

EL REGISTRE DE LES ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES GENÈRIQUES

Francisca Laguna Ramírez*

Com diu una cita que el gabinet jurídic Faus & Moliner publica ens els "quadernets Càpsules", explica Gabriel García Márquez a *Cien años de soledad*, que, quan Aureliano Buendía va conèixer el gel, el món era tan recent que moltes coses no tenien nom, i per a esmentar-les calia assenyalar-les amb el dit. L'actual debat sobre genèrics ens porta a pensar que, a vegades, en el nostre entorn jurídic, fa la sensació que les coses no existeixen fins que es defineixen o fins que existeix un registre on s'inscriuen.

Intentarem seguir els passos que s'han donat en aquesta definició i que han desembocat en les exigències del dossier de registre d'una especialitat farmacèutica genèrica. Per això hem extraurem de la legislació més recent els textos que des de l'any 1990 han anat configurant els requisits d'aquesta especialitat farmacèutica.

Com tots sabem, encara estan per a desenvolupar aspectes d'aquestes especialitats com són: el fàrmac de referència; el preu; els principis actius no susceptibles de ser genèrics.

En un moment, com és l'actual, en el qual les fronteres no existeixen, en el qual Europa introduirà la moneda única, es vol avançar en aquest mercat de genèrics i intentar harmonitzar les grans diferències existents ocasionades per polítiques de registre diferents a les dels anys anteriors.

Ja a la Llei del Medicament vam tenir la finestra oberta al genèric. Els articles 16, 89 i 90, referits a la denominació d'especialitats farmacèutiques, a la prescripció segons la Denominació Oficial Espanyola (DOE) i a la substitució pel farmacèutic, obren ja aquesta finestra al medicament genèric.

Durant aquests anys, ens hem acostumat a parlar d'aquest tipus de productes. Des de l'Administració fins als mitjans de comunicació públics, s'han encarregat de recordar-nos que tindríem el genèric a Espanya. Recordo, quan s'estava gestant la Llei d'Acompanyament dels Pressupostos de l'Estat del 1997, que en el nostre àmbit només es parlava de la inclusió en aquest paquet legislatiu del genèric. Efectivament, s'introdueix una modificació de la Llei del Medicament a l'article 8, i es defineix concretament l'especialitat farmacèutica genèrica. També queden modificats els articles 16, paràgraf 1, i 90. És aquesta Llei la que va servir d'introducció per a comprendre les exigències de registre d'un genèric.

Especialitat Farmacèutica Genèrica:

- La mateixa forma farmacèutica.

- Igual composició qualitativa i quantitativa en substàncies medicinals que una altra especialitat de referència, el perfil d'eficàcia i seguretat de la qual està suficientment establert pel seu ús clínic continuat.

- L'especialitat farmacèutica genèrica ha de mostrar l'equivalència terapèutica amb l'especialitat de referència, per mitjà d'estudis de bioequivalència.

- Les diferents formes farmacèutiques orals d'alliberació immediata podran considerar-se la mateixa forma farmacèutica sempre que hagin demostrat la seva bioequivalència.

A aquest article s'afegeixen dos paràgrafs. És el segon d'aquests el que incideix sobre el genèric.

"Quan es tracti d'una especialitat farmacèutica genèrica, la denominació estarà constituïda per la Denominació Oficial Espanyola o, si n'hi ha, per la denominació comuna o científica acompanyada del nom o marca del titular o fabricant.

Les especialitats farmacèutiques genèriques s'identificaran per portar la sigla EFG a l'envàs i a l'etiquetatge en general."

No podem deixar enrere les modificacions del paràgraf de la partat 1 de l'Article 90.

"Si el metge prescriptor identifica a la recepta una especialitat farmacèutica genèrica, només la podrà substituir per una altra especialitat genèrica."

S'afegeix un apartat 6 a l'Article 94 de la Llei del Medicament, pel qual s'estableix que el Govern, previ informe del Consell Interterritorial del Sistema Nacional de la Salut, podrà limitar el finançament públic de medicaments, i que, d'entre les diverses alternatives bioequivalents disponibles, només seran objecte de finançament amb càrrec al Sistema Nacional de la Salut les especialitats farmacèutiques els preus de les quals no superin la quantia que per a cada principi actiu s'estableixi reglamentàriament. De totes maneres, es dona opció al pacient a escollir una altra especialitat prescrita pel metge, sempre que, a més d'abonar l'aportació, pagui la diferència existent entre el preu de la finançada públicament i el de l'especialitat escollida. Ja sembla que tenim el suport per a endevinar quin tipus de dossier de registre serà necessari per a una especialitat farmacèutica genèrica.

Efectivament, vegeu la circular de la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris, núm. 3/07, el contingut de la qual és Procediment de Tramitació de Sol·licituds d'Especialitats Farmacèutiques Genèriques.

*Farmacèutica. Junta d'AEPAR.

En l'exposició de motius de la introducció de la Llei del Medicament, es pot llegir literalment que "l'objectiu primordial de la Llei és contribuir a l'existència de medicaments segurs, eficaços i de qualitat, correctament identificats i amb informació apropiada". Aquestes són les premisses que defineixen un medicament, veurem quins són els requisits que han de reunir les Especialitats Farmacèutiques Genèriques per a ser autoritzades.

Condicions que han de reunir les especialitats genèriques:

a) Han de ser formulades amb la mateixa composició qualitativa i quantitativa en principi actiu i amb la mateixa forma farmacèutica que una especialitat farmacèutica d'investigació original de referència autoritzada a Espanya, d'acord amb un expedient complet que contingui les dades experimentals originals preclíniques i clíniques, obtingudes en el procés de I & D descobridor del medicament.

b) Han de tenir un perfil d'eficàcia i seguretat ben establert pel seu ús clínic continuat:

- 10 anys de l'autorització del producte original.
- Genèric a la Unió Europea, país amb patent de producte per al p.a.

c) Cal que el principi actiu no estigui inclòs en la legislació, atès que la seva formulació com a Especialitat Farmacèutica Genèrica no és aconsellable pel seu estret marge terapèutic o les seves característiques específiques de biodisponibilitat.

d) Han d'haver demostrat posseir una qualitat contrastada, per mitjà d'un *Drug Master File* i els corresponents processos de validació.

e) Han d'haver demostrat ser especialment similar a l'especialitat de referència, per mitjà dels estudis de bioequivalència, si s'escau.

f) Han d'estar identificada com a DOF del p. a. o com a DCI del p. a., seguida del nom o marca del titular o fabricant.

g) Han de figurar en l'etiquetatge les sigles EFG.

Circular 24/97: Les sigles EFG no han de ser inferiors a la mesura de la denominació a:

- L'embalatge exterior.
- El condicionament primari.
- El cupó precinte.
- El prospecte.
- La fitxa tècnica.

Continua la circular 3/97: El dossier de registre constarà de les Part I, Part II i Part IV, que es presentaran per duplicat. (Circular 5/97).

PART I

Part IA:

Annex I. Sol·licitud de comercialització

Annex III. Dades administratives

Part IB:

I-B-1 Fitxa Tècnica

I-B-2 Material de condicionament

Part IC:

Informe d'experts

PART II

II-A Composició

II-B Mètode de preparació. Guia i mètodes de validació

II-C Assaigs de control dels materials de partida

II-D Prova de control sobre els productes intermedis

II-E Assaigs de control sobre el producte acabat. Guia i mètodes de validació.

II-F Estabilitat

II-Q Altres informacions

PART IV

Estudis de bioequivalència segons les normes vigents sobre Medicaments de la Comunitat Europea.

Quant als sistemes de registre a utilitzar per les especialitats farmacèutiques genèriques, es pot utilitzar el Procediment Nacional o el Procediment de Reconeixement Mutu. Aquest últim, a causa de polítiques de registre diferents en els anys anteriors, és de difícil aplicació actualment.

Sembla ser que fins aquí li podríem dir a Aureliano Buendía que "ja hem conegut el gel i que no ens fa falta assenyalar-lo amb el dit". Però encara hi ha dubtes que cal aclarir.

Efectivament, el que fa especial un medicament genèric és que, mentre el medicament original acredita la seva eficàcia, i especialment la seva seguretat, per mitjà d'un dossier complet en el qual s'inclouen els resultats de proves farmacològiques, toxicològiques i clíniques, el medicament genèric aspira a acreditar l'esmentada eficàcia i seguretat per referència al dossier complet i als resultats de les proves que en el seu dia va aportar el titular de l'autorització original.

Aquesta situació planteja qüestions d'extrema importància, ja que en realitat el segon titular s'aprofita del que ha aportat el primer. La normativa que recull aquesta situació es remunta a l'any 1965, directiva 65/65 i modificacions de la 87/91. A Espanya estava ben definida la legislació amb el R. D. 767/1993, en la versió que resulta del R. D. 2000/95, que estableix clarament que s'admetran sol·licituds abreujades quan el sol·licitant demostrï que els seu producte és essencialment similar a un altre ja autoritzat a la Unió Europea, d'acord amb les normatives comunitàries, i comercialitzat a Espanya, sempre que hagin transcorregut sis anys des de la primera autorització comunitària, període que s'eleva a 10 anys en el cas de medicaments autoritzats a la Unió Europea seguint el procediment centralitzat.

La circular 3/97 de la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris ha creat una certa confusió sobre aquest tema en assenyalar que, en general, s'entendrà que el medicament genèric té un perfil d'eficàcia i seguretat ben establert i acreditat per haver transcorregut 10 anys des que el medicament original va ser autoritzat a Espanya o per estar autoritzat com a genèric en un país comunitari, on hagués estat possible obtenir una patent de producte del principi actiu.

PER QUÈ HA ESTAT TAN DIFÍCIL ESTABLIR LA NORMATIVA JURÍDICA? Per què encara queden interrogants sobre la seva aplicació?

Recollim l'especialitat Farmacèutica de Referència:

Seguint l'escrit del Dr. Pascual Segura, de tots conegut com a expert en patents, ens diu que la normativa espanyola no diu res de la quarta premissa que designa en gairebé tots els països del món com a genèric, és a dir, no diu res de la situació de la patent de l'especialitat de referència. És lògic, ja que l'Administració Sanitària no ha de mesclar les patents amb els criteris administratius per a autoritzar o denegar una especialitat farmacèutica, genèrica o no. Les patents són drets davant de particulars i no davant de l'Administració. Tot i així, el sistema de patents en el nostre país, existent fins a 1992, no ha pogut impedir l'aparició de nombroses còpies que l'Administració Sanitària ha autoritzat. Des del punt de vista de patent, no hi haurà diferència entre les especialitats còpia i les EFG, atès que les patents dels principis actius seran o bé les mateixes (moltes especialitats còpia intentaran convertir-se en EFG), o bé del mateix tipus (procediment de preparació).

Seguint al Dr. Segura, els primers medicaments genèrics, en el sentit que es dona a la majoria de països amb àmplia cultura del genèric, no apareixeran a Espanya abans de l'any 2006. Fins a aquest any serà l'Administració Sanitària, i no el dret de patent, la que determinarà quins principis actius podran ser registrats com a EFG i quins no. Lamentablement la llei és molt vaga sobre els criteris d'elecció de les especialitats de referència susceptibles de generar una EFG.

En aquest món nostre:

Què passa amb les especialitats farmacèutiques en el mercat? I amb les que estan en fase de registre?

Es poden donar situacions diverses:

- Les especialitats autoritzades amb denominació genèrica.
- Les especialitats autoritzades amb nom de fantasia
- En fase de registre en ambdues situacions

Si els interessa la qualificació EFG, s'hauran d'adaptar a la circular 3/97.

Els conceptes clau Fàrmac de Referència, Preu de Referència, que afecten no només el Registre sinó també el Sistema de Finançament Públic, és el que en aquests dies va omplint de tinta els mitjans de comunicació, no només els professionals sinó també els públics, en ser recollits en la llei d'acompanyament dels Pressupostos per a 1993: SUBSTITUCIÓ.

Suposa la substitució per un genèric d'identica composició i format d'una especialitat prescrita, sempre que superi la quantia establerta per a cada principi actiu.

Aquesta situació ha donat lloc a diverses manifestacions de les organitzacions professionals involucrades. En recollim algunes.

Organització mèdica col·legial:

"Els metges acceptem que, davant d'una emergència, se substitueixi per un altre de similar, però no que es canviïn per qüestions econòmiques. A més, en qualsevol cas, sempre s'ha de comptar amb el consentiment del pacient."

Declaració del President de l'Organització Mèdica Col·legial a l'ABC:

"Els metges hem de receptor el medicament més barat quan n'hi hagi de diversos de la mateixa qualitat i eficàcia, i per això necessitem un catàleg de bioequivalències; però una vegada que hem apostat per un fàrmac, el nostre criteri ha de ser respectat fins al final."

Col·legi de Farmacèutics de Barcelona:

El President del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona diu que, perquè aquesta mesura sigui operativa a Espanya, és imprescindible que s'obri el registre de genèrics, perquè disposem d'una gamma àmplia de principis que siguin bioequivalents, de manera que l'usuari tingui garantia amb la substitució.

II Jornades Farmacèutiques Provincials (Orense):

El desenvolupament del genèric a Espanya hauria de basar-se en sis elements la concurrència dels quals permetrà d'assegurar un mercat lleial, sanejat i eficaç.

- 1) Medicaments de referència desenvolupats per la indústria innovadora eficaçment incentivada i protegida.
 - 2) Medicaments genèrics d'eficàcia, qualitat i seguretat contrastada, autoritzats en un marc jurídic ben definit.
 - 3) Prescriptors i farmacèutics ben informats i copartípeps en la definició i gestió del sistema.
 - 4) Acceptació dels pacients.
 - 5) Avaluació precisa dels resultats i debat global previ a una revisió del sistema de la prestació farmacèutica pública.
- Per últim, cal recalcar que aquest marc legal de substitució afectarà a idees tan arrelades com són que el medicament és l'únic producte que:

- El compra qui no el consumeix ni el paga.
- El consumeix qui no el compra ni el paga.
- El paga qui no el compra ni el consumeix.

EL REGISTRE DE LES ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES GENÈRIQUES

Es fa un repàs de la legislació recent (textos posteriors al 1990) relacionada amb les condicions exigides perquè un medicament pugui ser registrat com a especialitat farmacèutica genèrica (EFG). Les condicions que ha de reunir una EFG són: a) la formulació amb la mateixa composició qualitativa i quantitativa en principi actiu i la mateixa forma farmacèutica que una especialitat farmacèutica d'investigació original de referència autoritzada a Espanya; b) un perfil d'eficàcia i seguretat ben establert pel seu ús clínic continuat; c) tenir una qualitat contrastada per mitjà dels corresponents processos de validació; d) haver demostrat ser similar a l'especialitat de referència, per mitjà d'estudis de bioequivalència; e) estar identificada per la Denominación Oficial Espanyola o Denominación Científica, seguida del nom o marca del titular o fabricant, i f) figurar a l'etiquetatge les sigles EFG.

EL REGISTRO DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS GENÉRICAS

Se hace un repaso de la legislación reciente (textos posteriores a 1990) relacionada con las condiciones exigidas para que un medicamento pueda ser registrado como especialidad farmacéutica genérica (EFG). Las condiciones que debe reunir una EFG son: a) formulación con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y con la misma forma farmacéutica que una especialidad farmacéutica de investigación original de referencia autorizada en España; b) perfil de eficacia y seguridad bien establecido por su continuado uso clínico; c) poseer una calidad contrastada mediante los correspondientes procesos de validación; d) haber demostrado ser similar a la especialidad de referencia, mediante estudios de bioequivalencia; e) estar identificada por la Denominación Oficial Española o Denominación Científica, seguida del nombre o marca del titular o fabricante, y f) figurar en el etiquetado las siglas EFG.

REGISTERING GENERIC DRUGS

Recent regulations (dating from 1990) related to the necessary conditions for registering a medication as a generic drug are reviewed. The conditions generics must meet are a) be composed of an active principal quantitatively and qualitatively identical to that of the reference drug resulting from original research approved in Spain; b) have a well established efficacy and safety profile based on continued clinical use; c) demonstrate quality by way of appropriate validation processes; d) demonstrate similarity to the reference drug in bioequivalence studies; e) be identified by its name according to official Spanish nomenclature or scientific nomenclature, followed by the name or brand of the manufacturer, and f) bear a label clearly identifying the drug to be a generic.