

# GENÉRICOS: SUS INDICACIONES, DENOMINACIONES, MARCAS Y EXCIPIENTES

Paredero Domínguez JM. Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años han ido apareciendo un número creciente de medicamentos genéricos donde las indicaciones recogidas en su ficha técnica, difieren con 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 temporalmente. Ante la comercialización de genéricos con sales, excipientes, ésteres, complejos, etc, distintos a los del medicamento de referencia, es necesario conocer que estos cambios están debidamente cuantificados en el procedimiento de la autorización. Por otro lado, la normativa actual permite que un genérico se comercialice con nombre de fantasía, siempre que se identifique con las siglas EFG.

## PATENTE Y PERÍODO DE EXCLUSIVIDAD

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 n.º 73, 26 de marzo de 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 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)<sup>1</sup>. 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 pediátrico<sup>2</sup>.

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 de exclusividad no vencerán de igual manera en todos los países. 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.

- **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.

- **Patente de segunda indicación.** De acuerdo con el criterio del Convenio de Munich sobre la Concesión de Patentes Europeas<sup>3</sup>, ratificado por España, las reivindicaciones de segundas indicaciones son adecuadas para proteger nuevos usos de medicamentos ya conocidos.

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). Tras una modificación de la 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<sup>4</sup>.

## Período 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 ayuda al fomento del I+D de la industria.

Una de las medidas de protección más relevantes es el denominado “período 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. 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 significativo en comparación con las terapias existentes<sup>5</sup>. Este período es **independiente de las patentes.**

En función del tiempo empleado en la investigación, el período de protección de la autoridad sanitaria puede ser mayor que el de la patente. 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 de producto demandado y 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 el Escitalopram Sandoz EFG<sup>®</sup>.

## **LAS INDICACIONES DE LOS GENÉRICOS**

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 ejemplos, podemos citar la paroxetina, cuya indicación para el “trastorno de estrés posttraumático” 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 o con los genéricos de escitalopram que, recogen solamente una de las cinco indicaciones del medicamento de referencia (Cipralex<sup>®</sup>): “Tratamiento de episodios depresivos mayores”.

Esta situación puede desconcertar, sobre todo en el caso de medicamentos que, con la misma composición cualitativa y cuantitativa, han ido patentando diferentes indicaciones. Algunos de ellos han optado por diferenciar a través de marcas comerciales, lo que es indistinguible desde un punto de vista farmacológico. Un ejemplo de ello son los fármacos que contienen ropinirol de 0,25 mg: Requip<sup>®</sup> y Adartrel<sup>®</sup>, 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 idéntica composición cualitativa y cuantitativa. El genérico de Adartrel<sup>®</sup> no debería aparecer antes de 2016 (debido al período de exclusividad de datos, sin perjuicio de la patente), mientras que los genéricos de Requip<sup>®</sup> ya están en el mercado. En ambos casos, el genérico estará vinculado a las indicaciones de su medicamento de referencia.

**¿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 período de exclusividad de datos, en su caso. ***Esto parece contradecir el principio de bioequivalencia e intercambiabilidad entre medicamentos de referencia y genérico,*** 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 Agencia Europea de Medicamentos (EMA), lo permita.

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 se propició la salida al mercado del genérico sin todas las indicaciones. 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 la misma eficacia y seguridad que el medicamento original.

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 van a generar, como ya ha ocurrido con los genéricos de olanzapina, entre otros, en 2008<sup>6</sup>.

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 prescrita 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 normativa<sup>7</sup>. En este caso, tampoco se vincula la sustitución a la indicación, como era de esperar.

**¿Por qué hay genéricos que incluyen todas las indicaciones y otro no?** 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 con relación a la 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 primario y secundario para poner las siglas EFG. Obligatoriamente, debe salir al mercado al precio de referencia o menor, 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 intercambiable<sup>5</sup>. 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 caso que llama la atención es cuando un genérico se destaca de los demás ofreciendo todas las indicaciones del medicamento original en su ficha técnica, en contraste con lo que ocurre con otros genéricos. 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 permite a Ratiopharm su comercialización (como medicamento licenciario, ver artículo 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.

Aunque se han hecho esfuerzos por aumentar la transparencia e información en los expedientes de evaluación de medicamentos, queda de manifiesto una laguna que puede ser fácilmente subsanable. Sería muy útil que los profesionales sanitarios pudieran consultar la información oficial que les garantice que la ausencia de alguna indicación entre dos medicamentos con la misma composición

cuali-cuantitativa, obedece a motivos relacionados con las patentes y cuales son sus causas y que se les aclare que no obedece a diferencias en eficacia y/o seguridad.

## 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 SNS). Al lanzar su “autogénico”, se consigue más presencia en el mercado.

La denominación de los genéricos en España se puede hacer de dos formas<sup>5</sup>:

- 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, dado que, en otros países comunitarios, los genéricos podían tener nombre de fantasía desde hacía años.

Existen en el mercado varios casos de este tipo, como diferentes genéricos que tienen como principio activo quetiapina: Psicotric®, Qudix®, Ilufren®, etc. **Todos ellos son genéricos y los identificaremos como tal 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.

## LA INFLUENCIA DE LAS SALES Y LOS EXCIPIENTES

Aunque parecía que el debate ya se había desterrado, de manera cíclica vuelven a surgir dudas sobre la influencia de los excipientes o las diferentes sales que acompañan al principio activo en un medicamento genérico. Hay que dejar claro que estos aspectos ya están abordados debidamente en el procedimiento de evaluación y autorización de medicamentos. De acuerdo con la definición de genérico<sup>5</sup>, “las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia, en cuyo caso, el solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar la seguridad y/o eficacia de la diversidad de sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado”.

Ello implica que cualquier diferencia en la formulación química de un mismo principio activo del genérico, requiere demostración de sus posibles efectos en seguridad y/o eficacia respecto al de referencia. En ese sentido la normativa es clara<sup>8</sup>: “Cuando el principio activo de un medicamento esencialmente similar contenga la misma fracción terapéutica que el medicamento autorizado original, asociada a un complejo/derivado de sales/ésteres diferentes, habrá de probarse que no se produce alteración alguna de la farmacocinética de

la fracción, la farmacodinamia y/o la toxicidad que pueda modificar su perfil de seguridad/eficacia. De lo contrario, se considerará que tal asociación constituye un nuevo principio activo”. Es decir, que si una atorvastatina magnésica tiene las siglas EFG, ha demostrado que el cambio de sal con respecto al medicamento de referencia (atorvastatina cálcica) no tiene influencia en la seguridad y/o eficacia del medicamento, **de lo contrario no se le consideraría genérico**.

Una situación similar sucede con el clopidogrel besilato contenido en numerosos EFG, que difiere del clopidogrel hidrogenosulfato que contiene Plavix<sup>®</sup>. La EMEA lo ha declarado bioequivalente porque “produce los mismos niveles de principio activo en el organismo y que sus beneficios y riesgos son los mismos que los medicamentos de referencia”<sup>9</sup>.

### 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 de referencia dado, nadie puede prohibir que los médicos lo prescriban por principio activo o que prescriban un genérico del mismo en cualquiera de sus indicaciones autorizadas.
3. Sería recomendable una mayor transparencia para que la ficha técnica indique si la ausencia de indicaciones iguales en medicamentos bioequivalentes, está motivada por patentes de segunda indicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Artículo 13; Reglamento (CEE) n.º 1768/92 del Consejo de 18 de junio de 1992, relativo a la creación de un certificado complementario de protección para los medicamentos; DOCE n.º 182 de 2 de julio de 1992, p. 1.
2. Reglamento (CE) n.º 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.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (Texto pertinente a efectos del EEE); (DO L 378, 27 de diciembre de 2006, p. 1).
3. Convenio de 5 de octubre de 1973 sobre concesión de Patentes Europeas, hecho en Munich. Instrumento de adhesión de España de 10 de julio de 1986; BOE de 30 de septiembre de 1986, n.º 234.
4. Fernández-Novoa Valladares, Luis. 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: p 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 n.º 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 n.º 239, 5 de octubre de 2007.
8. Anexo I, parte II. 3 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.
9. European Public Assessment Report (EPAR). Clopidogrel Acino. Discussion on Clinical Aspects. London (UK): European Medicines Agency; 2010.

### Comité de Redacción:

Arayo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-141-2000