

Aclaraciones al concepto de genérico

Díez M. V. *
Errecalde M. F. (†)

INTRODUCCIÓN

Uno de los asuntos de mayor actualidad en España cuando se trata de *medicamentos* es el de los llamados «*genéricos*». Se ha hablado y se habla de ellos en muy diversos ámbitos, desde la medicina y la farmacia, a las tertulias cotidianas de aquéllos a los que el hecho de ser potenciales consumidores de «medicamentos baratos» autoriza a opinar sobre ellos.

Evidentemente, para los profesionales sanitarios este tema no es nuevo ya que, desde hace años, se debate sobre la idoneidad de la prescripción de genéricos, fundamentalmente en relación a la necesidad de contención del gasto en medicamentos, con opiniones al respecto muy diferentes y frecuentemente enfrentadas. En general, médicos y farmacéuticos identifican inmediatamente como genéricos a los «medicamentos sin marca», y se aplican a ellos conceptos en su mayoría importados de otros países, aun cuando la situación española no sea directamente extrapolable a la de otros lugares.

Estos profesionales ya «informados» han recibido con sorpresa que desde la Administración Sanitaria se hable de *Especialidades Farmacéuticas Genéricas* como si de una novedad se tratara, y como tal se las considere continuamente en los medios de comunicación. Las reacciones ante este hecho son de lo más diverso y pasan desde la negación de esa supuesta novedad, hasta la duda ante la aparición de los nuevos conceptos, traduciéndose finalmente en un desconcierto global que se expresa con preguntas como «Entonces...¿éstos son o no son genéricos?».

La intención de este artículo es aclarar de forma breve y concisa las principales ideas que definen los genéricos y situar estas especialidades en el panorama terapéutico español, con el objeto de que todos aquellos implicados en este laberinto logren ordenar sus ideas y encontrar definitivamente la puerta de esta

nueva realidad que suponen las Especialidades Farmacéuticas Genéricas en nuestro mercado.

EL MERCADO FARMACÉUTICO ESPAÑOL «ANTES DE» LOS GENÉRICOS

Para entender adecuadamente el concepto de genérico y conocer el lugar que ocupan éstos en el mercado, es preciso revisar brevemente el vademécum terapéutico español. De todos es sabido que, al consultar en el «Catálogo de Especialidades Farmacéuticas» del Consejo General de Colegios de Oficiales de Farmacéuticos, lo más habitual es encontrarse que, para un determinado principio activo, forma farmacéutica y dosis, existen numerosas especialidades farmacéuticas con nombres distintos, pertenecientes a distintos laboratorios farmacéuticos. Todas estas especialidades pueden agruparse en cuatro categorías desde el punto de vista de la titularidad (o derechos de propiedad) de la investigación realizada con la molécula en cuestión: *innovador*, *licencias*, *copias* y *genéricos*.

1.— Medicamento innovador: Es aquél que contiene un principio activo nuevo y con el que se ha realizado una investigación y desarrollo completo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica. Es por tanto el primero, y a veces el único, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica de la especialidad farmacéutica concreta. Generalmente está comercializado en distintos países por el mismo titular, incluso con el mismo nombre, y en algunas ocasiones su marca llega a ser considerada por los prescriptores como sinónimo del principio activo.

2.— Licencias: Se trata de los mismos productos que el innovador, comercializados por otras compañías farmacéuticas con autorización expresa del investigador, que proporciona al licenciatario la información necesaria de su propio expediente de registro. De esta manera el laboratorio innovador pretende ampliar su cota de mercado, ya que bajo una aparente competencia, se trata de sumar el potencial

(*) Dirección Gral. Farmacia y Productos Sanitarios. Mº Sanidad y Consumo. Madrid.

de diversas redes comerciales introduciendo un mismo producto.

3.— «Copias»: Bajo este término se agrupan todas aquellas especialidades que salen al mercado después del innovador, conteniendo el mismo principio activo, pero sin consentimiento de éste. Estas especialidades han de cumplir los mismos criterios de calidad que los anteriores y basan sus datos de seguridad y eficacia terapéutica en la documentación publicada que existe sobre dicho principio activo. En este grupo existe una gran miscelánea que es el origen de la confusión existente sobre los genéricos, fundamentalmente por dos aspectos: el nombre comercial y la demostración de equivalencia terapéutica con el innovador o no.

En cuanto al nombre comercial, la mayoría de las copias se denominan con una marca de fantasía que les permite, una vez en el mercado, competir con el innovador y las licencias «como uno más». También existen copias cuyo nombre es el del principio activo bajo Denominación Común Internacional (DCI) o Denominación Oficial Española (DOE — que es la DCI castellanizada), seguido del nombre del titular o fabricante de la especialidad. Este subgrupo es el que se ha considerado globalmente como medicamentos genéricos hasta ahora, sin otras consideraciones más que el precio, generalmente inferior al de los anteriores en el mercado. Este planteamiento no es suficiente ya que a partir del nombre de una especialidad no se puede distinguir si ésta es bioequivalente o no con el innovador, requisito que se ha observado en otros países para ser genérico.

Desde julio de 1993, con la entrada en vigor de un nuevo Real Decreto sobre evaluación, autorización y registro de medicamentos, se alude a las copias como a especialidades «*esencialmente similares*» a otras ya comercializadas, siendo necesario para su autorización la demostración de que el producto es intercambiable con el anterior y reservando a la Dirección General de Farmacia el establecimiento de los requisitos específicos que han de cumplirse para ser considerado esencialmente similar. En la práctica esto se traduce en que todos los productos copia evaluados a partir de entonces han tenido que demostrar equivalencia terapéutica con una especialidad de referencia mediante los correspondientes ensayos de bioequivalencia. En esta fase es importante el matiz que introduce la palabra «evaluados» ya que, por el desfase que se produce entre la evaluación de una especialidad y su puesta en el mercado, es posible que con posterioridad a julio de 1993 hayan aparecido en el mercado copias, con marca o sin ella, sin demostración de bioequivalencia. Paralelamente, hay especialidades

copia autorizadas en España antes de esa fecha y que en su día demostraron ser bioequivalentes aunque no se recogiese legalmente su exigencia.

El por qué, a diferencia de lo que ocurre en otros países, se han podido registrar copias en España casi de forma inmediata a la autorización de los medicamentos innovadores radica en la legislación sobre patentes vigente hasta octubre de 1992. No es objeto de este trabajo el entrar a fondo en el tema de la propiedad industrial pero, en líneas generales, conviene explicar en qué consiste globalmente la diferente, aunque no exclusiva, situación española. Mientras que en algunos países comunitarios (Alemania, Dinamarca, Gran Bretaña, Holanda) o en Estados Unidos y Canadá, existía la patente de *producto*, y por tanto el propietario de una patente impedía toda copia de éste mientras estaba vigente la patente, en otros países como España sólo era legal patentar el *procedimiento de obtención* de un producto farmacéutico. Esto ha dado lugar a que si otro laboratorio podía obtener el mismo principio activo por otro procedimiento lo patentase a su vez y por tanto pudiese legalmente fabricarlo. Debido a esta situación, no se puede agrupar como genéricos a todo el mercado de copias (criterio que se utiliza en otros países y que se ha trasladado al nuestro a veces para cuantificar el volumen del mercado de genéricos), ni se puede restringir a las especialidades denominadas por el principio activo seguido del nombre del titular o fabricante. Hace cinco años la legislación de patentes española introdujo la patente de producto por lo que, aunque haya que seguir conviviendo con la situación heredada de la etapa anterior, en unos años el panorama se irá clarificando, con innovadores que gozarán de un período de exclusividad y genéricos que saldrán al mercado una vez agotada la patente de producto.

DEFINICIÓN DE ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA GENÉRICA

La confusión existente entre los conceptos de genérico y «copia» se ha resuelto en España de forma similar a la llevada a cabo en Francia, con la introducción de una modificación a la Ley del Medicamento el 30 de diciembre de 1996. En ella se define Especialidad Farmacéutica Genérica como «*La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo*

perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia». Además se concreta que «Cuando se trate de especialidad farmacéutica genérica, la denominación estará constituida por la Denominación Oficial Española o, en su defecto, por la denominación común o

científica acompañada del nombre o marca del titular o fabricante. Las especialidades farmacéuticas genéricas se identificarán por llevar la sigla EFG en el envase y etiquetado general». A partir de esta definición se equipara la situación española a la existente desde hace años en otros países y se introduce un distintivo que identificará a los genéricos (en España EFG, en Francia GE o en Italia AIC/G). De que tanto la equivalencia terapéutica como los demás requisitos se cumplan ya se ocupará la Autoridad Sanitaria competente, que evaluará si la especialidad es merecedora de ser considerada genérica (Tabla I).

TABLA I

RESUMEN DE REQUISITOS TÉCNICOS QUE DIFERENCIAN A LOS GENÉRICOS

BIOEQUIVALENCIA	NOMBRE COMERCIAL	SIGLAS EFG	CONSIDERACIÓN
Sí	DCI más nombre titular	Sí	GENÉRICO
Sí	DCI más nombre titular	No *	«Esencialmente similar»
Sí	Marca de fantasía	No	«Esencialmente similar»
No hay datos	DCI o marca de fantasía	No	«Copia»

(*) Hasta que el titular solicita el uso de las siglas EFG.

Este marchamo por tanto, implica que el producto, no sólo ha superado la evaluación de todos los aspectos de calidad de la misma manera que cualquier otro medicamento, sino que ha demostrado su equivalencia terapéutica con el medicamento innovador, generalmente a través de un estudio de bioequivalencia.

LA BIOEQUIVALENCIA, REQUISITO IMPRESCINDIBLE

Dejando aparte las consideraciones legales que definen a los genéricos, el requisito técnico que condiciona la evaluación de la seguridad y eficacia clínica de los genéricos, y el que más preocupa a

médicos, farmacéuticos y pacientes, es la demostración de su equivalencia terapéutica con el innovador con el fin de garantizar su intercambiabilidad. Esta condición se demuestra mediante ensayos clínicos de bioequivalencia o equivalencia *in vivo*, es decir, ensayada en humanos.

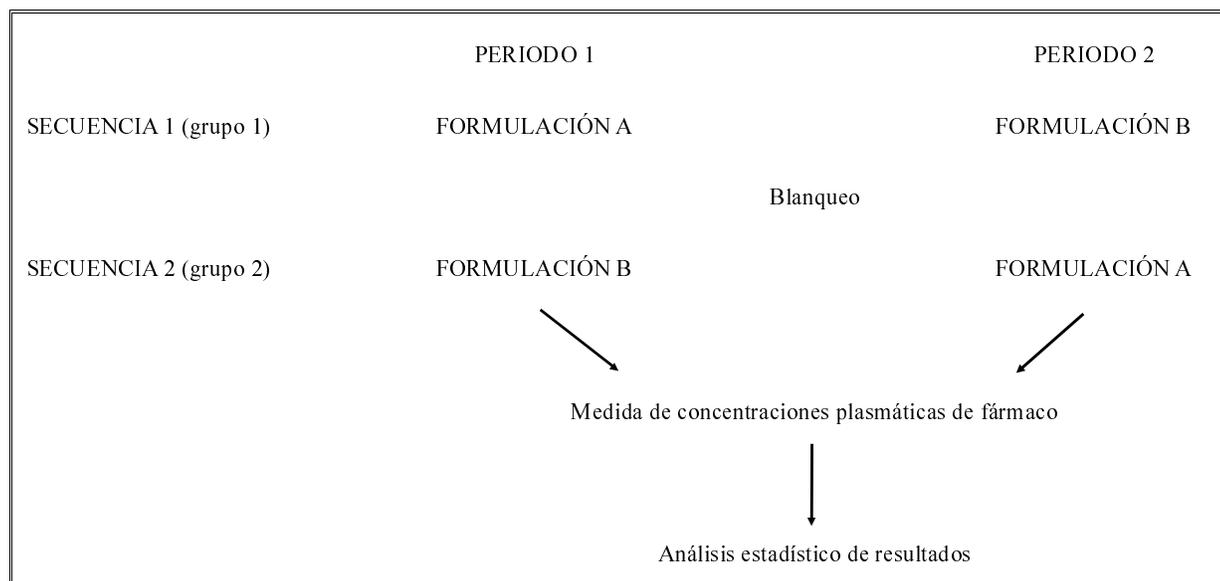
El concepto universalmente aceptado de que «a concentraciones plasmáticas iguales de un mismo principio activo se obtienen efectos farmacológicos iguales», permite que la comparación de las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de una y otra formulación a un determinado número de sujetos, sea el instrumento más adecuado para establecer la equivalencia *in vivo* o *bioequivalencia* entre dos especialidades. Dicha

comparación se realizará mediante datos de *biodisponibilidad*, es decir, la cuantía y la velocidad con las que una sustancia activa o su fracción terapéutica pasan de una forma farmacéutica a la circulación general. Por tanto, un estudio de bioequivalencia está encaminado a la determinación de la biodisponibilidad relativa de una formulación test respecto a una de referencia, así como a la comparación de otros parámetros farmacocinéticos relevantes.

Haciendo una descripción somera del tema, se puede considerar que en la mayoría de los casos el estudio de bioequivalencia consiste en la administración secuencial de dos formulaciones a dos grupos de individuos, generalmente voluntarios sanos, con un

diseño cruzado 2x2, aleatorizando el individuo a la secuencia, de manera que un grupo recibe primero la referencia y luego el test y el otro grupo la secuencia contraria, separando la administración entre ambos productos por un tiempo de blanqueo adecuado. En cada período se toman muestras sanguíneas sucesivas de todos los individuos y se determinan las concentraciones plasmáticas de principio activo obtenidas con una y otra especialidad. Tras el cálculo de determinados parámetros farmacocinéticos y mediante un análisis estadístico específico, se concluirá si «el rendimiento» de ambos productos es equivalente o no (Figura 1). Las características concretas de cada principio activo marcarán en cada caso la necesidad de un diseño más o menos complejo a partir de este esquema básico común.

FIGURA 1
ESQUEMA BÁSICO DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA CRUZADO 2x2



Conviene aclarar que la validez de estos ensayos para el establecimiento de equivalencia terapéutica es reconocida por todas las Autoridades Sanitarias de la Unión Europea, así como por países como Japón, Estados Unidos y Canadá, e incluso la Organización Mundial de la Salud se ha hecho eco de las directrices de estos países elaborando su propio documento al respecto.

CONCLUSIÓN

La aparición de genéricos en España es una novedad en tanto en cuanto no existía una definición legal específica para ellos, definición que ha introducido la Ley del Medicamento y que sólo tiene un año de antigüedad. Esto es independiente del hecho de que existan numerosas especialidades

farmacéuticas en el mercado que cumplen exactamente los mismos requisitos que los genéricos aunque no posean el distintivo EFG y por tanto no puedan considerarse legalmente genéricos sino especialidades «esencialmente similares» a otras. El establecimiento de nuevas medidas como los precios de referencia probablemente obligará a editar listados

que contribuirán a clarificar esta situación de transición, informando sobre la intercambiabilidad de determinadas especialidades farmacéuticas, sin perjuicio del hecho de que cualquier medicamento autorizado por las Autoridades Sanitarias competentes ha de cumplir necesariamente los tres criterios básicos de *calidad, seguridad y eficacia*.