



FARMACÉUTICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

www.elsevier.es/fap



REVISIÓN

Las indicaciones y marcas de los medicamentos genéricos

J.M. Paredero Domínguez

Servicio de Farmacia-Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara.

Recibido el 30 de abril de 2010; aceptado el 4 de junio de 2010

PALABRAS CLAVE

Patente;
Genéricos;
Excipientes;
Clopidogrel;
Atorvastatina

Resumen

Tras la aparición en el mercado de medicamentos genéricos de principios activos con gran impacto en la facturación del Sistema Nacional de Salud, se ha abierto un debate sobre las indicaciones de los mismos y la intercambiabilidad por este motivo. A la vez, resurge la duda sobre la influencia de los diferentes excipientes o de la diferente fracción no terapéutica que existe entre medicamentos de referencia y sus correspondientes genéricos. Las diferencias en las indicaciones están motivadas por la patente de segunda indicación, junto con la posibilidad de omitir en la ficha técnica las indicaciones protegidas, tal como se contempla en la normativa que regula la autorización de medicamentos. Por otro lado, el procedimiento de evaluación garantiza que las diferencias en la fracción no terapéutica de un medicamento (excipientes, sales, ésteres, etc.) han sido valorada en cuanto a su toxicidad, efecto en la farmacocinética y biodisponibilidad equivalente.

KEYWORDS

Patent;
Generics;
Excipients;
Clopidogrel;
Atorvastatin

Indications and brand names of the generic drugs

Abstract

After the appearance on the generic drug market of active ingredients with significant impact on the National Health Care System invoicing, a debate has been opened on their indications and interchangeability for this reason. Simultaneously, the doubt also arises about the influence of the different excipients or the different non-therapeutic fraction existing between reference medications and their corresponding generic ones. The differences in the indications are motivated by the second indication patent, together with the possibility of omitting the protected indications on the data sheet, as is contemplated in the regulation that regulates the authorization of the medication. On the other hand, the evaluation procedure assures that the differences in the non-therapeutic fraction of a drug (excipients, salt, esters, etc.) have been evaluated in regards to their toxicity, effect in pharmacokinetics and equivalent availability.

Correspondencia: José Manuel Paredero Domínguez. Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Primaria de Guadalupe. C/ Ferial, 31, 3º. 19071 Guadalajara.

E-mail: malloret@sescam.org

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha ido apareciendo un número creciente de medicamentos genéricos cuyas indicaciones, recogidas en su ficha técnica, difieren de las que tiene el medicamento de referencia. Detrás de este hecho no hay una diferencia farmacológica o una falta de bioequivalencia entre ambos medicamentos, sino un conflicto de patentes de segunda indicación que impide reflejar todas las indicaciones del genérico temporalmente.

Para entender este caso es necesario abordar previamente la importancia de las diferentes patentes que pueden afectar a los medicamentos.

PATENTE Y PERÍODO DE EXCLUSIVIDAD: DIFERENTES TIPOS DE PROTECCIÓN

La patente de los medicamentos queda bajo el ámbito de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes de Invención y Modelos de utilidad (BOE nº 73, 26-Mar-1986), que adaptó la normativa comunitaria sobre patentes a nuestro ordenamiento jurídico. Según esta norma, en su artículo 49 se indica: “la patente tiene una duración de 20 años improrrogables, contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud y produce sus efectos desde el día en que se publica la mención de que ha sido concedida”. No olvidemos que lo que se patenta son moléculas y que deben demostrar si van a ser medicamentos algún día, primero en un laboratorio y después ensayando en seres humanos. Las exigencias de los expedientes de autorización implican unos tiempos mínimos de investigación en los que se invierten una media de 10 años (algunos más, como por ejemplo los medicamentos biológicos, y otros menos, como las combinaciones de principios activos conocidos). Por lo tanto, la explotación del “invento” se reduce y siempre ha sido objeto de queja de la industria farmacéutica. Para compensarlo, la Unión Europea creó el Certificado Complementario de Protección para los medicamentos que otorga hasta 5 años de ampliación de la patente para estos productos (previa solicitud)¹. Para fomentar la investigación se ha ampliado la patente en 6 meses a los medicamentos que realicen estudios para demostrar la indicación y/o uso pediátrico².

Aunque existen varios convenios internacionales sobre la patente (suscritos por España casi todos), éstos sirven para homogeneizar criterios pero no existe aún una patente común válida para todos los Estados, ni siquiera en la Unión Europea. Ello obliga al titular del medicamento a solicitar la patente en cada país donde quiera comercializar el producto. Esto no siempre se hace de manera simultánea, por lo que los 20 años no vencerán al mismo tiempo.

Entre los tipos de patente que se pueden otorgar a los medicamentos están los siguientes:

Patente de procedimiento

Este tipo de patente protege una serie de operaciones mediante las cuales se transforman unos compuestos iniciales en uno o varios productos finales. Viene regulado en el artículo 50 de la ley 11/1986¹ y sería el caso de una síntesis orgánica que conduce a un medicamento X a partir de una

serie de materias primas y productos intermedios. Este tipo de patente promovió una amplia difusión de medicamentos “copia” en numerosos países, entre ellos España. Antes de la entrada en vigor de la ley, era muy común la comercialización de productos que son copias de productos originales, pero obtenidos por procedimientos diferentes al del laboratorio original. Es preciso recordar que la diferencia de un medicamento “copia” con un genérico es que este último ha demostrado su intercambiabilidad o bioequivalencia.

Patente de producto

La patente de producto farmacéutico representa la máxima protección que se puede obtener para una invención, consistente en un nuevo compuesto químico que se ha sintetizado en un laboratorio de investigación. Un compuesto nuevo puede ser patentado siempre y cuando tenga una aplicación industrial. De lo contrario, nos hallaríamos en presencia de un mero descubrimiento.

En España, esta patente se reconoció tras la entrada de nuestro país en la Unión Europea (entonces CEE) en 1986, aunque no se aplicó hasta 1992, cuando finalizaron los periodos transitorios de la Ley 11/1986¹. Las negociaciones para la adhesión de España a la CEE tuvieron una intensa negociación en este sentido, dada la fuerte oposición de la industria farmacéutica nacional a la inclusión de la patente de producto, al comprender que era la que otorgaba al inventor la mayor protección; ello estaba motivado por el volumen de medicamentos “copia” existentes en nuestro mercado. La simple protección de los productos farmacéuticos mediante patentes de procedimiento se había revelado claramente insuficiente, pues aquel que inventa un procedimiento nuevo para la obtención de idéntico producto podía explotarlo libremente sin necesidad de la autorización del titular de la primera patente.

Patente de segunda indicación

De acuerdo con el criterio del Convenio de Munich sobre la Concesión de Patentes Europeas³, ratificado por España, las reivindicaciones de segundas indicaciones son adecuadas para proteger nuevos usos de medicamentos ya conocidos, si la nueva indicación se dirige a sectores específicos de la población (tales como pacientes con una susceptibilidad médica concreta o personas con un genotipo determinado). También, una segunda indicación puede proceder de una modalidad de administración diferente del mismo medicamento (administración subcutánea y administración intramuscular), siempre y cuando el método de administración sea nuevo y contenga actividad inventiva.

Este tipo de patente generó controversia en sus orígenes al ser interpretado de diferente manera entre los países que ratificaron el Convenio de Munich (finales de los ochenta). Sobre todo, existían dudas de interpretación sobre si lo que realmente se autorizaba era la patente de un tratamiento para el cuerpo humano, algo prohibido en la mayoría de las legislaciones nacionales (véase el artículo 4.6 de la Ley 11/1986¹; sin embargo, la primera indicación terapéutica conocida de un compuesto químico conocido es patentable a pesar de esta exclusión). Tras una modificación de la

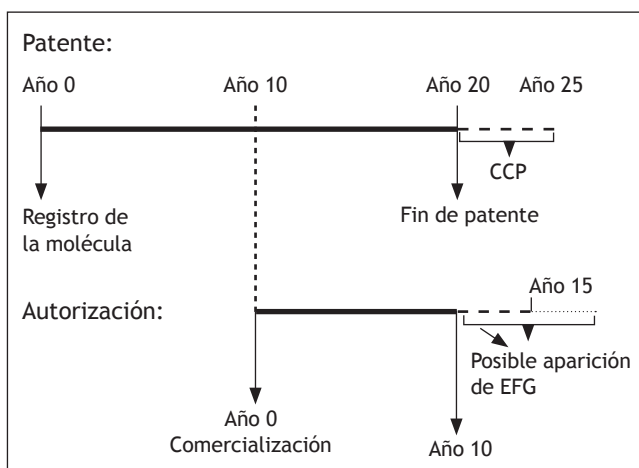


Fig. 1. Patente y autorización de medicamentos. CCP: certificado complementario de patente.

redacción del mismo, se acordó otorgar la patente de segunda indicación bajo la siguiente fórmula: “El uso de (sustancia conocida) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de (una enfermedad concreta)”. Por este motivo, el titular de una patente de segunda indicación estará legitimado para impedir a un competidor la comercialización, ofrecimiento, utilización o promoción del compuesto para el nuevo uso protegido pero, sin embargo, *nunca podrá prohibir que los médicos prescriban el uso para la segunda indicación de un producto que ya está en el mercado para la primera indicación*⁴.

Periodo de exclusividad de datos

Por su parte, la autoridad sanitaria, aunque no tiene competencias en regulación de la propiedad industrial, no es ajena a los problemas potenciales que afecten a la industria farmacéutica, la cual, por otro lado, es un sector muy importante desde el punto de vista económico. De este modo, la normativa que regula los medicamentos se ve jalonada de detalles interpretables como una protección y como ayuda al fomento de la investigación y desarrollo (I + D) de la industria. Con ello se pretende generar un marco legal que a la vez que exige medicamentos seguros, eficaces, de calidad con información e identificación adecuada y un balance beneficio/riesgo favorable, mantenga la rentabilidad para los titulares de medicamentos innovadores.

Una de las medidas de protección más relevantes es el denominado “periodo de exclusividad” mediante el cual, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) impedirá la comercialización de medicamentos genéricos hasta transcurridos diez años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia. Este período de diez años 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 del medicamento de referencia obtiene una autorización para una o varias indicaciones terapéuticas nuevas y, durante la evaluación científica previa a su autorización, se establece que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico signi-

ficativo en comparación con las terapias existentes⁵. Este periodo es *independiente de las patentes*.

En función del tiempo empleado en la investigación, el periodo de exclusividad que concede la autoridad sanitaria puede ser mayor que el de la patente (fig. 1). De ahí la importancia que tiene para los titulares de medicamentos nuevos. En cualquier caso son distintos. La violación de la patente origina una demanda ante los juzgados de lo mercantil que produce como medida cautelar la inmovilización inmediata del producto demandado hasta que se resuelva el contencioso; esto está ocurriendo con cierta frecuencia en los últimos años, como en el caso de los genéricos de atorvastatina que se intentaron comercializar a finales de 2008 o recientemente con escitalopram Sandoz® EFG.

LAS INDICACIONES DE LOS GENÉRICOS Y SUS MEDICAMENTOS DE REFERENCIA

Tras la aplicación de la patente de segunda indicación, se viene observando con frecuencia la aparición en el mercado de medicamentos genéricos que no contienen todas las indicaciones que el medicamento de referencia. Como ejemplo podemos citar la paroxetina, cuya indicación para el “trastorno de estrés postraumático” no está recogida en todas las fichas técnicas de medicamentos genéricos con este principio activo. Más recientes son los casos de diferentes medicamentos genéricos del clopidogrel. También es inminente la comercialización del escitalopram genérico, la mayoría de ellos recoge solamente una de las cinco indicaciones del medicamento de referencia (Ciprexal®) el “tratamiento de episodios depresivos mayores”.

Esta situación puede desconcertar, sobre todo en el caso de los principios activos que con la misma composición cualitativa y cuantitativa han ido patentando diferentes indicaciones.

En este sentido, algunos titulares de medicamentos han optado por diferenciar, a través de marcas comerciales, lo que es indistinguible desde un punto de vista químico. Un ejemplo de ello son los fármacos que contienen ropinirol 0,25 mg (Requip® y Adartrel®). El primero se comercializó en 1997 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y el segundo en 2006 para el síndrome de las piernas inquietas. Ambos tienen una idéntica composición cualitativa y cuantitativa. El genérico de Adartrel® no debería aparecer antes del año 2016 (debido al periodo de exclusividad de datos otorgado por la autoridad sanitaria, sin perjuicio de la patente), mientras que los genéricos de Requip® ya están en el mercado. En ambos casos, el genérico estará vinculado a las indicaciones de su medicamento de referencia. Es preciso constatar que, ante una receta de Adartrel®, si el farmacéutico dispensador se encuentra ante uno de los supuestos legítimos para la sustitución de medicamentos previstos en la ley, no existe ningún impedimento para sustituirlo por un ropinirol EFG, respetando siempre los requisitos de la sustitución.

¿Por qué lo permite la normativa?

De acuerdo con el artículo 37 del Real Decreto 1345/2007, se permite (con intención de excepcionalidad) que la ficha

técnica de un genérico no contemple las mismas indicaciones que un medicamento de referencia, si alguna de ellas está amparada por la patente o el periodo de exclusividad de datos en su caso. Esto parece contradecir el principio de bioequivalencia e intercambiabilidad entre medicamentos de referencia y genéricos, al menos en lo que a información a profesionales se refiere. Pero detrás de ello hay una solicitud del titular del medicamento genérico para que la autoridad reguladora, la AEMPS o la Agencia Europea del Medicamento (EMA) lo permitan con carácter excepcional.

Este aspecto hay que dejarlo claro y no se debe permitir que se utilice para fomentar una hipotética diferencia entre la actividad farmacológica de un principio activo presentado en diferentes medicamentos: clopidogrel genérico, a una concentración determinada, tendrá todos los efectos adversos e indicaciones recogidas en la ficha técnica del medicamento original. Resulta absurdo pensar que un determinado principio activo va a diferenciar su actividad farmacológica en función del nombre del envase que lo contiene, habiendo demostrado su intercambiabilidad.

A la autoridad sanitaria no le interesa permitir la comercialización de un genérico, sabiendo que al día siguiente puede quedar inmovilizado y suspendido cautelarmente por orden de un juzgado de lo mercantil. Ello tendría como consecuencia que no se pueden aplicar los precios de referencia que tanto ahorro nos van a generar, como ya ha ocurrido con los genéricos de olanzapina, entre otros, en 2008⁶.

Para facilitar la labor al médico prescriptor, el legislador puso a su disposición el artículo 85 de la Ley 29/2006: "Las administraciones sanitarias fomentarán la prescripción de los medicamentos identificados por su principio activo en la receta médica. En los casos en los que el prescriptor indique en la receta simplemente un principio activo, el farmacéutico dispensará el medicamento que tenga menor precio y, en caso de igualdad de precio, el genérico, si lo hubiere". No se habla de indicaciones y es perfectamente legal la dispensación del medicamento genérico ante una receta con prescripción por principio activo para cualquiera de sus indicaciones.

La Ley 29/2006 también apoya este aspecto en su artículo 93.4, a la hora de la sustitución, indicando: "Cuando se prescriba un medicamento que forme parte de un conjunto y que tenga un precio superior al de referencia, el farmacéutico deberá sustituirlo por el de menor precio e idéntica composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, forma farmacéutica, vía de administración, dosificación y presentación que el medicamento prescrito y, en caso de igualdad de precio, por el medicamento genérico". Esto se mantendrá así, a menos que se trate de principios activos no sustituibles por el farmacéutico, descritos en la normativa⁷. En este caso, tampoco se vincula la sustitución a la indicación, como era de esperar.

En el caso de clopidogrel, medicamento de diagnóstico hospitalario sometido a visado en la dispensación, puede generar la duda adicional de si será denegada la dispensación de un genérico al carecer de las indicaciones del original. Cabe recordar que el objetivo del visado es "verificar la conformidad del tratamiento prescrito en el Sistema Nacional de Salud con las condiciones de utilización autorizadas en la ficha técnica y las indicaciones terapéuticas financiadas de acuerdo con el procedimiento que determinen en el ejercicio de sus competencias las CC. AA"⁸. Resulta necesario dar

a conocer a los órganos autonómicos encargados del visado el motivo por el que las fichas técnicas no tienen las mismas indicaciones, tal como se ha descrito anteriormente.

Tanto el legislador europeo como el nacional entienden que una patente de segunda indicación no tiene por qué otorgar una protección adicional para las patentes de la primera indicación ya vencidas. Por ese motivo, nuestra legislación permite la salida al mercado del genérico sin todas las indicaciones. Esto es un fiel reflejo de la compleja situación legal actual generada por una normativa, tanto estatal como europea, que intenta buscar un equilibrio entre la industria farmacéutica "innovadora" y la de "medicamentos esencialmente similares". La Administración y sus gobiernos necesitan encarecidamente a las dos. Detrás de un nuevo medicamento normalmente existe una intensa labor investigadora que dinamiza un sector clave para las economías de cualquier país. Es indudable que promueve una potente actividad económica y empresarial que genera muchos puestos de trabajo: ningún gobierno quiere renunciar a ello. El problema es que esta I + D genera un producto que va a estar financiado en la mayoría de los casos, y la factura la pagan las administraciones públicas: ningún gobierno quiere renunciar a reducir este gasto. Los medicamentos genéricos ponen en bandeja un ahorro tan necesario que llega a su tiempo, cuando la patente ha caducado y cuando el medicamento original ha tenido tiempo suficiente para demostrar su valía: está amortizado y no se daña la I + D.

También conviene recordar los ingresos económicos que suponen para las agencias reguladoras la llegada de nuevas solicitudes de autorización de medicamentos. No importa que existan más de 60 "omeprazoles" en el mercado; sean bienvenidos todos los que quieran, siempre que cumplan con los requisitos que marca la ley. A través de la tabla 1 se puede hacer un cálculo de las tasas que cobra la Administración (AEMPS en este caso) por cada solicitud relacionada con los medicamentos. Además de las tasas por evaluación de medicamentos, existen otras tasas de carácter periódico como la tasa de intención de comercializar o la tasa de evaluación de informe periódico de seguridad de un medicamento (de acuerdo con la exigencias del Sistema Español de Farmacovigilancia), por la que pasan todos los medicamentos recogidos en el Nomenclator. Hagan sus cuentas y verán que la comercialización de nuevos medicamentos, genéricos incluidos, también es un buen negocio para la Administración.

¿Por qué hay genéricos que incluyen todas las indicaciones?

La aparición de los medicamentos genéricos ha obligado a adaptar las estrategias comerciales de las principales multinacionales farmacéuticas. Una de ellas consiste en la creación de empresas filiales que comercializan genéricos, en concreto genéricos de sus propios medicamentos, fabricados por el mismo que fabrica el original pero bajo una marca distinta y un titular diferente (su filial); ejemplos: Sanofi® tiene a Winthrop®; Novartis® tiene a Sandoz®, Tedec-Meiji® tiene a Mabo®, etc. Como es de esperar, no va a tener ningún problema de patente y en su ficha técnica se van a recoger todas las indicaciones del producto original. Se trata del mismo producto, al cual se le cambia el etiquetado

Tabla 1 Genéricos de clopidogrel autorizados por procedimiento centralizado a través de la EMEA

Medicamento	Titular original	Indicaciones aprobadas	Fecha de autorización	Situación en España
1. Clopidogrel 1A Pharma	Acino Pharma GmbH	3*	13/10/09	No comercializado
2. Clopidogrel Acino	Acino Pharma GmbH	3	09/09/09	No
3. Clopidogrel Acino Pharma	Acino Pharma GmbH	1*	16/10/09	No
4. Clopidogrel Acino Pharma GmbH	Acino Pharma GmbH	1	16/10/09	No
5. Clopidogrel Dura	Mylan dura GmbH (Alemania)	1	14/10/09	No
6. Clopidogrel HCS	HCS bvba (Bélgica)	1	14/10/09	Sí
7. Clopidogrel Hexal	Acino Pharma GmbH	3	13/10/09	No
8. Clopidogrel ratiopharm	Acino Pharma GmbH	1	02/12/09	No
9. Clopidogrel ratiopharm GmbH	Acino Pharma GmbH	3	13/10/09	Sí
10. Clopidogrel Krka	Krka, d.d.,	1	15/12/09	
11. Clopidogrel Mylan	Mylan S.A.S. (Francia)	1	15/12/09	
12. Clopidogrel MYLAN Pharma	Mylan S.A.S. (Francia)	1	09/11/09	
13. Clopidogrel Qualimed	Qualimed	1	14/10/09	
14. Clopidogrel Sandoz	Acino Pharma GmbH	1	09/11/09	
15. Clopidogrel TAD	Tad Pharma GmbH	1	16/02/2010	
16. Clopidogrel Teva	Teva Pharma B.V. (Holanda)	3	14/10/09	No
17. Clopidogrel Winthrop	Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC	3	10/03/2010	No

*Indica que de acuerdo con la ficha técnica clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en:

- Pacientes que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes que presentan un síndrome coronario agudo: a) síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un *stent* después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) y b) pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

**Indica que de acuerdo con la ficha técnica clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en: pacientes que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.

Adaptada de: www.ema.europa.eu/hmts/human/epar/c.htm. Consultada en marzo de 2010.

primario y secundario para poner las siglas EFG. Obligatoriamente debe salir al mercado al precio de referencia o inferior, si lo desea, y compite directamente con los demás genéricos. Está tan claro que es el mismo producto que la normativa le exige de demostrar que es intercambiable⁵. Algunos los denominan “autogénicos”.

Dado que la mayoría de los Servicios de Salud fomentan la prescripción por principio activo o de genéricos, con esta estrategia consiguen acceder a la porción de mercado de sus competidores directos. Se ha detectado que en algunos casos se publicitan como “el único genérico idéntico al medicamento de referencia” o “el único genérico con todas las indicaciones que el original”; son mensajes de legalidad cuestionable dado que el lector puede interpretar una diferencia en eficacia y/o calidad que no existe.

Un ejemplo de ello es el Clopidogrel Ratiopharm GmbH® 75 mg. El titular del medicamento es Acino Pharma GmbH®, empresa dedicada a desarrollos farmacéuticos con sedes en Suiza y Alemania, que a su vez comercializa su propio clopidogrel genérico en varios países de Europa y que permite a Ratiopharm GmbH® su comercialización (en forma de medicamento licenciatario genérico, ver artículo 7 y 12 del Real Decreto 1345/2007). Se autorizó por procedimiento centralizado a través de la EMEA en octubre de 2009. Los motivos por los que puede contener todas las indicaciones son:

- Dispone de permiso del titular del medicamento original, en este caso es Sanofi Pharma®-Bristol-Myers Squibb SNC®. Esto es poco probable pero no imposible.
- El titular del medicamento original no puede impedirlo por caducidad de la patente de segunda indicación.
- Al titular del medicamento original no le interesa litigar en este asunto.

El autor de este artículo preguntó por este asunto a los responsables de Ratiopharm en España y señalaron que desde su matriz en Alemania les habían confirmado la inexistencia de conflicto de patentes. El tiempo nos dirá si están en lo cierto o si su medicamento queda inmovilizado tras la denuncia en el juzgado de los titulares de Plavix® e Iscover®. Si no ha ocurrido ya, está claro que no hay conflicto.

Tras esta situación, están ciertas maniobras comerciales habituales entre los medicamentos de todo tipo, como son las licencias de comercialización. Al igual que empresas como Pfizer® conceden licencias a terceros para comercializar sus productos (véase el caso de atorvastatina, donde Cardyl® se comercializa también como Zarator® y Prevencor®, marcas de otras empresas licenciatarias), con los titulares de medicamentos genéricos ocurre lo mismo; cuando consiguen demostrar la bioequivalencia que va a permitir su

Tabla 2 Cuantía de la tasa por prestación de servicios y realización de actividades de la Administración General del Estado en materia de medicamentos, de acuerdo con el título X de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

Tipo	Descripción	Euros
1.01	Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento de uso humano genérico	8.105,12
1.02	Epígrafe suprimido por el artículo 47,7 de la Ley 25/2009, de 22 de diciembre, de modificación de diversas leyes para su adopción a la Ley sobre el libre acceso a las actividades de servicios y su ejercicio	0,0
1.03	Procedimiento de autorización e inscripción en el registro de un medicamento de uso humano distinto a los contemplados en el epígrafe 1.01	19.925,41
1.04	Procedimiento de transmisión de la titularidad de la autorización de un medicamento de uso humano	677,05
1.05	Procedimiento de modificación de la autorización de un medicamento de uso humano, definida como de "importancia mayor" en el Reglamento (CE) N° 1084/2003 de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003	6.844,34
1.06	Procedimiento de modificación de la autorización de un medicamento de uso humano, calificada de tipo 1.b) en el Reglamento (CE) 1084/2003 de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003	1.200,47
1.07	Procedimiento de modificación de la autorización de un medicamento de uso humano, calificada de tipo 1.a) en el Reglamento (CE) 1084/2003 de la Comisión Europea, de 3 de junio de 2003	696,16
1.08	Procedimiento de renovación de la autorización de medicamento de uso humano	2.251,29
1.09	Presentación de declaración anual simple de intención de comercializar un medicamento de uso humano ya autorizado	115,51
1.10	Procedimiento de autorización para la "importación paralela" de un medicamento de uso humano	710,09
1.11	Procedimiento de modificación de la autorización para la "importación paralela" de un medicamento de uso humano	352,19
1.12	Procedimiento de renovación de la autorización para la "importación paralela" de un medicamento de uso humano	352,19
1.13	Expedición de certificado europeo de liberación de lote para vacunas y hemoderivados de uso humano cuando se requiere el análisis de un granel y de un medicamento de uso humano	710,09
1.14	Expedición de certificado europeo de liberación de lote para vacunas y hemoderivados de uso humano cuando se requiere el análisis de un medicamento de uso humano	352,19
1.15a	Evaluación de informe periódico de seguridad de un medicamento. a) Semestrales y anuales	367,78
1.15b	Evaluación de informe periódico de seguridad de un medicamento: b) Trienales	2.227,7

autorización, es común que se llegue a acuerdos comerciales similares como el protagonizado entre Acino Pharma GmbH® y Ratiopharm GmbH® con clopidogrel (tabla 2). El primero permite al segundo la utilización del expediente de autorización para poner en el mercado "su" clopidogrel.

En el caso del clopidogrel genérico, la empresa Acino Pharma GmbH® hizo varias solicitudes distintas, basadas en medicamentos diferentes pero con idéntico principio activo (tabla 1). La única diferencia entre las fichas técnicas de ambos productos son las indicaciones. Parece que los solicitantes no tenían claro los resultados de un posible conflicto de patentes de segunda indicación a su favor y apostaron por lo seguro: solicitar autorización para el mismo medicamento bajo marcas distintas y con información de indicaciones en ficha técnica diferente (véanse filas 2, 3 y 4 de la tabla 1 y filas 8 y 9). Una vez despejadas las dudas sobre la posibilidad de comercializar un genérico de clopidogrel con todas las indicaciones, éste es el elegido para la comercialización. De los dos genéricos de clopidogrel de Ratiopharm GmbH®, sólo comercializan en España el que más les interesa.

Aunque se han hecho esfuerzos por aumentar la transparencia e información en los expedientes de evaluación de medicamentos, queda de manifiesto una importante laguna que puede ser fácilmente subsanable. Sería muy útil que los profesionales sanitarios pudieran consultar en la propia ficha técnica o en alguna base de datos de la AEMPS si la

ausencia de indicaciones iguales entre dos medicamentos con la misma composición cualitativa y cuantitativa obedece a motivos de patentes o a eficacia y/o seguridad no intercambiable.

Esto se hace especialmente necesario cuando se ha publicado recientemente una norma como el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Debe quedar claro cuándo el médico prescriptor está ante una situación de utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tal como se describe en el capítulo III de la norma. Esta norma estaba diseñada para dar cobertura legal a la prescripción puntual de, por ejemplo, levodopa en el síndrome de piernas inquietas, no recogido en su ficha técnica al no haberse demostrado. Si bien la norma ha eliminado burocracia al médico prescriptor de acuerdo con su artículo 13, esta práctica "tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consen-

timiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre”.

Debe quedar claro que esta situación no tiene nada que ver con la petición excepcional de no incluir las indicaciones amparadas bajo una patente de segunda indicación realizada por el titular de un medicamento genérico a la autoridad evaluadora correspondiente.

LA MARCA EN LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Otro caso que demanda explicaciones es la aparición de genéricos con nombre de fantasía. En particular, resulta curioso el caso de Neobrufen® 600 mg EFG. Se trata de un “autogénico” cuyo titular es Abbott Laboratorios S.A., que en este caso ha preferido mantener la marca del original. Como se ha explicado anteriormente, lo normal es que no deba aportar datos preclínicos ni clínicos para demostrar la equivalencia con el medicamento de referencia por ser el mismo medicamento que el de referencia.

¿Para qué sacar al mercado un genérico de su propio producto? Exclusivamente por interés comercial. La intervención administrativa de los precios de los medicamentos obliga a adaptarse al precio de referencia cuando aparece el genérico (si no lo hace es como si quedara fuera de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud). Al lanzar su “autogénico” se consigue más presencia en el mercado.

No obstante, cabe resaltar que la intención de la normativa es que tras los medicamentos de referencia las “copias” autorizadas, cuando corresponda, sean medicamentos genéricos, ya que éstos han demostrado su intercambiabilidad. No se concederán las siglas EFG a medicamentos que no se ajusten a la definición de medicamentos genéricos o cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad. Por ese motivo, en abril de 2007 la solicitud de autorización de Neobrufen® 600 mg fue revocada por la AEMPS para luego ser autorizado como Neobrufen® 600 mg EFG en agosto de 2008. Se supone que es bioequivalente a Brufen® 600 mg comprimidos recubiertos, siendo el mismo medicamento con la única diferencia del acondicionamiento final.

La denominación de los genéricos en España se puede hacer de dos formas⁵:

- Con la denominación oficial española del principio activo y, en su defecto, con la denominación común usual o científica de dicha sustancia acompañada, en su caso, del nombre o marca del titular o fabricante.
- Con una marca, siempre que no pueda confundirse con una denominación oficial española o una denominación común internacional ni inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

Este aspecto ya se contemplaba en el apartado IV de la exposición de motivos de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, tal como se solicitaba a España desde la Comisión de la UE, puesto que en otros países comunitarios los genéricos podían tener nombre de fantasía desde hacía años.

Tenemos en el mercado varios casos de este tipo: como diferentes genéricos que tienen como principio activo que-tiapina: Psicotric®, Qudix®, Ilufren®, etc. Sabemos que son genéricos porque deben llevar las siglas EFG. Esto se contempló en la normativa ante las reivindicaciones de fabricantes de genéricos, asociaciones de consumidores y pacientes por varios motivos:

- Para facilitar la identificación de los medicamentos y que los pacientes tengan mayor facilidad para nombrarlos en lugar de hacerlo a través de su principio activo.
- Para mejorar la imagen de los medicamentos genéricos y asimilarlos más a los de referencia.
- Para facilitar su prescripción por parte de algunos profesionales médicos que sienten animadversión a todo lo que “huela” a genérico.

CONCLUSIONES

1. La ficha técnica de un medicamento genérico puede no tener las mismas indicaciones que el medicamento de referencia por motivos de patente de segunda indicación, no por diferencias en su composición, eficacia o seguridad.
2. Para un medicamento dado, no se podrá prohibir que los médicos prescriban el uso de un genérico del mismo para cualquiera de sus indicaciones, siempre que ésta requiera la misma dosificación del mismo principio activo. El genérico ha demostrado su intercambiabilidad.
3. Se necesita mayor transparencia para que la información de la ficha técnica indique si la ausencia de indicaciones se debe a cuestiones de patentes de segunda indicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Artículo 13; Reglamento (CEE) nº 1768/92 del Consejo de 18 de junio de 1992, relativo a la creación de un certificado complementario de protección para los medicamentos; DOCE nº 182 de 2.7.1992, p. 1.
2. Reglamento (CE) no 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) no 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004 (Texto pertinente a efectos del EEE); (DO L 378, 27.12.2006, p.1).
3. Convenio de 5/10/1973 sobre concesión de Patentes Europeas, hecho en Munich. Instrumento de adhesión de España de 10/07/1986; BOE de 30/09/1986, nº 234.
4. Fernández-Novoa Valladares L. Conceptos básicos. Patente de procedimiento. “Procedimiento por analogía. Patente de producto. Patente de segunda indicación. Posesión de patente posterior. Certificado complementario de protección de los medicamentos”. Comunicaciones en propiedad industrial y derecho de la competencia. 2002;25:29-52.
5. Artículo 7 del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
6. Conjuntos C155 y C159 de la ORDEN SCO/3803/2008, de 23 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de

medicamentos, sus precios de referencia y se revisan los precios de referencia determinados por Orden SCO/3997/2006 de 28 de diciembre y por Orden SCO/3867/2007 de 27 de diciembre. BOE nº 315 de 31 de diciembre de 2008.

7. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4

de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 239, 5-Oct-2007.

8. Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo, por el que se regula el procedimiento para el establecimiento, mediante visado, de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos. BOE nº 114, 12-May-2007.