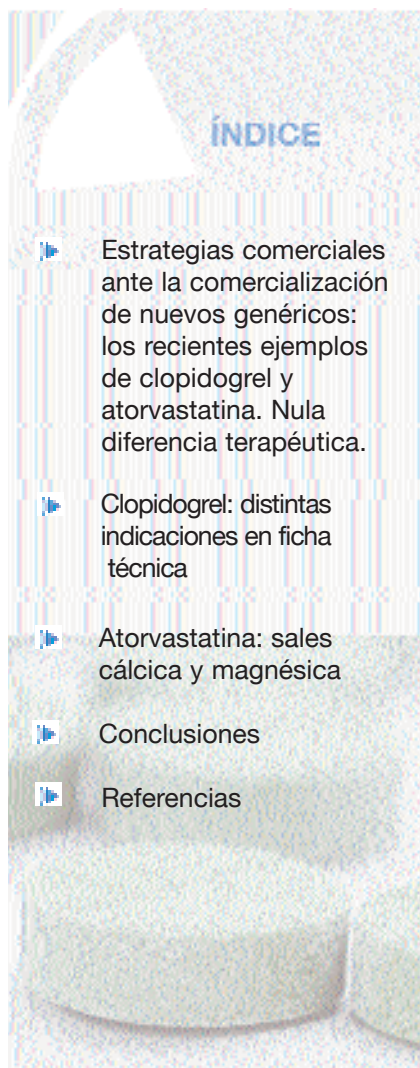


BOLETÍN FARMACOTERAPÉUTICO DE LA RIOJA



CERISME.
(CARPA)Obispo Lepe, 2
26071 Logroño (La Rioja)
Teléfono: 34 941 29 80 00
Exts.: 88629/88586/88541
e-mail: aperezf@riojasalud.es
jitorroba@riojasalud.es

Estrategias comerciales ante la comercialización de nuevos genéricos: los recientes ejemplos de clopidogrel y atorvastatina. Nula diferencia terapéutica.

En la regulación de los medicamentos confluyen tanto normativas estrictamente sanitarias y farmacológicas, como otras disposiciones que afectan a intereses mercantiles. Tenemos ejemplos cercanos y muy difundidos de ambas situaciones en la divulgación de informaciones acerca de las diferencias entre genéricos (EFG) y marcas registrados de clopidogrel y atorvastatina.

Indicaciones distintas en las fichas técnicas entre marcas y EFG en el caso de clopidogrel y diferente composición, con supuestas distintas eficacias, en el caso de atorvastatina, se han usado como argumentos para defender intereses ajenos a los de los pacientes. Se ha dicho que la diferencia de indicaciones podría acarrear complicaciones legales en clopidogrel y que las distintas sales de atorvastatina no tienen los mismos efectos terapéuticos. El objeto de este boletín es intentar aclarar qué fundamento puede haber en estas informaciones, qué es lo que hay de cierto desde un punto de vista farmacológico y cuánto de estrategia comercial en estos casos concretos, aunque hay otros muchos muy similares, y también cómo mediante estas campañas se retarda en la práctica la reducción del gasto que conlleva la comercialización de genéricos.

Clopidogrel: distintas indicaciones en ficha técnica

No es una novedad que los genéricos de algún principio activo se registren con alguna indicación menos que las marcas, aunque no siempre se ha mostrado el mismo interés en destacar esta diferencia, interés que fluctúa posiblemente en función del impacto económico del medicamento. Sucede con cierta frecuencia que las indicaciones que se recogen en las fichas técnicas de los genéricos que primero se comercializan, difieren a la baja durante un tiempo, respecto de las aprobadas para las marcas.

La legislación sanitaria que regula el registro de los EFG establece las garantías que aseguran que estos genéricos son bioequivalentes con la marca de referencia. Mediante ensayos clínicos cruzados aleatorizados se verifica que ambas presentaciones del mismo principio activo alcanzan las mismas concentraciones en la circulación sistémica, a la misma velocidad y durante igual tiempo. Una vez que estos datos se han confirmado, se deduce, con lógica aplastante, que el mismo principio activo y a la misma concentración en sangre, presente efectos idénticos. Cuando unos medicamentos han demostrado bioequivalencia y tiene la misma composición y forma farmacéutica, su eficacia, seguridad y calidad es la misma y han de considerarse a todos los efectos medicamentos intercambiables con idénticos efectos terapéuticos. Debe reseñarse, y no deja de sorprender, que esta exigencia no se cuestione ni es demostrada por las diferentes marcas entre sí.

Como se ha comentado, independientemente de la regulación farmacológica, los medicamentos están también sometidos al derecho de patentes¹. Este derecho ampara la comercialización en exclusiva de la marca primera durante un período de tiempo concreto, que en España² es de 10 años y que puede extenderse a 1 año más adicional si se registrasen nuevas indicaciones del mismo medicamento a lo largo de este espacio de salvaguardia inicial. De esta manera, sólo para estas indicaciones novedosas, los derechos exclusivos de patente serán de 11 años. Durante este período de exclusión no pueden comercializarse genéricos, aunque sí otras marcas de fantasía que, en general, lo hacen como

concesionarias de la primera. En aplicación de estas normas, el por así llamarlo propietario legal de aplicaciones no registradas inicialmente, puede bloquear que un competidor inscriba en la ficha técnica de su genérico las indicaciones posteriores todavía protegidas durante el año adicional y que pueda realizar promoción de las mismas.

Los genéricos de clopidogrel han demostrado bioequivalencia con la marca de referencia por lo deben considerarse a todos los efectos medicamentos intercambiables con idénticos efectos terapéuticos

La regulación sobre patentes es usada por las compañías investigadoras para proteger cuotas de mercado, pero este asunto aun se complica más en la práctica y en la promoción de medicamentos. Puede observarse cómo compañías de genéricos que han registrado un EFG con todas las indicaciones de la marca, resaltan este hecho en la información que hacen llegar al prescriptor, señalando por ejemplo que su genérico no presenta el riesgo,

como otros al parecer, de ser rechazado en el visado de inspección³. Huelga decir que en este tipo de información que incide en los datos registrales de un medicamento, pasa por alto el hecho fundamental de que es el principio activo, en este caso clopidogrel, el responsable de la actividad farmacológica.

Además del factor tiempo, por el cual los genéricos que antes acuden al registro no pueden inscribir posibles indicaciones posteriores, también se dan otras consideraciones. Las compañías investigadoras suelen tener sus propios laboratorios de genéricos, a los no ponen trabas a la hora de registrar todas las indicaciones aprobadas y también pueden optar por todo lo contrario, y registrarlas reducidas si estiman que les interesa más sembrar incertidumbres. Un último factor que explica las

diferencias entre indicaciones en las fichas técnicas, es la actitud de la administración sanitaria ante la extensión de indicaciones. Una compañía de genéricos puede optar por recoger todas las indicaciones, previo acuerdo con el propietario de la "indicación protegida" o sin este compromiso, ya que la administración sanitaria española entiende que los conflictos de patentes que afectan a indicaciones posteriores son, en cualquier caso, asuntos mercantiles entre terceros, a dirimir en los tribunales y en los que no entran por no tener carácter sanitario^{4,5}.

Resulta obvio que el principio activo es el responsable de los efectos farmacológicos

Explicado en parte el contexto normativo y mercantil en que nos movemos, nos ceñiremos ahora al caso de clopidogrel, dada la transcendencia que ha tenido el debate sobre sus indicaciones. Las indicaciones autorizadas de clopidogrel son hasta el momento:

1.- Aprobada para todas las presentaciones de marcas y EFG de clopidogrel.

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido recientemente un infarto de miocardio (desde los pocos días hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses) o que padecen arteriopatía periférica establecida.

2.- Aprobada para las 2 marcas registradas y 9 EFG ya comercializadas en España.

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes:

- Con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent tras una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
- Con infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).

La Guía de Prescripción Terapéutica de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) recoge las indicaciones 1 y 2, sin entrar en consideraciones sobre marcas o patentes mercantiles, reseñando además que ambas se encuentran recomendadas por el Instituto Británico de Calidad Asistencial (NICE) desde 2004.

Prescribir por principio activo asegura que se abarcan todas las indicaciones autorizadas en el registro

Como la investigación y los ensayos continúan, se puede todavía añadir alguna nueva indicación a las ya recogidas y esto es, de hecho, lo que va a pasar. La AEMPS recoge en su Informe Mensual de noviembre de 2010 que una tercera indicación ya ha recibido el preceptivo dictamen positivo por parte del Comité de Evaluación para Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento^{6,7}, aunque todavía no se ha publicado el European Public Assessment Report (EPAR), informe oficial de evaluación de la Agencia Europea que abre la puerta a su inclusión en ficha técnica. De momento esta evaluación afecta a las dos marcas y a un genérico de una compañía filial de la propietaria de una de las marcas de referencia, no registrado aún en nuestro país. Resulta muy

lógico esperar que una vez que se superen los trámites administrativos correspondientes, la nueva indicación aparezca, más pronto que tarde, en algunas de las fichas técnicas de los medicamentos con clopidogrel en España.

La extensión de esta indicación es literalmente: "En combinación con ácido acetilsalicílico, para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo ictus, en pacientes adultos con fibrilación auricular, que tengan al menos un factor de riesgo de evento cardiovascular, que no sean aptos para el tratamiento con antagonistas de la vitamina K y que tengan bajo riesgo de sangrado".

Realizada una consulta en la página web de la AEMPS, a 23 de febrero de 2011, nos encontramos con un total de 64 presentaciones autorizadas de clopidogrel, de las cuales sólo 27 están comercializadas de hecho en esa fecha, ya que en España la autorización e inscripción en el registro no obliga a una comercialización efectiva inmediata⁸. De las presentes en el mercado, una es de 300 mg de uso hospitalario y otra es una combinación con ácido acetilsalicílico; restan 25 presentaciones de comprimidos de 75 mg recubiertos con película, 2 de ellas marcas y el resto genéricos. Como se ha dicho, todas tienen registrada la indicación 1, pero sólo las dos marcas y 9 de los 23 genéricos comercializados tienen recogida en su ficha técnica la indicación 2.

Ante una situación como la descrita, se puede alegar que estar al corriente de estos recovecos legales es difícil y puede confundir al clínico. En realidad esto no es así. La regulación legal de la prescripción no sólo ampara, sino que estimula que se prescriba por principio activo, como dispone el artículo 85 de la Ley 29/2006, de 26 de

julio, y por tanto la solución más práctica, sencilla, eficaz y eficiente ante este tipo de situaciones es precisamente prescribir por principio activo.

Una paradoja que en el mundo del medicamento ofrece la yuxtaposición de regulaciones y que merece la pena reseñar, es que este procedimiento no se extiende de hecho a la fase de dispensación, en cuya ordenación nada se dice sobre posibles indicaciones protegidas de productos bioequivalentes. Si se prescribe por principio activo, como recomienda la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, o bien en las oficinas de farmacia se produce una sustitución

ción dentro de los casos admitidos por la legislación vigente, el farmacéutico deberá dispensar el más barato y a igualdad de precio un genérico, sin que deba tener en cuenta las indicaciones que puedan estar aprobadas o protegidas en cada caso⁹.

En este contexto legal y registral en el que nos movemos, en el que tenemos, de momento, 9 genéricos de clopidogrel que recogen en ficha técnica todas las indicaciones aprobadas y la citada Ley impulsa prescribir por principio activo, resulta de lo más chocante que en el pasado año

2010 el 91,5% de los envases de clopidogrel dispensados mediante recetas del Servicio Riojano de Salud, lo fueran de alguna de las dos marcas originales. Dichas marcas supusieron un 95,4% del total de los más de 1.590.000 euros públicos desembolsados en este medicamento, que se podían haber quedado en 860.000 euros de haberse prescrito solamente medicamentos genéricos de clopidogrel, conforme tanto a la evidencia científica como a criterios de eficiencia, y esto sin entrar en otras consideraciones acerca del uso o no uso de los antiagregantes de primera elección.

Atorvastatina: sales cálcica y magnésica

Atorvastatina es el principio activo que más gasto en medicamentos supone en España, lo que hace que no resulte extraño que su mercado pueda ser origen de controversias informativas. Disputas basadas en los derechos de patente, debidas en parte a que las leyes sobre propiedad intelectual no son idénticas en todos los países de Europa, han originado un debate, que esta vez ha entrado en un terreno más técnico, acerca de la igualdad o no de la eficacia de las sales cálcica o magnésica de atorvastatina.

Las marcas de este producto han venido siendo presentadas en forma de sal cálcica y la compañía propietaria de los derechos ha bloqueado la comercialización de atorvastatina cálcica genérica en España hasta el presente año 2011, lo que no ha impedido que se comercializaran antes de esta fecha sales magnésicas en presentación de EFG.

Las sales cálcica y magnésica de atorvastatina presentan la misma eficacia terapéutica

Como era de esperar en una situación como la descrita, ha llegado hasta muchos clínicos el mensaje de que la sal magnésica no es bioequivalente con la sal cálcica de las marcas. Hasta tal punto ha calado esta idea, que alguna atorvastatina cálcica genérica por fin comercializada en 2011, alega en la información que se difunde a los profesionales sanitarios que es bioequivalente a Cardyl®, incidiendo de nuevo en esta falsa idea, aunque ahora de forma más indirecta, al señalar que ahora sí que es bioequivalente, dando a entender que por ser sal cálcica

El argumento de las diferencias en la eficacia entre estas dos sales carece de toda evidencia científica que lo sostenga. Los estudios realizados al respecto muestran una bioequivalencia perfecta entre ambos tipos de sales de

atorvastatina. En el primero de los estudios de bioequivalencia¹⁰, que procede de 2007, se confrontaron atorvastatina magnésica genérica y atorvastatina de referencia, la de mayores ventas, en forma de sal cálcica. Los resultados desmienten rotundamente la presunta desigualdad. El diseño consistió en administrar primero una de las presentaciones y después la otra a los mismos individuos, dejando un periodo de lavado de siete días entre los dos tratamientos. Se monitorizaron los niveles del principio activo y de sus metabolitos activos en sangre a distintos tiempos durante las siguientes 48 horas posteriores a la administración. El resultado fue que ambas curvas de concentraciones plasmáticas mostraban una perfecta superposición, y que los valores de concentración máxima y de área bajo la curva (AUC) tanto del principio activo como de sus metabolitos activos entraban, con gran margen de seguridad, en los intervalos fijados legalmente. Este diseño, con las variantes admittidas,

no solo es utilizado para la autorización de genéricos, es el mismo que se pide y usan para conseguir el registro los medicamentos de marca cuando se concreta la forma farmacéutica definitiva en que se comercializarán, se modifican la forma farmacéutica, posología o forma de administración o se combinan con otro principio activo en, por ejemplo, un mismo comprimido. En definitiva la garantía de estos ensayos es plena, ya que toda la normativa de registro de las EFG procede y es la que ya usaban y siguen usándose para estudiar la biodisponibilidad en las marcas y para conseguir que se autoricen tanto su formato de comercialización primero como nuevas presentaciones.

Las fichas técnicas, que aprueba la AEMPS, recogen también la igualdad de todos los parámetros farmacocinéticos.

cos entre estas dos sales de atorvastatina. El grado de absorción, el tiempo que cuesta alcanzar la concentración máxima, la biodisponibilidad sistémica, el grado de unión a proteínas plasmáticas, el volumen de distribución y las semividas tanto de eliminación plasmática como de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa (en este fármaco estas dos semividas son distintas debido a la existencia de metabolitos activos), resultan idénticos en ambos tipos de sal de atorvastatina^{11,12}.

Lamentablemente el mensaje de las diferencias terapéuticas, no obstante su patente inexactitud, parece haber tenido efectos muy notables en las prácticas de prescripción del principio activo que nos ocupa. Se dis-

pone de genéricos de atorvastatina, sal magnésica, desde octubre de 2009 y sin embargo su impacto en el mercado durante el pasado 2010 ha sido más que modesto. Dicho año se dispensaron en recetas del Servicio Riojano de Salud, 143.852 envases de atorvastatina, con un importe de 4.356.011 euros. Las presentaciones genéricas sólo cubrieron un 12,75% en envases y un 5,94% en dinero de las cifras anteriores. Con exactamente el mismo perfil de prescripción, idéntica eficacia, seguridad y calidad, de haberse prescrito solamente por principio activo o por EFG, el desembolso hubiera sido tan solo 1.917.218 euros, 2,5 millones menos, sin ningún criterio científico que justifique esta diferencia.

Conclusiones

Sucede que cuando se aproxima la comercialización de medicamentos genéricos que pueden desplazar a las marcas y habitualmente 1 año antes del momento del vencimiento del periodo de protección, con el objeto de disponer de tiempo para realizar campañas promocionales, además de lanzar nuevas formas farmacéuticas y modos de administración, suelen difundirse informaciones que como las que hemos visto carecen de base científica sanitaria, pero que vienen causando de hecho un periodo adicional de protección comercial dañando considerablemente los bolsillos de todos los ciudadanos. Conviene estar avisados ante este tipo de informaciones para poder discernir cuando se puede estar entrando en un juego puramente mercantil que perjudica un uso adecuado de los recursos que la sociedad destina al sistema sanitario.

Debemos recordar que, en nuestro país, la norma reguladora del máximo rango sobre el medicamento faculta a las comunidades autónomas a adoptar medidas tendientes a racionalizar la prescripción, art. 88 de la citada Ley 29/2006, de 26 de julio, siempre y cuando se mantenga el derecho de todos los españoles a obtener medicamentos en condiciones de igualdad. Este derecho puede conjugarse perfectamente por un lado, con la libertad de prescripción y por otro con la adopción de medidas de mejora de la eficiencia, siempre que se entienda la libertad de prescripción como la capacidad

del médico para prescribir una determinada sustancia conforme a la evidencia científica y no tanto para optar por una determinada marca comercial. Esta interpretación es perfectamente lícita y tanto es así, que de hecho, en la mayoría de los hospitales españoles se prescribe por principio activo y se aplican equivalencias terapéuticas, sin que nadie haya entendido que se vulnera derecho alguno. De la misma manera, la opción por un especialista de una marca comercial no ha de entenderse como de obligación hacia el médico de familia, pues en este caso la libertad de prescripción vulnerada sería la del médico de familia y ha de juzgarse, conforme a la evidencia científica, como orientativa.

Hemos de tener en cuenta la situación económica general y recordar que el prescriptor ha de considerar que el impacto económico de los medicamentos es uno más de los criterios del uso racional de los mismos, y que por tanto debe interiorizar que la eficiencia es una parte más de la ética en la prescripción. Es deontológicamente inaceptable la prescripción de fármacos de precio más elevado cuando su eficacia, seguridad y calidad es idéntica a la de otros de precio inferior, como recuerda la propia Comisión Central de Deontología de la OMC en su documento de 25 de febrero de 2011. Todas estas cuestiones resultan de la máxima actualidad en unos momentos en los que es más patente la limitación de los recursos disponibles y nos movemos en una situación de cierta incertidumbre.

Es deontológicamente inaceptable la prescripción de fármacos de precio más elevado cuando su eficacia, seguridad y calidad es idéntica a la de otros de precio inferior

Referencias

- 1.- Convenio de Munich sobre concesión de Patentes Europeas. Suscrito por España en 1986 (BOE nº 234, de 30 de sept. de 1986).
- 2.- Artículos 7 y 13 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. (BOE nº 267, de 7 de nov. de 2007).
- 3.- http://www.ratiopharm.es/CLOPIDOGREL_RATIOPHARM.pdf
- 4.- Artículo 37 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 humanos fabricados industrialmente. (BOE nº 267, de 7 de nov. de 2007).
- 5.- AEMPS: Nota aclaratoria sobre las indicaciones de los medicamentos genéricos de clopidogrel. 15/10/2010.
- 6.- Nota del Comité de la Agencia Europea sobre nueva indicación clopidogrel. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000975/smops/Positive/human_smop_000156.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
- 7.- Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios de la AEMPS. Noviembre de 2010, disponible en <http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/inforMensual-nov10.pdf>
- 8.- Artículo 28 del citado Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.
- 9.- Artículos 85 y 93 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- 10.- Kavitha M et al. A randomized, open label, two treatment, two periods, two sequences, single dose crossover, bioequivalence study of Atorvastatin 40 mg tablets of Actavis Group PTC ehf, Iceland and Lipitor (Atorvastatin) 40 mg tablets of Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ireland, in healthy adult male subjects, under fasting conditions. Datos disponibles en español en http://www.dep19.san.gva.es/farmacia/FichasT%C3%A9cnicas/cardyl40mg_atorvastatina.pdf
- 11.- Ficha técnica Cardyl 40 mg:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61718&formato=pdf&formulario=FICHAS>
- 12.- Ficha técnica Atorvastatina Bexal:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71491&formato=pdf&formulario=FICHAS>

Comité Editorial:

- Antonio Pérez Fernández
- José I. Torroba Terroba
- Maite Ruiz-Clavijo Díez
- Ana Marauri Baños

Edita:

Consejería de Salud. Dirección
General de Aseguramiento,
Acreditación y Prestaciones

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



CERISME (Centro Riojano de Información
Sobre Medicamentos)
Centro Alta Resolución San Millán
Obispo Lepe, 2
26071- Logroño (La Rioja)

Tel.: 34 941 29 80 00 (ext.: 84629)
Fax: 34 941 29 61 34
e-mail: aperezf@riojasalud.es
jitorroba@riojasalud.es