

Legislación sobre autorización de genéricos

N. Laguna-Goya, A. Blázquez-Pérez, C. Pozo-Hernández

*División de Farmacología y Evaluación Clínica. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid*

Resumen

Objetivo: Analizar la legislación vigente referida a medicamentos genéricos y actualizar su conocimiento.

Método: En este trabajo se ha revisado la normativa europea y nacional respecto a los procesos de autorización y los procedimientos que garantizan la calidad, seguridad, y eficacia de los medicamentos genéricos.

Resultados: Los países pertenecientes a la Unión Europea han desarrollado, a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), una homogeneización en materia de autorización de medicamentos y exclusividad de los datos, ordenado en la Directiva 2004/27 y el Reglamento 726/2004, normativas que se recoge la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

Conclusiones: Aunque los mecanismos de regulación del precio y la política de financiación son diferentes en los estados miembros, en casi todos los países se han desarrollado medidas para contener el crecimiento del gasto farmacéutico, siendo una medida importante para ello el uso de medicamentos genéricos, de menor coste que los medicamentos innovadores.

Palabras clave: Legislación. Autorización de medicamentos. Medicamentos genéricos. Farmacoeconomía.

Summary

Objective: To analyze current legislation referring to generic drugs and to update knowledge concerning these drugs.

Method: In this paper Spanish and European regulations have been reviewed in relation to the authorisation and procedures that guarantee the quality, safety and efficacy of generics.

Results: The countries belonging to the European Union have established, through the European Medicine Agency (EMA), uniform criteria for authorisation and data exclusivity, regulated by Directive 2004/27 and Regulation 726/2004, which are being implemented in our country through Law 29/2006 of Guaranty and Rational Use of Medicines and Medical Devices.

Conclusions: Although mechanisms of price regulation and financing policy are different throughout the member States, most countries have introduced measures to reduce the increase in expenditure on medicines, with generic products being an important aspect since they are less expensive than innovating medicines.

Key words: Legislation. Drug approval. Generic drugs. Pharmacoeconomics.

Laguna-Goya N, Blázquez-Pérez A, Pozo-Hernández C. *Legislación sobre autorización de genéricos. Farm Hosp 2006; 30: 379-384.*

Recibido: 12-04-2006
Aceptado: 12-09-2006

Correspondencia: Noa Laguna Goya. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. C/ Campezo, 1, edificio 8, 2ª planta oeste. 28022 Madrid. e-mail: nlaguna@agemed.es

INTRODUCCIÓN

Una de las prioridades de la política farmacéutica es la moderación del gasto farmacéutico, ya que se considera que su reducción permitiría dedicar mayores recursos a otras prioridades asistenciales y de prevención. En este sentido, la actual Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (Ley 29/2006, de 26 de julio), tiene entre sus objetivos garantizar la sostenibilidad financiera del Sistema Nacional de Salud (SNS)¹. Para ello, incorpora las siguientes medidas: fomento de los medicamentos genéricos, nuevo sistema de precios de referencia, evaluación de las tecnologías

sanitarias, financiación selectiva de medicamentos y productos sanitarios, potenciación de la prescripción por principio activo y de la formación de los profesionales sanitarios en el uso racional del medicamento¹. Para el fomento de los medicamentos genéricos se precisa impulsar su mayor utilización y un sistema de actualización continua y ágil de los precios de referencia que permita disponer de recambios anuales para su inclusión en el sistema de precios².

La entrada de medicamentos genéricos tiene un impacto positivo en el mercado al provocar una reducción del precio del producto de marca y sobre todo, una disminución del precio de los propios genéricos^{3,4}. La probabilidad de entrada de un genérico, una vez sea posible su autorización, es mayor cuanto mayor es el volumen de ventas de ese producto: el principal determinante de la entrada de genéricos competidores es la dimensión del mercado⁵. El impacto producido por la reducción en las ventas del producto de marca es mayor cuanto más elevado es el precio del mismo.

La prescripción de medicamentos genéricos, además de contribuir a la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario, mantiene aquellos principios activos que han demostrado su eficacia y seguridad durante un largo periodo de tiempo. Por este motivo, la Ley 29/2006 prevé potenciar el uso de estos medicamentos para que adquieran un peso relevante en el SNS, algo que no se ha logrado en los últimos años^{1,6-8}.

El medicamento es el recurso sanitario más utilizado y uno de los productos más regulados por la administración pública en todos los países, independientemente del modelo sanitario que posean². En este artículo se hace una revisión de los procesos europeos y nacionales implicados en la autorización sanitaria de los medicamentos genéricos con el objetivo de facilitar su comprensión, y dar a conocer los procedimientos que garantizan la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

MÉTODO

Se ha revisado la legislación existente en el marco de la Unión Europea y del Estado Español (Tabla I), que son las autoridades competentes para dicha autorización. Se han analizado las normas establecidas en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos de igual modo que la de los medicamentos de marca; ya que se basan en los mismos criterios y se usan las mismas herramientas. Y se han revisado también las publicaciones de interés encontradas en bases de datos biomédicas (Medline Pub Med y Biblioteca Cochrane Plus), en portales de sociedades científicas: Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria, hemeroteca del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid y en buscadores^{9,10}.

Tabla I. Normativa aplicable para autorización y registro de medicamentos genéricos

Europa

- Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 (DOUE del 30 de abril), que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano
- Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 (DOUE del 30 de abril), por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos
- 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 (DOUE del 27 de junio)
- CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Efficacy Working Party, EMEA, 1998

España

- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE 178, 27/07/2006)
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE 33, 07/02/2004)
- 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 se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 297, 12/12/2003)
- Real Decreto 520/1999, de 31 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento (BOE 77, 31/03/1999)
- Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 157, 02/07/1993)
- Real Decreto 271/1990, de 23 de febrero, de reorganización de la intervención de los precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano (BOE 53, 02/03/1990)

Fuente: elaboración propia.

RESULTADOS

Los procedimientos de registro de medicamentos en la Unión Europea

En la Unión Europea (UE) el registro de medicamentos de uso humano se rige por la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, “que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano”¹¹ y por el Reglamento (CE) n° 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”¹² (anteriormente

Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos). Esta nueva normativa, entre otros objetivos, pretende aportar un equilibrio óptimo entre medicamentos innovadores y medicamentos genéricos. La directiva dedica el artículo 10 a la regulación de medicamentos genéricos^{6,9,10}.

Esta normativa se acaba de incorporar a nuestro ordenamiento jurídico con la publicación de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, que sustituye a la Ley del Medicamento de 1990; y posteriormente se modificará el Real Decreto 767/1993 (por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente)¹³.

Coexistían en la UE tres procedimientos, en función del ámbito de la solicitud y de la autoridad sanitaria que otorga finalmente la autorización: procedimiento centralizado, procedimiento nacional y reconocimiento mutuo. La directiva 2004/27 crea un nuevo procedimiento denominado procedimiento descentralizado, con lo que pasan a ser cuatro.

De estos procedimientos de registro, en cada país, para la autorización de medicamentos genéricos se utilizan el procedimiento nacional, el de reconocimiento mutuo y el descentralizado. Además, a medida que vayan concluyendo las protecciones de los datos de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado, se podrán registrar por esta vía genéricos de estos, aunque en la práctica aún no se ha hecho.

En cuanto a la solicitud de autorización de un medicamento, el *dossier* de registro se compone de 5 módulos^{14,15} (Tabla II). En el caso de los medicamentos genéricos se presenta una solicitud de autorización abreviada, cuyo *dossier* de registro consta de los módulos 1, 2 y 3 y el Ensayo de Bioequivalencia correspondiente al módulo 5. Los módulos 4 y 5 no son necesarios tal y como se presentan para el registro de un medicamento innovador, ya que en el caso de los medicamentos genéricos se trata de principios activos bien conocidos, a los que les avalan al menos 10 años en el mercado.

Por otro lado, en materia de genéricos, en la Directiva 2004/27 cabe también destacar que esta armoniza el periodo de protección de los datos relativos a los ensayos

Tabla II. Módulos del *dossier* de registro para solicitud de autorización de un medicamento

Módulo 1.	Información administrativa. Etiquetado, prospecto y ficha técnica
Módulo 2.	Informes de experto de las distintas partes
Módulo 3.	Información calidad (pruebas fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas)
Módulo 4.	Información preclínica (pruebas toxicológicas y farmacológicas)
Módulo 5.	Información clínica (ensayos clínicos)

Fuente: Orden SCO/3461/2003

preclínicos y clínicos⁹. *Los medicamentos genéricos autorizados con arreglo a esta disposición no se comercializarán hasta transcurridos diez años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia. El periodo de diez años a que se hace referencia, 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*¹¹.

Además la nueva directiva permite la posibilidad de efectuar las pruebas necesarias para presentar el expediente de registro de un medicamento genérico antes de que termine el periodo de exclusividad (disposición bolar), a partir de los 8 años, con el fin de disponer de la autorización para comercializarlo a la mayor brevedad tras la finalización del periodo de protección de los datos¹⁰.

REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN ESPAÑA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios es la autoridad reguladora en España, desde 1999 como organismo autónomo (Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo)¹⁶. Su objetivo esencial es garantizar que los medicamentos autorizados y registrados respondan a estrictos criterios de calidad, seguridad y eficacia, estén correctamente identificados y acompañados por la información precisa; con arreglo a la normativa europea y nacional.

Legislación española en materia de genéricos

El concepto de *genérico* se introdujo por primera vez legalmente en España mediante la modificación de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento¹⁷, por la Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social¹⁸. Con lo que se acabó con las ambigüedades semánticas, dejando claro que sólo son genéricos los medicamentos que se comercialicen con las siglas EFG, bien porque proviene de registros nuevos de genéricos, o bien porque provienen del cambio de un registro anteriormente autorizado (como por ejemplo especialidades "copia", es decir, medicamentos autorizados antes de entrar en vigor en España la patente de producto) y pasan a ser EFG, tras justificar el cumplimiento de todas las condiciones pertinentes (regla de los diez años, bioequivalencia, presentación, precio, etc.)^{19,20} (Tabla III).

La Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios modifica el concepto de

Tabla III. Resumen de requisitos técnicos que diferencian a los genéricos

Nombre	EFG	Estudio bioequivalencia	Consideración
DOE + titular	Sí	Sí	Genérico
DOE + titular	No	Sí	Esencialmente similar
Marca	No	Sí	Esencialmente similar
Marca	No	No	Copia
DOE + titular	No	No	Copia

Fuente: Información Terapéutica del SNS 1998; 22: 68-72.

genérico, armonizándose el mismo en toda la UE. La definición actual es: *todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos 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 un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas¹.*

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

La denominación de los genéricos continúa igual: se designan con la Denominación Oficial Española (DOE) del principio activo o en su defecto, por la denominación común o científica, acompañada del nombre o marca del titular o fabricante, dosis y forma farmacéutica. Se identifican por llevar las siglas EFG en el envase y etiquetado general.

Se incorporan criterios europeos de protección de la innovación, investigación y desarrollo, para colaborar en el fomento de la competitividad del sector en España. Particular importancia reviste el nuevo sistema de exclusividad de datos, diverso y plenamente respetuoso con la necesaria protección de la propiedad intelectual e industrial asociadas a la innovación, al tiempo que promueve la disponibilidad rápida de genéricos en el mercado. De acuerdo con el mismo, el solicitante de un genérico puede

presentar la solicitud de autorización transcurridos 8 años como mínimo desde que se autorizó el medicamento de referencia en cualquier estado miembro de la UE, lo que permitirá ir realizando la evaluación y tramitación administrativa para su autorización, si bien se garantiza el cumplimiento del periodo armonizado de exclusividad de los datos de la innovación al establecer que no podrá comercializar el medicamento hasta transcurridos 10 años, u 11 si obtiene una indicación adicional con beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes^{1,10} (artículos 17.3 y 18.1, Ley 29/2006).

Este régimen de protección se completa, con la incorporación, mediante la oportuna modificación de la Ley de Patentes, de la denominada "cláusula o estipulación Bolar", según la cual no se considera violación del derecho de patente la realización con fines experimentales de los estudios y ensayos necesarios para la autorización de medicamentos genéricos^{1,10}. Esta incorporación tendrá un importante impacto en la potenciación de los genéricos.

Proceso de evaluación y autorización de genéricos

Todos los medicamentos requieren ser autorizados por la Administración Sanitaria antes de ser comercializados y los genéricos no son una excepción. Este proceso de autorización implica una evaluación técnica y administrativa del medicamento y se realiza mediante un procedimiento cuyo fin es garantizar que se cumplen las exigencias establecidas por la ley, es decir calidad, seguridad y eficacia, sin distinción alguna entre genéricos y medicamentos en general. Es interesante remarcar que ningún criterio económico o similar es tenido en cuenta a la hora de otorgar la autorización sanitaria a un medicamento, limitándose por tanto la evaluación del producto a sus aspectos técnico-sanitarios. Dicha evaluación es realizada por un equipo de médicos, farmacéuticos y químicos, expertos en química y galénica por un lado, que realizan la evaluación de la calidad, y expertos en preclínica y clínica por otro, encargados de los aspectos de seguridad y eficacia del producto. Tras la evaluación del producto, los informes son presentados mensualmente a un comité de expertos independientes de carácter consultivo, denominado Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CODEM). Este comité emite un dictamen, previo a la autorización del medicamento en cuestión, siendo imprescindible para el resultado positivo que ambos informes, calidad y clínica, sean favorables^{10,21}.

Condiciones que deben reunir los genéricos para ser autorizados

El procedimiento de solicitud para un genérico es el nacional y el de reconocimiento mutuo, y con la nueva

directiva también puede ser por procedimiento descentralizado. La solicitud de autorización será abreviada, según comentamos anteriormente.

La composición cualitativa y cuantitativa en principio activo debe ser igual y con la misma forma farmacéutica que un medicamento de investigación original de referencia autorizado en España o en cualquier país de la UE (con la nueva normativa), en base a un expediente completo.

El perfil de eficacia y seguridad tiene que estar bien establecido y acreditado por su continuado uso clínico^{21,22}. En general, esta condición se entenderá hasta haber transcurrido 10 años desde que fuera autorizado en algún país de la UE.

Además para ser aprobado un medicamento como genérico, el principio activo no puede estar incluido en posibles listas que determine el Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) (Orden de 28 de mayo de 1986 y Orden SCO/3524/2003) como medicamentos sometidos a especial control médico o medicamentos de estrecho margen terapéutico sometidos a monitorización de sus niveles plasmáticos²².

Otras condiciones son:

—Haber demostrado una calidad contrastada mediante un *drug master file* (recoge toda la información relativa a la síntesis y fabricación del principio activo).

—Haber demostrado ser esencialmente similar al medicamento de referencia (estudio de bioequivalencia).

—Estar identificado con la DOE, o en su defecto, con la denominación común del principio activo, seguida del nombre o marca del titular o fabricante.

—Figurar en el etiquetado las siglas EFG.

Bioequivalencia

La seguridad y eficacia de los genéricos se demuestra mediante la bioequivalencia con el medicamento innovador. Un genérico demuestra su equivalencia terapéutica con el innovador, habitualmente a través de un estudio de bioequivalencia, con el fin de garantizar su intercambiabilidad. Los estudios de bioequivalencia son estudios de biodisponibilidad comparativos de dos formulaciones farmacéuticas, generalmente con diseño cruzado, doble ciego y aleatorizado, en los que se suelen medir los siguientes parámetros: concentración máxima que alcanza el principio activo en el lugar de acción (C_{max}), tiempo en que se alcanza C_{max} (T_{max}) y el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática en el tiempo, que cuantifica la cantidad total de principio activo absorbido^{20,23,25}.

Se consideran bioequivalentes por la directriz europea aquellos medicamentos en los que, con un intervalo de confianza del 90%, la razón entre las medias de los parámetros investigados esté dentro de un límite de $\pm 20\%$ para el parámetro principal AUC y para el C_{max} ^{21,23-25}.

Los estudios de bioequivalencia no son específicos para el registro de genéricos, sino una herramienta habitual tanto en el proceso de investigación y desarrollo de un medicamento original como en la autorización de nuevas formulaciones galénicas de medicamentos ya comercializadas. Algunos ejemplos de situaciones en las que se requiere un estudio de bioequivalencia son: registro de nueva forma farmacéutica (“extensiones de línea”) o nueva dosis, demostrar equivalencia entre la formulación que se utilizó durante el desarrollo clínico de un producto y la que se comercializará, cambio de planta de fabricación o de fórmula de fabricación^{21,22,24}.

En cuanto a la normativa que siguen estos ensayos: es de aplicación la guía europea, CPMP/EWP/QWP/1401/98 *Note For Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*²⁶ y la legislación vigente en España sobre Ensayos Clínicos, Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos^{27,28}. Para la realización de un ensayo de bioequivalencia en España se deberá contar con la autorización de la AEMPS y del informe previo favorable del correspondiente comité ético acreditado.

Dificultades en el registro de genéricos

Los problemas más frecuentes a la hora de aprobar un genérico son el de la imposibilidad de demostrar con ensayos de bioequivalencia con métodos validados la intercambiabilidad en algunas formas farmacéuticas (p. ej. inhaladores), los medicamentos genéricos de los medicamentos biológicos y las fichas técnicas que no se encuentran armonizadas a nivel europeo. Ahora se sumarán a estos los que puedan originarse con la puesta en práctica de la nueva ley y de la normativa que la desarrolle, que inicialmente requerirá un periodo de adaptación.

El precio de los genéricos

La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos adscrita a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del MSC, establece el precio industrial máximo para las especialidades farmacéuticas financiadas y dispensadas en España²⁹.

El proceso de descentralización de las competencias sanitarias que se ha llevado a cabo en España, no afecta ni a la autorización de nuevas especialidades farmacéuticas, ni a la intervención del precio de aquellas cuya financiación sea con cargo al SNS, competencias exclusivas de la Administración General del Estado^{21,30}.

Las instituciones europeas no tienen competencias para determinar un único precio para los medicamentos, los gobiernos nacionales mantienen su potestad de hacerlo^{6,30}.

Finalmente indicar que el menor precio que tendrán los medicamentos genéricos nunca será causado por una disminución de su calidad, sino que será la no necesidad de amortizar gastos de investigación la que permitirá a la compañía titular ofertar un precio más barato. Además puesto que los principios activos y excipientes utilizados en la elaboración de estos medicamentos no están protegidos por derechos de patentes, pueden ser obtenidos por

diferentes vías de síntesis, es decir, hay más fabricantes de materia prima y no es necesario comprar el principio activo al laboratorio titular de la patente, lo que se traduce en un abaratamiento del coste. Por otro lado, también son menores los esfuerzos dedicados a la información y promoción, al ser sobradamente conocido el principio activo que formula el genérico, por lo que en este ámbito se produce un considerable ahorro de costes^{21,30}.

Bibliografía

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE 178, 27/07/2006).
2. Ausejo Segura M. Los nuevos precios de referencia: una oportunidad en la gestión eficiente del medicamento. *Aten Primaria* 2005; 35: 64-6.
3. Moreno Torres I. Entrada, cuota y precios en el mercado farmacéutico: el impacto positivo de los genéricos. La biblioteca Cochrane Plus, informes de Gestión clínica y sanitaria, Vol. 1, 2006. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/biblioDocum/home.htm> (Consultado mayo 2006).
4. Borell JR. Especialidades genéricas equivalentes: cuantas más, mejor. Biblioteca Cochrane Plus, informes de Gestión clínica y sanitaria, Vol. 1, 2006. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/biblioDocum/home.htm> (Consultado mayo 2006).
5. Puig-Junoy J. Los genéricos entran antes en los mercados con mayores ventas y en los que el producto de marca es más caro. En: La Biblioteca Cochrane Plus, informes de Gestión clínica y sanitaria, Vol. 1, 2006. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/biblioDocum/home.htm> (Consultado mayo 2006).
6. Antoñanzas F, Rodríguez R, Sacristán JA, Illa R. Los medicamentos en la Unión Europea: el tándem comercio-salud. *Gac Sanit* 2005; 19: 151-67.
7. García AJ, Martos F, Leiva F, Sánchez de la Cuesta F. Genéricos: ¿buenos o malos? Conocimientos y actitudes de los médicos ante los medicamentos genéricos. *Gac Sanit* 2003; 17: 144-9.
8. Iñesta García A. Genéricos y precios de referencia, rango de precios de referencia y fuentes de información. *Ars Pharmaceutica* 2000; 41: 365-78.
9. Iñesta García A. Genéricos, consumo y nueva legislación de la Unión Europea. *Farmacia Profesional*. BOFAC nº 78 2005; 19: 48-9.
10. Montpart Costa E, Martín Barea MP. Medicamentos genéricos. Revisión legislativa del derecho farmacéutico comunitario. *Offarm* 2005; 24 (Supl. 1): 32-40.
11. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 (DOUE del 30 de abril), que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano.
12. Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 (DOUE del 30 de abril), por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.
13. Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 157, 02/07/1993).
14. 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 se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE 297, 12/12/2003).
15. 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 (DOUE 27 de junio).
16. Real Decreto 520/1999, de 31 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento (BOE 77, 31/03/1999).
17. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE 306, 22/12/1990).
18. Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social. Modificación de la Ley 25/1990 de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE 315, 31/12/1996).
19. Segura P. Patentes y medicamentos genéricos en España. *Revista Española de Farmacoeconomía* 1998; 4: 13-9.
20. Díez MV, Errecalde MF. Aclaraciones al concepto de genérico. *Información Terapéutica del SNS* 1998; 22: 68-72.
21. Díez Rodríguez M, Portolés Pérez A. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores Médicos S.A.; 1999.
22. Boix Montañés A, Barrera Puigdollers MT. Sustitución y selección de equivalentes terapéuticos. *Farm Hosp* 1996; 20: 351-8.
23. Bioequivalencia: Hablemos del +/- 20%. Barcelona: Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria; 2001. Disponible en: <http://www.scsalud.com/publicaciones/descargar.php?Id=4&Id2=5> (consulta mayo 2006).
24. Rey ME. Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. *Farmacia Profesional* 2001; 15: 88-92.
25. Welage LS, Kirking DM, Ascione FJ, Gaither CA. Understanding the scientific issues embedded in the Generic Drug Approval Process. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 856-67.
26. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Efficacy Working Party, EMEA, 1998. Available at: <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm> (consulta mayo 2006).
27. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE 33, 07/02/2004).
28. Montoro Ronsano JB. El Real Decreto de ensayos clínicos cumple 2 años. *Farm Hosp* 2006; 30: 4-5.
29. Real Decreto 271/1990 de 23 de febrero, de reorganización de la intervención de los precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano (BOE 53, 02/03/1990).
30. Díez Rodríguez M, Gómez Pajuelo P. Integración y aplicaciones de los estudios de farmacoeconomía e investigación de resultados en salud en los diferentes niveles asistenciales. Punto de vista de la Administración. En: Domínguez-Gil Hurlé A, Soto Álvarez J, editores. *Farmacoeconomía e Investigación de Resultados en la Salud: principios y práctica*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2002. p. 363-9.