic medicines industry to optimising agency resources. The industry should improve the quality of its dossiers and include sufficient information on, for example, different active pharmaceutical ingredients or final formulations before submission in order to minimise the need for future variations. Dr Stark said it was important that companies provided regulators with regular submission forecasts and informed them about any changes in submission plans. As for the decentralised and mutual recognition procedures, outsourcing certain assessment activities and using expert networks among the agencies in a more flexible way could improve the use of resources. Furthermore, all competent authorities should act as reference member states, and concerned member states should avoid double assessments. Finally, the significant delay in securing a date for starting a decentralised procedure was again cited (some authorities are allocating slots for 2011 and beyond and some are not accepting applications at all). The industry suggests a procedure for booking slots as follows:

Conference Report

- slot allocations should be made no more than six months before development of the formulation has been finalised;
- certain development information should be submitted to show the product is at an advanced stage and that a submission is therefore likely;
- there should be a central database at the HMA Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) to eliminate double bookings; and
- central allocation of slots would make the process smoother and more transparent.

Slots should be allocated no more than six months before the formulation's development is finalised

Improvements to the variations system

On 18 December 2008, the new Commission regulation³ on variations to marketing authorisations was published, and will apply from 1 January 2010. This new regulation is expected to be simpler, clearer and more flexible, while guaranteeing the same level of public and animal health protection, and will bring improvements for both regulatory authorities and the industry.

Hilde Boone from the EMEA and Sandra Kruger from the Dutch Medicines Evaluation Board explained the new variations system from the regulators' viewpoint, while Beata Stepniewska gave the EGA position on the issue.

The new regulation classifies variations in different categories, depending on the level of risk to public or animal health and the impact on the quality, safety and efficacy of the medicinal product concerned. In order to further reduce the overall number of variations procedures and to enable regulatory authorities to focus on those variations that have a real impact on quality, safety or efficacy, an annual reporting system is introduced for certain minor variations (Type IA, known as a "do and tell" variation). Such variations should not require any prior approval and should be notified within 12 months following implementation. This approach will allow industry to implement minor changes when needed, without awaiting regulatory approval, and permit the authorities to use resources more efficiently.

Type IA variations do not require prior approval and should be notified within 12 months

Other types of variations whose immediate reporting is necessary for the continuous supervision of the product concerned – Type II variations, extensions and Type IB variations – are not subject to the annual reporting system. Type II variations and extensions are defined in an annex to the regulation. Type II variations can be implemented 30 days after a positive decision from the reference member state (so the marketing authorisation holder does not need to have the marketing authorisation updated in each member state to implement the variation) or after a marketing authorisation update in the centralised procedure.

Type IB are minor variations that are neither Type IA, Type II nor extensions, so they are unlisted variations. However, there is the option for the marketing authorisation holder to submit them as a Type II variation and for the authorities to require them as a Type II variation. These variations can be implemented after reference member state/EMEA review or after 30 days if no feedback has been received.

It is important to remark on Article 5 of the new regulation. According to this article, before the submission or examination of an unclassified variation, a company or a competent member state authority may request the co-ordination group or, in the case of a variation to the terms of a centralised marketing authorisation, the agency to provide a recommendation on the classification of the variation.

In general, each variation requires a separate submission. In certain cases the regulation allows the grouping of variations in one application in order to facilitate their review and reduce the administrative burden. The grouping of variations is an efficient way to communicate all changes and update the documentation at the same time.

Moreover, in order to avoid duplication of work in evaluating variations to the terms of several marketing authorisations, a worksharing procedure is established under which one authority, chosen amongst the regulatory bodies of the member states and the agency, can examine the variation on behalf of the other concerned authorities. The worksharing procedure allows the submission and review of the same variation(s) for multiple products as part of one application.

The worksharing procedure will allow one authority to examine a variation on other regulators' behalf

New commission guidelines on the details of the various categories of variations and the documentation to be submitted are expected to be issued between June and September 2009 and the format and structure will be the same as those of the current guideline. The EGA has already proposed several changes to the current classification of variations (revised conditions, new categories etc).

Moreover, Mrs Kruger said the EMEA and member states' dedicated working groups should prepare for implementation and give guidance to marketing authorisation holders, eg CMD documents and national competent authority documents. All these guidelines will help to ensure successful implementation.

Finally, Mrs Stepniewska remarked that while the EGA strongly supports the regulation as a significant step towards improving the current system, some points are unclear, such as the

Conference Report

predictability of the system, harmonised requirements and assessment, and the implementation of changes at the same time in all member states. She believes that discussion on the revision of this guideline must start very soon because of its complexity.

Anti-competitive practices as a part of the generic approval process

The conference looked at the implications for generics of the commission's sector inquiry into competition

The conference also looked at the implications for generics of the European Commission's sector inquiry into competition in the pharmaceutical market. This inquiry was launched in January 2008 because information relating to innovative and generic medicines suggested that competition might be restricted or distorted. The preliminary report on the inquiry, which was presented in November 2008⁴, confirmed the decline in the number of new chemical entities reaching the market and delays in generic market entry, and highlighted some of the possible causes.

Benjamin Van Zeveren of the commission's competition directorate-general and Stephen Kon from law firm SJ Berwin explained the main conclusions of the report, which said among other things that originator companies have designed and implemented strategies (a "toolbox" of instruments) to delay or block the entry of generic medicines. These strategies include so-called "patent clusters", patent litigation, settlement agreements with generic companies that may delay generic entry, and interventions by originator companies in national regulatory procedures for generic medicines. Mr Kon looked at the legal implications of the report's conclusions, and noted that it might be difficult to establish infringement of the EU competition rules by companies using these strategies. The final report on the sector inquiry is expected in the spring.

Electronic submissions

The conference then turned to the question of electronic submissions. January 2010 is the deadline for the EU to have the infrastructure and processes in place to handle the electronic common technical document (eCTD).

Remco Munnick, regulatory affairs information manager at Sandoz, focused on the industry's experience in implementing the eCTD, while Miguel Bley from AFSSAPS and Ana Zanoletty Perez from the EMEA illustrated the authority experience.

Companies noted discrepancies between national and EU guidelines on eCTD implementation

Mr Munnick showed the results of an industry survey conducted at the end of 2008 on eCTD implementation in the EU with the participation of 88 companies. Companies intend to implement the electronic dossier before the end of 2009, but there is a preference for other formats, for example non-eCTD electronic submissions (NEES), before implementing the eCTD. The successful implementation of the NEES is due to the fact that it is easy to create and requires tools that are easily accessible. Companies outlined discrepancies between the national and the EU guidelines and disharmony between the agencies on implementation, so they consider it essential to have a clear roadmap for eCTD implementation in Europe as well as guidance on how to submit documentation for certain specific procedures like renewals or variation.

Mr Bley, who chairs the Telematics Implementation Group for electronic submissions (TIGes), showed the results of a survey carried among 31 regulatory authorities and the EMEA on the readiness and statistics of the implementation of both NEES and eCTD in all procedures. The report compares two periods, 2007 Q3-Q4 versus 2008 Q1-Q2:

eCTD applications increased by 50% between 2007 Q3-Q4 and 2008 Q1-Q2

- the number of regulatory authorities prepared for implementation almost doubled (41% over the period. As many as 69% of regulatory agencies expect to be ready by the end of 2009, while 28% do not know when they will be ready;
- 53% of the regulatory agencies have the processes in place for paperless operation; 72% already have national guidance and/or support EU guidance for paperless operation, while 28% do not know when guidance will be available;
- 38% of all applications in the EU are submitted in electronic format with or without paper copies;
- only 1% of all applications are submitted in eCTD format: 34% in the centralised procedure, 9% in the decentralised procedure, 2% in the mutual recognition procedure and 1% in national procedures; and
- there was a 50% increase in eCTD applications in the period covered.

Mrs Zanoletty looked at the latest developments in eCTD submissions from the viewpoint of the EMEA. The European Review System for eCTDs (EURS) is used by the agency as the sole tool for the handling and review of all eCTD submissions as well as non-eCTD submissions still received by the agency. From 1 January 2009, the agency strongly recommends electronic-only submissions, either in eCTD or non-eCTD format, for all applications (new and existing) and all submission types, and the use of paper is an exception to the general e-format recommended for

Conference Report

any application. Guidance for the NEES format was published in December 2008 and must be followed for all centralised procedure submissions where eCTD is not used.

Although the number of eCTDs is increasing exponentially (807 eCTD submissions received since 1 July 2008), there is still much work to be done on the development of lifecycle management requirements. From 1 January 2010, the agency will mandate the use of the eCTD format for all electronic-only submissions for all applications and all submission types. As a recommendation for the industry, Mrs Zanoletty said that applicants are encouraged to contact the EMEA to discuss business and technical issues with the eCTD, limit submissions to one per CD/DVD, clearly labelled, and use DVDs rather than multiple CDs.

From January 2010 the EMEA will accept electronic submissions in eCTD format only

Keeping generic medicines labelling up to date

Reference products change their patient information leaflet (PIL) and the summary of product characteristics (SmPC) as a result of referral procedures, worksharing paediatric data, paediatric investigation plans (PIPs), worksharing PSURs, decisions from the Pharmacovigilance Working Party, post-approval commitments or obligations following a renewal. The objective of the generics industry is to have up-to-date safety and efficacy information for all patient groups with as few differences as possible between the information on reference and generic medicinal products. However, this is difficult to manage.

Caroline Kleinjan of Sandoz gave the current experience from the industry on how to keep generic PILs and SmPCs up to date, while CMDh chair and Dutch Medicines Evaluation Board member Truus Janse-de Hoog gave key advice from the regulatory authority viewpoint.

The generics industry would like to simplify the way in which it makes changes when the PIL and SmPC of the reference product are amended. The new variations regulation could contribute to this simplification, and is expected to reduce the considerable workload and costs for both companies and agencies, for example by combining changes as requested via worksharing.

The variations regulation could help simplify changes to PILs and SmPCs

But other issues remain unresolved, such as national translations of the final texts. The authorities recommend the use of the translations that are made available on national websites, while the industry would like the regulatory authority to provide translations in all languages for both the SmPC and the PIL. Other suggestions made during the session included the possibility of implementing immediately any changes resulting from a renewal, and having the authorities advise marketing authorisation holders of requirements and timings in a more co-ordinated manner.

At the end of the conference, delegates addressed various questions to the European regulatory delegates. One major concern was differences among the various authorities in applying the sunset clause, which lays down time limits for the marketing of new drugs following marketing authorisation. For example, Finland does not allow companies to claim exemption from the sunset clause by saying that it does not apply in a country that is the reference member state in a decentralised or mutual recognition procedure. Other agencies are more flexible in its application.

There were concerns about differences between member states in applying the sunset clause

It was also interesting to hear about companies' different experiences with the various authorities in the decentralised and mutual recognition procedures. These experiences, which included delays in the validation phase, failure to meet deadlines and unusual national requirements, show that the procedures need a few more years to reach maturity.

References

1. Guideline on the investigation of bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, 24 July 2008, www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf
2. HMA, Availability of Human Medicinal Products, 2007, www.hma.eu/uploads/media/Availability_medicines_HMAMG_TF_Report.pdf
3. Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008, *OJ*, 12 December 2008, L334, 7-24, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:334:0007:0024:en:PDF>
4. European Commission, Pharmaceuticals Sector Inquiry preliminary report, 28 November 2008, <http://ec.europa.eu/comm/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/index.html>

	<p>CLINICA the heart-beat of the Medical Technology industry</p> <p>For over 25 years Clinica has been essential reading for thousands of decision makers in the industry. Don't get left behind – subscribe today!</p>	<p>Subscribe today by calling: +44 (0) 20 7017 5540 Alternatively why not request a free trial or sample copy? Call +44 (0) 20 7017 5540 for details email clinica.enquiry@informa.com</p> <p>Ref: JCL0882A</p>
		
<p>Visit us at www.clinica.co.uk</p>		

Estudio comparado (Europa versus Estados Unidos) sobre el concepto de medicamento genérico

Ars Pharmaceutica 2014, 55 (2): 11-17 **Montpart Costa E, Martín Barea MP**



Especiales

- » Estudio bibliométrico de la producción científica publicada por la Revista Ars Pharmaceutica en el periodo 2001 a 2013.
Javier Sanz-Valero J, Tomás-Gorriç V, Morales Suárez-Varela MM.

Revisiones

- » **Estudio comparado (Europa versus Estados Unidos) sobre el concepto de medicamento genérico**
Montpart Costa E, Martín Barea MP.

Originales

- » Validación de un método cromatográfico aplicable al control de calidad y estudio de estabilidad del pool de aceite hígado de tiburón microencapsulado
García Caridad M, Fernández M, Castiñeira M, Martínez V, López Orestes D, Nogueira A.
- » Design, Development and In vitro Characterization of Pioglitazone Loaded Mucoadhesive Buccal Devices
Malik RK, Malik P, Gulati N, Nagaich U.
- » Perfil de consumo de anticonceptivos orales en la ciudad de Córdoba, Argentina.
Real JP, De Santis M, Correa Salde V, Arce J, Paraje G, Palma SD.

Nota metodológica

- » Validez de los cuestionarios utilizados en ciencias de la salud.
García-Corpas JP, Pareja-Martínez E, Esquivel-Prados E.

Cartas al director

- » Pirfenidona, el último aliento (FPI)
Tinoco Aragón JM.

Estudio comparado (Europa *versus* Estados Unidos) sobre el concepto de medicamento genérico

Elisabet Montpart Costa, María Pilar Martín Barea.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.

Review Revisión

Correspondence/Correspondencia:
Elisabet Montpart Costa
Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia,
Joan XXIII, 27-31 - 08028 Barcelona
Tel: +34 680115322
mail: emontpart@gmail.com

Competing interest / Conflicto de interés:
Authors declared that there was no conflict of interest associated with this research work.

Fundings / Financiación:
The authors declare that they haven't received funding.

Received: 03.01.2014
Accepted: 14.02.2014

RESUMEN

Objetivo: Determinar las similitudes y las diferencias del concepto científico de medicamento genérico en Europa y en Estados Unidos a partir de un estudio comparado de la legislación vigente en ambas regiones.

Material y Método: Análisis de la legislación vigente en Europa y en Estados Unidos relativa al concepto de medicamento genérico, analizando detalladamente cada aspecto de la definición del mismo, composición (principio activo y excipientes), forma farmacéutica, características de calidad, bioequivalencia y concepto de medicamento de referencia. Estudio comparado de los resultados para concluir similitudes y diferencias en el ámbito conceptual.

Resultados: Se observan similitudes y diferencias en cuanto al concepto científico de medicamento genérico en Europa y en Estados Unidos. En concreto, se observan diferencias al concepto de "mismo principio activo", "misma forma farmacéutica", al uso de excipientes con respecto al medicamento de referencia y a la elección del propio medicamento de referencia. También se observan diferencias en cuanto a cómo demostrar bioequivalencia con respecto al medicamento de referencia.

Se observan similitudes en cuanto al concepto de "misma dosis", características de calidad, etiquetado e indicaciones con respecto al medicamento de referencia.

Conclusiones: Estas diferencias van a tener un impacto en el desarrollo, registro y comercialización del medicamento genérico que desee comercializar una compañía farmacéutica de forma global en estas regiones.

PALABRAS CLAVE: Legislación farmacéutica, Medicamentos, Medicamento genérico.

ABSTRACT

Aim: The objective is to determine the similarities and differences between Europe and the United States on the scientific concept of generic medicine. The study is based on a comparative study of the current legislation in both regions.

Materials and Methods: Analysis of the current legislation in Europe and the United States in reference to the concept of generic medicine, analyzing each aspect of the definition in detail: composition (active substance and excipients), pharmaceutical form, quality characteristics, bioequivalence and the concept of reference medicinal product. Comparative study of the results obtained to conclude similarities and differences on the conceptual scope.

Results: Similarities and differences are observed on the scientific concept of generic medicine between Europe and the United States. In particular, differences on the concept "same active substance" and "same pharmaceutical form", the use of excipients *versus* the reference medicinal product and the election of the reference medicinal product are observed. Moreover, differences on how to demonstrate bioequivalence with the reference medicinal product are also observed.

Similarities on the concept of "same strength", quality characteristics, labelling and indications *versus* the reference medicinal product are observed.

Conclusions: These differences will have an impact on the development, registration and marketing of a generic medicine by a company which decides to market a generic medicine globally in these regions.

KEY WORDS: Drugs, Generics, Pharmaceutical legislation, Pharmaceutical Products.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos genéricos tienen un papel importante en el mercado farmacéutico de Europa y Estados Unidos. Dada su relevancia económica y fruto de su constante crecimiento en ambas regiones, resulta de interés para la industria farmacéutica en proceso de internacionalización conocer las similitudes y diferencias en cuanto a la legislación aplicable, concretamente en lo referente a su concepto científico, entendiendo que estas diferencias van a tener un impacto en el desarrollo, registro y comercialización del medicamento genérico que desee comercializar una compañía farmacéutica de forma global en estas regiones.

El objetivo fue determinar las similitudes y las diferencias del concepto científico de medicamento genérico en Europa y en Estados Unidos a partir de un estudio comparado de la legislación vigente en ambas regiones.

MÉTODOS

Estudio de la legislación vigente en Europa y en Estados Unidos relativa al concepto de medicamento genérico, analizando detalladamente cada aspecto de la definición del mismo, composición (principio activo y excipientes), forma farmacéutica, características de calidad, bioequivalencia y concepto de medicamento de referencia. Estudio comparado de los resultados para concluir similitudes y diferencias en el ámbito conceptual.

RESULTADOS

La Directiva 2004/27/CE¹ (art. 1.8) es el referente del ordenamiento jurídico en Europa en relación a la definición de medicamento genérico. En concreto, la mencionada directiva modifica el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE² en donde se define el medicamento genérico como *“todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa se considerarán una misma sustancia activa, 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 presentes en una sustancia activa autorizada. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar dispensado de los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas”*.

As Pharm. 2014; 55(2):11-17.

En Estados Unidos, la sección 314.92 (a)(1) del Code of Federal Regulations (CFR) es el referente del ordenamiento jurídico de la definición de medicamento genérico. En concreto, establece las condiciones a cumplir para que un medicamento pueda ser un medicamento genérico como *“Drug products that are the same as a listed drug. A “listed drug” is defined in § 314.3. For determining the suitability of an abbreviated new drug application, the term “same as” means identical in active ingredient(s), dosage form, strength, route of administration, and conditions of use, except that conditions of use for which approval cannot be granted because of exclusivity or an existing patent may be omitted.*

A partir de estas definiciones, se procede al estudio detallado de los diferentes aspectos incluidos en ambas definiciones:

1. Composición del medicamento

1.1. Principio activo

Los medicamentos genéricos tanto en Europa como en Estados Unidos deben tener el mismo principio activo y en la misma dosis que el medicamento de referencia. En primer lugar hay que analizar el concepto de *“mismo principio activo”*.

En Europa, la definición de medicamento genérico específica que no se considera un nuevo principio activo ninguna nueva forma de sal, éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa, siempre que no existan diferencias significativas en términos de seguridad y eficacia, y para esta demostración se deben consultar fuentes bibliográficas o bien si es necesario, realizar estudios experimentales, y se debe proporcionar esta información adicional junto a la solicitud para obtener la autorización de comercialización del medicamento genérico en Europa. Si los resultados de los estudios concluyen que existen diferencias significativas en relación a la seguridad y eficacia de ambas naturalezas en el principio activo del medicamento genérico y el medicamento innovador de referencia, entonces se considerará como un principio activo diferente y no sería considerado un medicamento genérico.

En Estados Unidos, las distintas formas con las que se puede presentar un principio activo no se consideran el *“mismo principio activo”*. Sólo los principios activos idénticos (misma sal/éster de una misma molécula) pueden ser un medicamento genérico intercambiable con su medicamento innovador de referencia, y por tanto, las diferencias en la forma en que se presenta un principio activo, aunque se encuentre en la misma dosis, son considerados alternativas farmacéuticas y no equivalentes farmacéuticos, en cuyo

13

Montpart Costa E, Martín Barea MP.

caso, no podrían ser equivalentes terapéuticos y por tanto intercambiarse con el medicamento de referencia.

1.2. Excipientes

En Europa no hay restricciones en cuanto al uso de cualquier excipiente, siempre que no afecte a la seguridad y eficacia del medicamento genérico con respecto al medicamento innovador de referencia.

En Estados Unidos, la legislación establece unas restricciones en cuanto al uso de excipientes en algunas formas de administración: la sección 314.94 (9)(ii) del CFR dispone que *“Unless otherwise stated in paragraphs (a)(9)(iii) through (a)(9)(v) of this section, an applicant shall identify and characterize the inactive ingredients in the proposed drug product and provide information demonstrating that such inactive ingredients do not affect the safety or efficacy of the proposed drug product.* Esto significa que el medicamento genérico puede contener cualquier excipiente que no afecte a la seguridad y eficacia del medicamento, pero con las excepciones citadas en (a)(9)(iii) hasta (a)(9)(v) para las siguientes vías de administración: parenteral, oftálmico u ótico y tópico. En concreto, para los medicamentos de uso parenteral y medicamentos de uso oftálmico u ótico, la normativa recomienda que se utilicen los mismos excipientes y en la misma cantidad que el medicamento de referencia, pero permite algunas diferencias en algunos excipientes que desempeñan una función determinada en la formulación, siempre que se demuestre que estas diferencias no afectan a la seguridad y clínica del medicamento:

- Medicamentos genéricos para uso parenteral: pueden contener diferentes conservantes, reguladores del pH y/o antioxidantes
- Medicamentos genéricos para uso oftálmico u ótico: pueden contener diferentes conservantes, diferentes reguladores del pH, diferentes sustancias reguladoras de la tonicidad y/o diferentes agentes espesantes

Para los medicamentos de uso tópico, la normativa americana también recomienda que se utilicen los mismos excipientes y en la misma cantidad que el medicamento de referencia, pero permite diferencias en cualquiera de los excipientes siempre que se demuestre que estas diferencias no afectan a la seguridad y clínica del medicamento. Además las solicitudes de medicamentos genéricos deben identificar y caracterizar los excipientes en el medicamento y proporcionar información que demuestre que los excipientes utilizados no afectan a la seguridad y eficacia del medicamento propuesto. En este sentido, cabe destacar la base de datos publicada en la página web de la Food and Drug Administration (FDA) - *“Inactive Ingredient*

Database” - ³ que facilita el desarrollo de medicamentos genéricos ya que permite conocer los excipientes que ya han sido utilizados en medicamentos autorizados por vía de administración, y la cantidad máxima que es segura.

2. Forma farmacéutica

En Europa, la definición de medicamento genérico cita que las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

En Estados Unidos, la forma farmacéutica del medicamento genérico debe ser la misma que la del medicamento de referencias. Sólo los medicamentos que presentan la misma forma farmacéutica pueden ser un medicamento genérico intercambiable con su medicamento de referencia. Diferencia entre formas farmacéuticas para un mismo principio activo, aún presentando la misma dosis, son considerados alternativas farmacéuticas y no equivalentes farmacéuticos, en cuyo caso, no podrían ser equivalentes terapéuticos y por tanto intercambiarse con el medicamento de referencia.

3. Características del calidad del medicamento

En Estados Unidos, el Orange Book⁴, detalla que diferencias en la forma del medicamento, ranura del medicamento, mecanismos de liberación del medicamento, acondicionado, excipientes (referidos a color, sabor, conservantes), fecha de caducidad, condiciones de almacenamiento, mínimos aspectos del etiquetado con respecto al medicamento de referencia, son características que no afectan a la equivalencia terapéutica entre ambas formulaciones. De igual forma, en Europa, según la definición de medicamento genérico anteriormente citada, por omisión, estas características tampoco limitan el que un medicamento sea genérico de un medicamento de referencia.

4. Bioequivalencia

En Europa, el medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de estudios adecuados de biodisponibilidad. Según el Artículo 10.3 de la Directiva 2001/83, *“En los casos en que el medicamento no esté incluido en la definición de medicamento genérico de la letra b) del apartado 2 o cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o (...) deberán facilitarse los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados.”* Esto significa que en el caso en que la bioequivalencia no pueda demostrarse a través de estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad, el medicamento se debe registrar como medicamento híbrido (artículo 10.3) y por tanto no va a ser un medicamento genérico entendiéndose biodisponibilidad como *“Bioavailability is*

*understood to be the extent and the rate at which a substance or its active moiety is delivered from a pharmaceutical form and becomes available in the general circulation*⁵. Este supuesto suele darse en medicamentos de acción local o inhaladores.

En Estados Unidos, la sección 314.94 (7) establece *"Bioequivalence. (i) Information that shows that the drug product is bioequivalent to the reference listed drug upon which the applicant relies (...)*. El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de estudio farmacocinéticos de biodisponibilidad, o bien si estos no son factibles, puede utilizar otros estudios que permitan demostrar bioequivalencia (estudios farmacodinámicos, los estudios clínicos comparativos y los estudios *in-vitro*), sin que ello suponga que estén fuera de normativa jurídica de los medicamentos genéricos.

Otro aspecto a destacar en materia de los estudios de bioequivalencia es su realización frente a un medicamento de referencia.

En Estado Unidos, el medicamento genérico debe ser bioequivalente con un medicamento identificado por la FDA como el estándar para llevar a cabo los estudios de bioequivalencia (denominado "Reference Listed Drug - RLD"): **medicamento de referencia de la lista**. Es decir, en Estados Unidos disponen de un listado oficial (*"Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations"* o *Orange book*) donde tienen identificado el medicamento en el que deben basar su solicitud. El **Orange Book** incluye además una **evaluación de equivalencia terapéutica de todos los medicamentos** incluidos en esta base de datos siendo así un sistema que permite la asignación de un único medicamento de referencia como estándar para realizar la bioequivalencia para todos los medicamentos genéricos, y permite conocer la base de dicha evaluación, es decir, el método utilizado para demostrar bioequivalencia para cada medicamento incluido en el momento de su autorización en dicha base de datos. La evaluación de las equivalencias terapéuticas en el Orange Book, se realiza a través de un **sistema de codificación** de dos letras: los medicamentos asignados con la letra A corresponde a todos los medicamentos que son terapéuticamente equivalentes y dentro de este grupo, la segunda letra aporta información sobre la base de esta evaluación. Los medicamentos asignados con la letra B son los medicamentos que no se consideran terapéuticamente equivalentes.

Otro aspecto muy destacable de Estados Unidos, es la publicación de la Base de datos *"Bioequivalence Recommendations for Specific Products"*⁶ a través de la cual la información acerca de los estudios de bioequivalencia que serán necesarios para la solicitud de un medicamento

genérico es pública.

En Europa, la normativa tan sólo define el medicamento genérico como un medicamento autorizado en base a un expediente de registro completo, pero no existe una base de datos unificada que identifique los medicamentos que las agencias reguladoras consideran como medicamento de referencia ni identifique si la base legal de los medicamentos es la de expediente completo.

Además, cabe destacar que tanto en Europa como en Estados Unidos es posible presentar una solicitud para la autorización de un medicamento genérico en base a un medicamento de referencia que no se encuentre en aquel momento comercializado.

5. Etiquetado

La normativa de Estados Unidos establece en la sección 314.94 (8) (iii) la obligación de aportar la siguiente declaración en el expediente de registro *"A statement that the applicant's proposed labeling including, if applicable, any Medication Guide required under part 208 of this chapter is the same as the labeling of the reference listed drug except for differences annotated and explained under paragraph (a)(8)(iv) of this section*. Es decir, el medicamento genérico debe tener el mismo etiquetado que el medicamento de referencia con las siguientes excepciones permitidas: fecha de caducidad, formulación, declaración del fabricante del medicamento, omisión de una indicación pediátrica u otros aspectos del etiquetado protegidos por patente o bien modificaciones relacionadas con el cumplimiento de alguna guía vigente de etiquetado.

Cabe destacar que se debe presentar en el expediente de registro una comparativa entre el etiquetado del medicamento genérico y el etiquetado del medicamento innovador de referencia.

En la normativa europea, no encontramos ninguna referencia a como debe ser el etiquetado de los medicamentos genéricos en relación al medicamento innovador de referencia.

6. Indicaciones

La normativa de Estados Unidos establece en la misma definición de medicamento genérico que las indicaciones deben ser iguales a las del medicamento de referencia, con excepción de aquellas que están protegidas por patente. En el mismo sentido, en la normativa de Europa, de acuerdo al artículo 11 de la Directiva 2001/83 modificada, se establece que *"para autorizaciones conforme al artículo 10, no es necesario que se incluyan aquellas partes del resumen de las características del medicamento de referencia que se refieren a indicaciones o*

Tabla 1. Similitudes y diferencia (Europa versus Estados Unidos) en el concepto de medicamento genérico.

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
COMPOSICIÓN	Mismo principio activo y misma dosis que el medicamento de referencia	
PRINCIPIO ACTIVO	Diferentes sales se consideran el mismo principio activo	Sólo la misma sal se considera el mismo principio activo
FORMA FARMACÉUTICA	Misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia excepto las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que se considerarán una misma forma farmacéutica	Misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia
EXCIPIENTES	Sin restricciones	Restricciones en uso parenteral, oftálmico y ótico
OTRAS CARACTERÍSTICAS	Pueden ser diferentes al medicamento de referencia (forma, ranuras, color, sabor, caducidad, almacenamiento)	
BIOEQUIVALENCIA	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad (en algunos casos no son necesarios y podrán sustituirse por estudios in vitro subrogados, si se cumplen ciertos requisitos)	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad u otros estudios aceptados (estudios farmacodinámicos, estudios clínicos comparativos y los estudios in-vitro)
	El medicamento de referencia es identificado por la compañía farmacéutica	El medicamento de referencia está identificado en el Orange Book donde hay además una lista de equivalencias terapéuticas
ETIQUETADO	No legislado	Mismo etiquetado que el medicamento de referencia con algunas excepciones permitidas (fecha de caducidad, formulación, declaración del fabricante del medicamento, omisión de una indicación pediátrica, etc)
INDICACIONES	Las indicaciones deben ser iguales a las del medicamento de referencia, con excepción de aquellas que están protegidas por patente.	

formas de dosificación que estuvieran todavía cubiertas por el derecho sobre patentes en el momento en que el medicamento genérico fue comercializado.

DISCUSION

Tanto en Europa como en Estados Unidos, los medicamentos genéricos deben tener el mismo principio activo y en la misma dosis que el medicamento de referencia, aunque en términos de "mismo principio activo", se observan diferencia entre ambas regiones. A diferencia de Europa, en Estados Unidos, las distintas formas con las que se puede presentar un principio activo no se consideran como el "mismo principio activo" y sólo los principios activos idénticos (misma sal/éster de una misma molécula) pueden ser un medicamento genérico intercambiable con

su medicamento de referencia.

En Europa no hay restricciones en cuanto al uso de cualquier excipiente, siempre que no afecte a la seguridad y eficacia del medicamento. En Estados Unidos, hay restricciones en cuanto al uso de excipientes en algunas formas de administración (medicamentos para uso parenteral, medicamentos para uso oftálmico u ótico y medicamentos para uso tópico). En materia de excipientes, cabe destacar la existencia en Estados Unidos de una base de datos ("*Inactive Ingredient Database*") que permite que el desarrollo de medicamentos genéricos se ajuste a las cantidades definidas en la misma, y evita que se tengan que presentar en la solicitud estudios exhaustivos para demostrar la seguridad de los excipientes utilizados. En Europa, no existe una base de datos agrupada de estas

características.

En referencia a la **forma farmacéutica** se observan diferencias entre Europa y Estados Unidos. En Estados Unidos, la forma farmacéutica del medicamento genérico debe ser la misma que la del medicamento de referencia mientras que en Europa hay excepciones y se permiten algunas diferencias (para formas farmacéuticas orales y de liberación inmediata, y que cumplan los criterios de bioequivalencia) entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia.

Tanto en Europa como en Estados Unidos, la **forma del medicamento, ranura del medicamento, mecanismos de liberación del medicamento, acondicionado, excipientes** (referidos a color, sabor, conservantes), **fecha de caducidad, condiciones de almacenamiento, mínimos aspectos del etiquetado** son aspectos del medicamento que no se consideran que afecten a la equivalencia terapéutica entre formulaciones.

En ambas regiones, la realización de **estudios de bioequivalencia** con el medicamento innovador de referencia es la base clínica de demostración de eficacia de los medicamentos genéricos pero en Estados Unidos, el medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de estudio de biodisponibilidad, o bien si estos no son factibles, puede utilizar otros estudios que permitan demostrar bioequivalencia (estudios farmacodinámicos, los estudios clínicos comparativos y los estudios *in-vitro*) mientras que en Europa, en el caso en que la bioequivalencia no pueda demostrarse a través de estudios de biodisponibilidad, el medicamento se debe registrar como medicamento híbrido, y por tanto no va a ser intercambiable con el medicamento de referencia. Otra diferencia muy sustancial entre ambas regiones es que en Estado Unidos, el medicamento genérico debe ser bioequivalente con un medicamento identificado por la FDA en el Orange Book, como el estándar para llevar a cabo los estudios de bioequivalencia ("Reference Listed Drug - RLD"). Además, el Orange Book incluye la clasificación de equivalencia terapéutica. De esta forma, la FDA asegura evitar posibles variaciones significativas entre los medicamentos genéricos que circulan en el mercado ya que para todos ellos el medicamento de referencia es el mismo.

Otro aspecto muy destacable de Estados Unidos, es la publicación de la Base de datos "**Bioequivalence Recommendations for Specific Products**". Ello conlleva una optimización del sistema de evaluación de las solicitudes y se evita que la información esté solo a disposición del solicitante que realiza una consulta a la FDA.

En referencia al **etiquetado**, la normativa de Estados Unidos destaca que debe ser igual al medicamento de referencia, e indica las únicas diferencias permitidas mientras que en Europa, no encontramos ninguna referencia.

Tanto en Europa como en Estados Unidos, las **indicaciones** deben ser iguales a las del medicamento de referencia, con excepción de aquellas que están protegidas por patente.

CONCLUSIONES

Se observan similitudes en cuanto al concepto de composición de un medicamento genérico (mismo principio activo y misma dosis que el medicamento de referencia), otras características (la forma, ranuras, color, sabor, caducidad, almacenamiento pueden ser diferentes al medicamento de referencia), el etiquetado y las indicaciones (mismo etiquetado que el medicamento de referencia). Pero se observan varias diferencias que van a tener un impacto en el desarrollo, registro y comercialización de un medicamento genérico que desee comercializar una compañía farmacéutica de forma global en estas regiones: concepto de "mismo principio activo", concepto de "misma forma farmacéutica", uso de excipientes y demostración de bioequivalencia con el medicamento de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 (DO L 136, 30.4.2004)
2. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311, 28.11.2001)
3. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products page (Internet). Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/IIG/>
4. Orange Book page (Internet). Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/Cder/ob/default.cfm>
5. Guidance on the investigation of bioequivalence (internet). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
6. Bioequivalence Recommendations for Specific Products page (Internet). Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm075207.htm>

IX. BIBLIOGRAFÍA

VIII

BIBLIOGRAFÍA

-
- 1 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)
<http://www.ich.org/>
 - 2 Las Conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD). Offarm 2003, 22 (8): 118-126 **E. Montpart**, MP. Martin.
 - 3 Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DO 22 de 9.2.1965)
 - 4 Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos (DO L 147 de 9.6.1975)
 - 5 Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos (DO L 147 de 9.6.1975)
 - 6 Directiva 87/22/CEE del Consejo de 22 de diciembre de 1986 por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología (DO L 15 de 17.1.1987)
 - 7 Directiva 91/507/CEE de la Comisión de 19 de julio de 1991 por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos (DO L 270 de 26.9.1991)
 - 8 Directiva 92/27/CEE del Consejo, de 31 de marzo relativa al etiquetado y al prospecto de los medicamentos de uso humano (DO L 113 de 30.4.1992)
 - 9 Directiva 93/39/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993 por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE sobre medicamentos (DO L 214 de 24.8.1993)
 - 10 Directiva 93/41/CEE del Consejo, por la que se deroga la Directiva 87/22/CEE por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología (DO L 214, 24.8.1993).
 - 11 Reglamento (CEE) 2309/93 del Consejo, de 22 de julio, por el que se 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 (DO L 214, 24.8.1993).
 - 12 Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311, 28.11.2001).
 - 13 Código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Offarm 2002, 21 (7): 108-115 **E. Montpart**, MP. Martin.

-
- 14 Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 159, 27.06.2003)
 - 15 La Directiva 2004/27. Revisión legislativa del derecho comunitario. Offarm 2005, 24 (1): 76-82 **E. Montpart**, MP. Martin.
 - 16 El Reglamento 726/2004. Procedimientos comunitarios y Agencia Europea de Medicamentos. Offarm 2005, 24 (10): 113-118 **E. Montpart**, MP. Martin.
 - 17 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 (DO L 136, 30.4.2004)
 - 18 Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 136, 30.04.2004)
 - 19 Reglamento 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 de Medicamentos (DO L 136, 30.04.2004)
 - 20 Cameron McKenna Andersen report, October 2000.
http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2000/nov/reportmk_en.pdf
 - 21 Propuesta de modificación del Código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Offarm 2002, 21 (11): 110-116 **E. Montpart**, MP. Martin.
 - 22 *EU Pharmaceutical Legislation will Allow Generics to Reach the Market Faster*. **E. Montpart**, MP Martin, Regulatory Affairs Journal Pharma, March 2005.
 - 23 Eudralex http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm
 - 24 EudraLex - Volume 1 - Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use.
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm
 - 25 EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical Legislation Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use. Volume 2A - Procedures for marketing authorization.
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm
 - 26 EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical Legislation. Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use. Volume 2B - Presentation and content of the dossier
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm
 - 27 EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical Legislation Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use. Volume 2C - Regulatory Guideline.
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm
 - 28 EudraLex - Volume 3 Scientific guidelines for medicinal products for human use.
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm
 - 29 Características del Common Technical Document. Seguridad y eficacia en el expediente de registro de un medicamento. Offarm 2004, 23 (1): 96-100 **E. Montpart**, MP. Martin.
-

-
- 30 Act of June 25, 1938 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), Public Law 75-717, 52 STAT 1040, which prohibited the movement in interstate commerce of adulterated and misbranded food, drugs, devices, and cosmetics, 06/25/1938.
<http://research.archives.gov/description/299847>
 - 31 Act of October 10, 1962 (Drug Amendments Act of 1962), Public Law 87-781, 76 STAT 780, which amended the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to assure the safety, effectiveness, and reliability of drugs, authorize standardization of drug names, and clarify and strengthen existing inspection authority, 10/10/1962
<http://research.archives.gov/description/299878>
 - 32 Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984. Public Law 98-417, September 24, 1984.
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-98/pdf/STATUTE-98-Pg1585.pdf>
 - 33 Prescription Drug User Fee Act of 1992. Public Law 102-571. October 29, 1992.
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-106/pdf/STATUTE-106-Pg4491.pdf>
 - 34 Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Public Law 105-115, November 21, 1997.
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-105publ115/pdf/PLAW-105publ115.pdf>
 - 35 Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, Public Law 110-85, September 27, 2007.
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>
 - 36 Generic Drug User Fee Amendments of 2012. Public Law 112-144, Title III.
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-112s3187enr/pdf/BILLS-112s3187enr.pdf>
 - 37 Code of Federal Regulations <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/ECFR?page=browse>
 - 38 Guidances (drugs)
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
 - 39 Guidances (Drugs) <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
 - 40 Manual of Policies & Procedures (CDER).
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/>
 - 41 Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
 - 42 Volume 2 The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 2A Procedures for marketing authorization. Chapter 1 marketing authorisation (June 2013).
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2013-06_en.pdf
 - 43 Volume 2 The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 2C Guidelines Medicinal products for human use Safety, environment and information Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use (July 2003)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf
 - 44 Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003008.pdf
 - 45 CMDh Questions & Answers generic applications (CMDh/272/2012, Rev0 October 2012)
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh-272-2012-Rev0-2012_10.pdf
 - 46 Inactive Ingredient Database. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm>
-

-
- 47 Estudio comparado (Europa versus Estados Unidos) sobre el concepto de medicamento genérico
Ars Pharmaceutica 2014, 55 (2): 11-17 **Montpart Costa E**, Martín Barea MP
- 48 CMDh Questions & Answers generic applications (CMDh/272/2012, Rev0) October 2012.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh-272-2012-Rev0-2012_10.pdf
- 49 CMDh working document - information to be submitted by the member state of the European Reference medicinal product (Doc. Ref.: CMDh/088/2006/Rev1) June 2010
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Generics/CMDh-088-2006-Rev1_Clean_2010_07.pdf
- 50 Guidance on elements required to support the significant clinical benefit in comparison with existing therapies of a new therapeutic indication in order to benefit from an extended (11-year) marketing protection period . November 2007.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/guideline_14-11-2007_en.pdf
- 51 Mutual recognition and decentralised procedures finalised in 2006-2010 with new active substances - Doc.Ref.: CMDh/246/2011, Rev0 November 2011)
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Generics/CMDh_246_2011-Rev0-2011_11.pdf
- 52 Tratado de Acceso 2003 de la República Checa, Estonia, Chipre, Letonia, Lituania, Hungría, Malta, Polonia, Eslovenia y República Eslovaca, firmado en Atenas el 16 de Abril de 2003.
http://www.europarl.europa.eu/enlargement_new/treaty/default_en.htm
- 53 Form fda 3542. Patent information submitted upon and after approval of an NDA or supplement for each patent yhat claims a drug substance (active ingredient), drug product (formulation or composition) and/or method of use
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048345.pdf>
- 54 FR Safety and Effectiveness determinations list
<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ApprovedDrugProductswithTherapeuticEquivalenceEvaluationsOrangeBook/ucm119198.htm>
- 55 Las Conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD). Offarm 2003. Volumen 22 Num. 8:118–26. **Montpart E**, Martin MP.
- 56 Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceutical for human M4. January 13, 2004 .
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3__organisation.pdf
- 57 The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Quality – M4Q (R1)/ Quality Overall Summary of Module 2, 12 September 2002.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q__R1_.pdf
- 58 The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Safety – M4S (R2) /Nonclinical overview and nonclinical summaries of Module 2, 20 December 2002
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4__R2__Safety/M4S_R2_.pdf
- 59 The Common Technical Document for the registration of pharmaceutical for human use: Efficacy – M4E (R1)/ Clinical overview and clinical summary of Module 2, 12 September 2002.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4__R1__Efficacy/M4E__R1_.pdf
- 60 M4 Implementation Working Group Questions & Answers (R3), 10 June 2004,
-

-
- http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_QAs.pdf
- 61 M4Q Implementation Working Group Questions & Answers (R1), July 17, 2003.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4_Quality_Questions_Answers_R1.pdf
- 62 M4S Implementation Working Group Questions & Answers (R4), November 11, 2003.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R2_Safety/The_M4_Safety_Questions_Answers_R4_.pdf
- 63 M4E Implementation Working Group Questions & Answers (R4), June 10, 2004.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Efficacy/The_M4_Efficacy_Questions_Answers_R4_.pdf
- 64 Características del Common Technical Document. Offarm 2004. Vol. 23 num. 1: 96–100. **Montpart E, Martin MP.**
- 65 Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el anexo II del 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 (BOE n° 297 de 12/12/2003)
- 66 Questions and answers. The rules governing medicinal products in the European Union Volume 2. Notice to applicants Volume 2B Presentation and content of the dossier Common Technical Document (CTD) 2003 Edition. update Feb 2008
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/ctd-qa-updatev3_2008-02_en.pdf
- 67 Volume 2B The Rules governing Medicinal Products in the European Union. Module 1.2: Administrative information. Application form (May 2013)
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/applicformrevised_rev10_en.pdf
- 68 Harmonisation of SmPCs In accordance with Article 30(2) of Directive 2001/83/EC (Junio 2014).
<http://www.hma.eu/261.html>
- 69 Referrals
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referral_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
- 70 Recommendations on implementation of Article 30 Decisions cf. Directive 2001/83/EC, as amended for Generic/Hybrid/Biosimilar Medicinal Products approved through MRP/DCP. Doc. (CMDh/090/2003). Rev. 5, July 2013.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Generic/CMDh_090_2003_Rev5_2013_07_clean.pdf
- 71 CMDh position paper on processing of generic applications when the generic has more indications or fewer indications than the reference product in the cms. (CMDh/087/2006/Rev 2) July 2014
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Generic/CMDh_087_2006_Rev2_clean_2014_07.pdf
- 72 CMDh Questions & Answers product information / information on medicinal products doc. (CMDh/275/2012, Rev 0) October 2012.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh-275-2012-Rev0-2012_10.pdf
-

-
- 73 Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 1) 01 June 2006
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf
- 74 Reglamento (ce) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004. (DO L 378 de 27.12.2006)
- 75 Appendix IV of the guideline on the investigation on bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Presentation of biopharmaceutical and bioanalytical data in module 2.7.1 EMA/CHMP/600958/2010/Corr.*, November 2011
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500117887.pdf
- 76 Guideline on Formatting, Assembling, and Submitting of New Drug and Antibiotic Applications, February 1987.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071676.pdf>
- 77 Guideline for Industry: Organization of and ANDA, February 1998. *Not available*
- 78 Guidance for Industry: Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format – General Considerations” DRAFT GUIDANCE, August 2001.
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073308.pdf>
- 79 Guidance for Industry ANDA Submissions — Content and Format of Abbreviated New Drug Applications, draft guidance. June 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM400630.pdf>
- 80 ANDA Filing Checklist
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM320405.pdf>
- 81 Form 356h
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM082348.pdf>
- 82 Generic Drug User Fee Cover Sheet and Payment Information
<http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/GenericDrugUserFees/ucm322629.htm>
- 83 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM120957.pdf>. June 2014
- 84 Stability Testing of New Drug Substances and Products” Q1A(R2) (ICH), 6 de febrero de 2003.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf
- 85 Photostability Testing of New Drug Substances and Products” Q1B, 6 noviembre de 1996.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf
- 86 Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products” Q1D, February 2002
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf
- 87 Evaluation of Stability Data” Q1E, de February 2003.
-

-
- http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1E/Step4/Q1E_Guideline.pdf
- 88 Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology" Q2(R1) October 1994.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf
- 89 Impurities in New Drug Substances" Q3A (R2) October 2006.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf
- 90 Impurities in New Drug Products" Q3B(R2), de June 2006.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf
- 91 Impurities: Guideline for Residual Solvents" Q3C(R5), February 2011.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf
- 92 Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial textos for use in the ICH regions" November 2007.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q4B/Step4/Q4B_Guideline.pdf
- 93 Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (including Decision Trees)" Q6A(R2), October 1999.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf
- 94 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7, November 2000.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf
- 95 Pharmaceutical Development Q8(R2), August 2009.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf
- 96 Questions and answers. The rules governing medicinal products in the European Union Volume 2 Notice to applicants Volume 2B Presentation and content of the dossier Common Technical Document (CTD) 2003 Edition. Update Feb 2008
- 97 Scientific guidelines de la EMA, quality.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000081.jsp&mid=WC0b01ac0580027546
- 98 Quality of medicines Q&A
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000185.jsp&mid=WC0b01ac058002c2ab
- 99 Farmacopea Europea
<http://online.edqm.eu/entry.htm>
- 100 Guideline on summary of requirements for active substances in part II of the dossier (CHMP/QWP/297/97), February 2005.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002813.pdf
- 101 Guideline on active substance master file procedure" (CHMP/QWP/227/02), de 31 de agosto de 2004
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002814.pdf
-

-
- 102 Note for guidance on manufacture of the finished dosage form" (CPMP/QWP/486/95), April 1996.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002916.pdf
- 103 Note for guidance on process validation" (CPMP/QWP/848/96), March 2001.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002913.pdf
- 104 Note for guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products (CPMP/QWP/159/01), March 2001.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002915.pdf
- 105 The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products" (3AQ4a), July 1992.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002918.pdf
- 106 Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics" (CHMP/CVMP/QWP/199250), June 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129997.pdf
- 107 Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents (EMA/CHMP/SWP/4446/2000), February 2008.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf
- 108 Guideline on genotoxic impurities (EMA/CHMP/QWP/251344/2006), June 2006.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf
- 109 Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances" (CPMP/QWP/1529/04), April 2004.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002924.pdf
- 110 Annex I: specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances y Annex II : residues of solvents used in the manufacture of finished products", February 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002979.pdf
- 111 Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release) (EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1), March 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/04/WC500125401.pdf
- 112 Note for guidance on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations" (CPMP/QWP/3309/01), February 2003.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003331.pdf
- 113 Specifications and control test on the finished product" (3AQ11a), June 1992.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003368.pdf
- 114 Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product (EMA/CHMP/QWP/396951/2006), June de 2007.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003382.pdf
- 115 Note for guidance on inclusion of antioxidants and antimicrobial preservatives in medicinal products (CPMP/CVMP/QWP/115/95), July 1997.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003408.pdf
- 116 Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use" (CPMP/463/00) July 2003.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf
- 117 Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use" (CPMP/QWP/158/01 Rev. 1), May 2002.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003394.pdf
-

-
- 118 Guideline on plastic immediate packaging materials" (CPMP/QWP/4359/03), May 2005.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003448.pdf
 - 119 Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (CPMP/QWP/122/02), December 2003.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf
 - 120 Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution (CPMP/QWP/159/96), January 1998
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003476.pdf
 - 121 Guidance on the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars and for active substances" (CPMP/QWP/609/96), November 2007.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf
 - 122 Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products" (CPMP/QWP/2934/99), March 2001.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003475.pdf
 - 123 Quality of medicines questions and answers: Part 2.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000072.jsp&mid=WC0b01ac058002c2b0
 - 124 Note for guidance on development pharmaceuticals" (CPMP/QWP/155/96), January 1998.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003533.pdf
 - 125 Annex to Note for guidance on development pharmaceuticals" (CPMP/QWP/155/96), April 2000.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003520.pdf
 - 126 Guideline on radiopharmaceuticals (EMEA/CHMP/QWP/306970/2007), November 2008.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003538.pdf
 - 127 Guideline on medicinal gases: pharmaceutical documentation" (CPMP/QWP/1719/00 Rev 1), July 2008.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003450.pdf
 - 128 Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005Corr), June 2006.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf
 - 129 Note for guidance on quality of modified release products: A: oral dosage forms B: transdermal dosage forms section I (quality)" (CPMP/QWP/604/96), July 1999.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003664.pdf
 - 130 Quality of medicines questions and answers: Part 1.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000071.jsp&mid=WC0b01ac058002c2af
 - 131 Directiva 78/25/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros referentes a los colorantes autorizados para el uso en los medicamentos (DO L 11, 14.01.1978)
 - 132 Directiva 94/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de junio de 1994, relativa a los colorantes utilizados en los productos alimenticios. (DO L 237, 10.09.1994)
 - 133 Directiva 95/45/CE de la Comisión, de 26 de julio de 1995, por la que se establecen criterios específicos de pureza en relación con los colorantes utilizados en los productos alimenticios. (DO L 226, 22.09.1995)
-

-
- 134 United States Pharmacopoeia
<http://www.usp.org/>
- 135 Guidance for Industry: Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances”, CDER, February 1998.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070632.pdf>
- 136 Guidance for Industry: Drug Master Files: Guidelines”, CDER, September 1989.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122886.htm>
- 137 Drug Master File” (DMF), CDER,
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/DrugMasterFilesDMFs/default.htm>
- 138 Guidance for Industry: Submitting Documentation for the Manufacturing of and Controls for Drug Products”, CDER, February 1987
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070630.pdf>
- 139 Guidance for Industry: Residual Solvents in Drug Products Marketed in the United States”, CDER, November 2009.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070621.pdf>
- 140 Guidance for Industry: ANDAs: Impurities in Drug Substances”, CDER, June 2009.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172002.pdf>
- 141 Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products”, CDER, November 2010.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072861.pdf>
- 142 Guideline for submitting samples and analytical data for methods validation”, CDER; February 1987.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm123124.htm>
- 143 Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation for drugs and biologics”, CDER, February 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM386366.pdf>
- 144 Reviewer guidance: validation of chromatographic methods”, CDER, November 1994.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM134409.pdf>
- 145 Guidance for Industry Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules”, CDER, December 2013.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377938.pdf>
- 146 Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation”, CDER, March 2013.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269921.pdf>
- 147 Recommended Dissolution Method.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>
-

-
- 148 Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products”, CDER, December 2012.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm330792.htm>
- 149 Guidance for Industry - The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-Regulated Products for Human Use”, CDER, September 1997.
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125182.htm>
- 150 Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics”, CDER, May 1999.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070551.pdf>
- 151 Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics Questions and Answers”, CDER, May 2002.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070553.pdf>
- 152 Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products”, CDER, June 2013.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM320590.pdf>
- 153 Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers CDER, May 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM366082.pdf>
- 154 Guidance for Industry Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products”, CDER, July 2002.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070575.pdf>
- 155 Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation, Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets, CDER, December 2008.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070578.pdf>
- 156 Guidance for Industry Residual Drug in Transdermal and Related Drug Delivery Systems”, CDER, November 2008.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM220796.pdf>
- 157 Recommended Dissolution Method.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>
- 158 Structure and content of clinical study reports E3, November 1995.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf
- 159 Guideline for good clinical practice” E6(R1), June 1996.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
- 160 General consideration for clinical trials” E8, July 1997.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf
-

-
- 161 Reglamento(UE)No536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (DO L 158 de 27.5.2014)
- 162 Scientific guidelines – Clinical efficacy and safety: Clinical pharmacology and pharmacokinetics
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000370.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec5
- 163 Guideline on Bioanalytical method validation” (EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.*), July 2011
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf
- 164 Modified-release oral and transdermal dosage forms: Section II (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr.1 (28/05/09)), July 1999.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003126.pdf
- 165 Pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms” (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev. 1), November 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf
- 166 Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (oip) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (copd) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1), January 2009.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003508.pdf
- 167 Clinical requirement for locally applied, locally acting products containing known constituents (CPMP/EWP/239/95).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf
- 168 Data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product (EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 2), February 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf
- 169 Development of product-specific guidance on demonstration of bioequivalence (EMA/CHMP/423137/2013).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000625.jsp&mid=WC0b01ac0580848f74
- 170 Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party, October 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf
- 171 Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. Offarm Enero 2002. Vol. 21 num. 1: 88–93. **Montpart E**, Martín MP.
- 172 Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations, March 2003.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070124.pdf>
- 173 Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application, December 2013
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm377465.pdf>
- 174 Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070237.pdf>
-

-
- 175 Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, December 2002.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070241.pdf>
- 176 Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence, January 2001.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070244.pdf>
- 177 Bioanalytical Method Validation, May 2001.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf>
- 178 Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, August 2000
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>
- 179 Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action, April 2003.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070111.pdf>
- 180 Guidance topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence, June 1995
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070234.pdf>
- 181 Guidance for the in vitro portion of bioequivalence requirements for metaproterenol sulfate and albuterol inhalation aerosols (metered dose inhalers), June 1989.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070242.pdf>
- 182 Bioequivalence Recommendations for Specific Products, June 2010.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075207.htm>
- 183 Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, November 1995.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070636.pdf>
- 184 Reglamento 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 de Medicamentos (DO L 136, 30.04.2004)
- 185 European Medicines Agency.
<http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 186 Questions and answers on generic medicines (EMA/393905/2006 Rev.2)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf
- 187 Regulatory questions and answers on generic and hybrid application.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_contentL_000179.jsp&mid=WC0b01ac0580022717
- 188 <http://www.hma.eu/humanmedicines.html>
- 189 Generic Drugs: Information for Industry.
-

-
- <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm142112.htm>
- 190 ANDA (Generic) Drug Approvals.
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/ANDAGenericDrugApprovals/default.htm>
- 191 Drug Approval Reports.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Reports.ReportsMenu>
- 192 *Global Challenges for Generics*. Regulatory Affairs Journal Pharma, Vol. 17 N° 8 August 2006. **E. Montpart**, MP Martin
- 193 International Generic Pharmaceutical Alliance (IGPA)
<http://www.igpagenerics.com/>
- 194 *Making the Most of Regulatory Resources in the EU*, Regulatory Affairs Journal Pharma, March 2009. **E. Montpart**, MP Martin
- 195 European Generics Association. Ç
<http://www.egagenerics.com/>
- 196 Generic Pharmaceutical Association (GPhA).
<http://www.gphaonline.org/>
- 197 Procedimiento de registro centralizado de medicamentos de uso humano. Offarm Mayo 2001. Vol. 20 num. 05: 140–9. **Montpart E**, Martin MP.
- 198 Volume 2A Procedures for marketing authorization Chapter 4 Centralised Procedure, April 2006.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.pdf
- 199 Pre-submission meetings
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_Instruction_-_WIN/2009/09/WC500003230.pdf
- 200 Procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications” (EMA/CHMP/225411/2006), Marzo de 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004018.pdf
- 201 Presubmission request form.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2010/02/WC500070843.pdf
- 202 Guideline on the acceptability of invented names for human medicinal products processed through centralised procedure (EMA/CHMP/287710/2014 – Rev. 6), May 2014.
- 203 Procedural Advice on CHMP/CAT rapporteur/co-rapporteur appointment principles, objective criteria and methodology in accordance with Article 62 (1) of Regulation (EC) NO 726/2004 EMA/151751/2010 Rev.3, November 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004163.pdf
- 204 Dossier requirements for Centrally Authorised Products (CAPs)) EMA/497021/2012 Rev.17.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500003980.pdf
-

-
- 205 EMA/EC website references substituting information previously available in Notice to Applicants – Chapter 7 of Volume 2A. EMA/358526/2012, June 2012.
- 206 Presubmission guidance: questions 21 to 30
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000020.jsp&mid=WC0b01ac0580022713
- 207 EMA Timetables (EMA/756691/2014)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/12/WC500179562.pdf
- 208 Time allowed for applicants to respond the questions and issues raised during the assessment of new marketing authorisation applications in the Centralised procedure, Doc. Ref. EMEA/75401/2006 Rev. 02. January 2009.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500005056.pdf
- 209 Guidance to Applicants on CPMP oral explanations in relation to centralised procedure” CPMP/2390/01 rev. 1, February 2002.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004673.pdf
- 210 Timetable for generics applications EMEA/327896/2005, December 2005.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004935.pdf
- 211 The linguistic review process of product information in the centralised procedure – human (EMEA/5542/02/Rev 4.2).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004182.pdf
- 212 Volume 2A, Procedures for marketing authorization. Chapter 6 decision making procedure for the adoption of commission decisions, November 2005.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap6_2005-11_en.pdf
- 213 Guideline on the Packaging Information of Medicinal Products for Human Use Authorised by the Community July 2013.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/bluebox_06_2013_en.pdf
- 214 Procedimiento de registro de mutuo reconocimiento de medicamentos de uso humano. Offarm Julio 2001. Vol. 20 num. 7: 93–101. **Montpart E**, Martín MP.
- 215 Chapter 2 Mutual Recognition del Volumen 2A Procedures for marketing authorisation, February 2007
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf
- 216 Recommendation for applications submitted according to article 10 when the strength and/or the pharmaceutical form of the reference medicinal product differs between RMS/CMS(s) (CMDh/089/2002), May 2009
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Generics/CMDh-089-2002-Rev2_Clean.pdf
- 217 Best Practice Guide for the Reference Member State in the Mutual Recognition and Decentralised procedures (CMDh/062/2001/Rev 2), June 2011.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/01_General_Info/CMDh_062_2001_Rev_2_Clean_2011_06_Update.pdf
- 218 Best Practice Guide on the compilation of the dossier for New Applications submitted through the Mutual Recognition and Decentralised Procedures” Doc. Ref.: CMDh/077/2008/Rev.1, September 2014.
-

-
- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_077_2008_Rev01_2014_09_clean.pdf
- 219 Best Practice Guide on the Assessment Report for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh-073-2003, Rev4, July 2011).
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh-073-2003_Rev4.1_Clean_2011_07.pdf
- 220 Non Clinical / Clinical AR for Generics - MRP & DCP, September 2014.
<http://www.hma.eu/127.html>
- 221 CMDh Contact points
<http://www.hma.eu/69.html>
- 222 Member States Recommendations on the Cover Letter for New Applications submitted through Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh/076/2007 Rev. 3), March 2012.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_076_2007_Rev3_-_tracked_2012_03.pdf
- 223 Template: Cover letter for new applications submitted through MRP/DCP, January 2012.
<http://www.hma.eu/219.html>
- 224 Languages to be used for Marketing Authorisation Application (MAA), Variations and Renewals, National, Mutual Recognition and Decentralised applications" (CMDh/259/2012 Rev. 1), July 2013
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_259_Rev1_2013_07_clean.pdf
- 225 Requirements on submissions (number and format) for new applications within MRP, DCP and national procedures" (CMDh/085/2008 Rev.15), October 2014.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/eSubmissions/CMD_h_085_2008_Rev15_clean_2014_10.pdf
- 226 Mock-ups, specimens and samples–New application (CMDh/260/2012, Rev2), July 2013.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_260_2012_Rev_2_2013_07_clean.pdf
- 227 Data requested for New Applications in the MRP/DCP which are not stated in the current EU legislation and/or in Volume 2B, Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD) and/or in the EEA approved Guidelines /Recommendation paper .: CMDh/043/2007/Rev. 09, August 2014.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_043_2007_Rev09_2014_08_clean.pdf
- 228 Blue –box" requirements (CMDh/258/2012/Rev.5), August 2014.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_258_2012_Rev5_2014_08_clean.pdf
- 229 Procedural advice: Automatic validation of MR/Repeat-use/DC Procedures (CMDh/040/2001/Rev.4), September 2014.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_040_2001_Rev04_2014_09_clean.pdf
- 230 CMDh Procedural advice on validation issues/national requirements common grounds for invalidation/delaying validation (CMDh/075/2007/Rev1), September 2010.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_075_2007_Rev1_Clean.pdf
- 231 Recommendations on submission dates for Applications of the Mutual Recognition Procedure (CMDh/082/2002/Rev.7), September 2014.
-

-
- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/MRP/CMDh_082_2002_Rev07_2014_09.pdf
- 232 Guideline on the definition of a potential serious risk to public health in the context of Article 29(1) and (2) of Directive 2001/83/EC — March 2006 (2006/C 133/05). Official Journal of the European Union C133 8.6.2006
- 233 Applicant's Response document in Mutual Recognition and Decentralised Procedures for Marketing Authorisation Applications" (CMDh/091/2003/Rev 4), February 2012.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Applicant_Response/CMDh_091_2003_Rev4_clean_2012_02.pdf
- 234 Best practice guide on break-out sessions for mutual recognition and decentralised procedures (CMDh/072/2001/Rev 6), February 2013.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_072_2001_Rev6_2013_03_Clean.pdf
- 235 Chapter 3 Union Referral Procedures del Volumen 2A - Procedures for marketing authorization, May 2014.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2014-05_vol2a_chap_3.pdf
- 236 Summary PAR – Generics, July 2014.
<http://www.hma.eu/114.html>
- 237 Request for RMS in a decentralised procedure, medicinal products for human use, February 2009.
<http://www.hma.eu/219.html>
- 238 Decentralised Procedure – Request to Act as RMS" (CMDh/020/2009/Rev20), October 2014.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/DCP/CMDh_020_2009_Rev20_2014_10.pdf
- 239 Procedural advice: Automatic validation of MR/Repeat-use/DC Procedures" CMDh/040/2001/Rev.4, September 2014.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_040_2001_Rev04_2014_09_clean.pdf
- 240 Recommendations on submission dates for Applications of the DCP " (CMDh/079/2005/Rev.9), September 2014.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/DCP/CMDh_079_2005_Rev09_2014_09.pdf
- 241 Procedural Advice on Repeat Use" (CMDh/008/2009/Rev7), July 2011
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_008_2009_Rev7_Clean.pdf
- 242 Recommendations on Multiple Applications in Mutual Recognition and Decentralised Procedures, June 2007
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_071_1999_2007_06_Rev3_01.pdf
- 243 Commission communication on the Community marketing authorisation procedures for medicinal products DO C 229 22.7.98
- 244 Registro de especialidades y productos sanitarios (II). El Procedimiento de Registro Nacional. Offarm Marzo 2001. Vol. 20 num. 3: 134–43. **Montpart E**, Martín MP.
-

-
- 245 Ordenamiento jurídico de las EFG. OFFARM Abril 2002. Vol. 21 num. 4: 100–7. **Montpart E**, Martín MP.
- 246 Generic Drug User Fee Act Program Goals and Procedures.
<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/GenericDrugUserFees/UCM282505.pdf>
- 247 MAPP 5240.3 Rev. 1 Priorization of the Review of Original ANDAs, Amendments and Supplements. Office of Generic Drugs, August 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM407849.pdf>. Office of Generic Drugs, August 2014.
- 248 MAPP 5200.4 Criteria and Procedures for Managing the Review of Original ANDAs, Amendments and Supplements. Office of Generic Drugs, August 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM407848.pdf>. Office of Generic Drugs, August 2014.
- 249 MAPP 5210.7 Inspections of Clinical Facilities and Analytical Laboratories Conducting Bioequivalence Studies Submitted in ANDAs. Office of Generic Drugs, September 2012.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM079772.pdf>
- 250 Responding to Industry Inquiries with respect to Abbreviated New Drug Applications in the Office of Generic Drugs. Office of Generic Drugs, September 2013.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM369599.pdf>
- 251 MAPP 5015 Chemistry Review of Question-based Review (QbR) Submission. Office of Pharmaceutical Science, November 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM423752.pdf>
- 252 MAPP 5240 Telephone Request by the Divisions of Chemistry. Office of Pharmaceutical Science, October 2003.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM079790.pdf>
- 253 MAPP 5040.1 Product Quality Microbiology Information in the Common Technical Document. Office of Pharmaceutical Science, February 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM079570.pdf>
- 254 MAPP 5210.2 Reassignment of Bioequivalence Reviews. Office of Generic Drugs, September 2012.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM079581.pdf>
- 255 MAPP 5210.4 Review of Bioequivalence Studies with clinical endpoints in ANDAs. Office of Generic Drugs December 2006.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM079585.pdf>
- 256 Guidance for industry ANDA submissions – Amendments and Easily Correctable Deficiencies under GDUFA, July 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM404440.pdf>
- 257 MAPP 4520.1, Rev 1 Communicating Drug Approval Information. Office of Communications, August 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM078818.pdf>
-

