

Cuadernos Gestión Sanitaria



Número 2

La innovación y el medicamento

FUNDACIÓN GASPAR CASAL

1st ed. ISBN - 978-84-606-8594-4

D.L. M-17954-2015

LA INNOVACIÓN Y EL MEDICAMENTO

Autores: Pedro Gemio Zumalave¹, Daniel Briegas Morera², Isolina Gutiérrez Pérez¹, Silvia Lorenzo Martín¹.

1. Servicio De Farmacia Hospital Sierrallana (Torrelavega-Cantabria)
2. Servicio de Farmacia Complejo Hospitalario Infanta Cristina-Perpetuo Socorro (Badajoz—Extremadura)

Dirección: Juan E. del Llano-Señarís, Fundación Gaspar Casal

INDICE:

Capítulo 1

1. ¿Que entendemos y cómo podemos medir la innovación? Conceptos generales..... Pág. 5
 - 1.1. Innovación disruptiva vs innovación incremental..... Pág. 8
 - 1.2. Diferencias entre Innovación incremental, “evergreening” y “me too” “follow on”..... Pág.11

Capítulo 2

2. El camino de la innovación: desde el laboratorio hasta el paciente..... Pág. 19
 - 2.1. Desarrollo de un medicamento, investigación básica, estudios preclínicos, investigación clínica, estudios post-autorización. Costes de la innovación..... Pág. 19
 - 2.2. La Innovación Biotecnológica como futuro de desarrollo en el medicamento..... Pág. 27
 - 2.3. Redes de evaluación de la innovación en España, herramientas de evaluación de la innovación..... Pág. 28
 - 2.3.1. Procedimientos en la Unión Europea por los que un medicamento puede obtener una autorización de comercialización..... Pág. 28
 - 2.3.2. La (AEMPS) y su coordinación con la EMA..... Pág. 30
 - 2.3.3. Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM)..... Pág. 31
 - 2.3.4. Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT)..... Pág. 34
 - 2.3.5. Comisiones de Farmacia y Terapéutica Hospitalarias (CFT) y comités de evaluación autonómicos..... Pág. 35
 - 2.3.6. Grupo SEFH- GENESIS..... Pág. 36
 - 2.4. Situación actual en el mercado farmacéutico ¿cuántas moléculas que se incorporan son consideradas innovadoras?..... Pág. 39

Capítulo 3

3. ¿Compensa a la sociedad los resultados en innovación? Luces y sombras de la innovación..... Pág. 51
 - 3.1. La pandemia del VIH-SIDA Pág. 51
 - 3.1.1. La terapia antirretroviral y su impacto Pág. 53
 - 3.1.2. El futuro: el tratamiento como la mejor prevención Pág. 56
 - 3.2. El impacto de la innovación farmacéutica en el enfermo de Cáncer, la medicina personalizada..... Pág. 58
 - 3.2.1. La evolución en el tratamiento del cáncer de mama Pág. 59
 - 3.2.2. Los inhibidores de tirosina quinasa: el resurgir de las “balas mágicas” Pág. 61
 - 3.3. Algunas sombras sobre la falsa innovación Pág. 65
 - 3.3.1. El escándalo de la drotrecogina alfa Pág. 65
 - 3.3.2. Oseltamivir y la pandemia de gripe Pág. 67

Capítulo 4

4. Equidad, ética y barreras de acceso a la innovación sanitaria Pág. 73
 - 4.1. Demanda y prioridades en la innovación de medicamentos Pág. 74
 - 4.2. Protección de la innovación. Aspectos éticos Pág. 77
 - 4.3. Los orígenes de la protección internacional de la propiedad intelectual. Normativa TRIPS Pág. 78
 - 4.4. La desprotección de la salud pública. Las voces del cambio Pág. 80
 - 4.5. El matrimonio concertado entre la propiedad intelectual y salud pública. Acuerdo de Doha..... Pág. 83
 - 4.6. “David contra Goliath” Pág. 86
 - 4.7. ¿La innovación es para todos? Pág. 92
 - 4.8. La acción de la OMS. Medicamentos esenciales Pág. 93
 - 4.9. Algunas soluciones a un problema vigente Pág. 95

Capítulo 5

5. Medicamentos genéricos y biosimilares ¿Se consideran obstáculos o contribuyen a la innovación? Pág. 103
 - 5.1. Notas breves sobre el marco legal del biosimilar Pág. 110
 - 5.2. La Agencia Europea del Medicamento como pionera en materia de biosimilares..... Pág. 110
 - 5.3. La Food and Drug Administration. El biosimilar descubre América Pág. 113
 - 5.4. Los palos en la rueda de los biosimilares Pág. 115

Capítulo 6

6. ¿Cómo fomentar la innovación?: estrategias, inversión I+D, colaboración público-privada. La compra innovadora Pág. 123
 - 6.1. Tipos de compra innovadora Pág. 125
 - 6.1.1. Compra pública pre-comercial..... Pág. 125
 - 6.1.2. Compra pública de tecnología innovadora (CPTI) Pág. 126
 - 6.1.3. Gestión de propuestas no solicitadas Pág. 126
 - 6.2. Compra innovadora en el campo de la salud y el medicamento Pág. 126

Capítulo 1:

1. ¿Que entendemos y cómo podemos medir la innovación? Conceptos generales.

A lo largo de la historia del ser humano la innovación ha sido el motor del progreso empujando el desarrollo de diferentes ámbitos que van desde la economía, las humanidades, la salud y el bienestar. La innovación ha servido como herramienta para proveernos de nuevas ventajas y oportunidades en nuestro modo de vida. En la actualidad se sitúa como una de las soluciones para superar la actual crisis económica y se emplaza para que se invierta en innovación tanto en el sector público como privado de nuestra economía. De hecho, cada vez más, estamos acostumbrándonos a encontrar en demasiadas ocasiones la palabra **innovación** como adjetivo calificativo acompañando una acción, idea, decisión, o producto destinado al mercado. En el campo del medicamento este término se hace en la mayor parte de las ocasiones omnipresente en el lanzamiento de un nuevo producto.

Si recurrimos al significado etimológico de la palabra innovar, el prefijo *in-* procede de penetrar, introducir, estar en, mientras que el resto de la palabra proviene del *novus*, nuevo, es decir, innovación sería la introducción de algo nuevo. Para una perspectiva de tipo comercial esta definición podría ser suficiente. El hecho de introducir un producto en el mercado parece que cumpliría buena parte de las expectativas puestas en él y seguramente ayudaría si además consiguiera superar ampliamente los objetivos de ventas estimados para la supervivencia del mismo. Pero en el campo de la salud y cambiando la perspectiva comercial por la clínica, la cuestión se vuelve algo más compleja.

A más de uno se le podría pasar por la cabeza pensar ¿qué es realmente un medicamento innovador?, ¿quién decide lo que se considera innovador?, ¿se consideraría suficiente el hecho de crear un fármaco nuevo para considerarlo innovador?

Seguramente un profesional sanitario nos respondería que claramente no, lo nuevo no necesariamente debe considerarse mejor y también nos preguntaría por qué opciones existían anteriormente a la que le estamos presentando y que diferencias existen entre ambas.

En primer lugar posiblemente nos demandaría conocer los resultados de los ensayos clínicos de este fármaco, conocer su eficacia y seguridad así como que tipo de variables se han recogido para evaluar dichos resultados (**utilidad terapéutica**)

Del mismo modo los pacientes podrían entrar a opinar sobre la innovación de esta nueva opción, aunque seguramente los resultados buscados por éstos, tras confiar los aspectos clínicos en su profesional médico, serían otros. A este respecto quizás nos preguntarían por cómo debe tomarse ese nuevo medicamento, sobre su complejidad y los efectos adversos asociados al mismo. La comodidad, satisfacción, preferencias, calidad de vida y gastos individuales evitados serían por tanto otras variables a tener en cuenta. La suma de todos estos términos (aspectos clínicos y aspectos relacionados con las preferencias del paciente) se englobaría en el término denominado **valor terapéutico añadido**⁽¹⁾

En último lugar si además ampliamos un poco más la perspectiva en la evaluación de la innovación a un punto de vista del conjunto de la sociedad, nos preguntaríamos si el coste del medicamento que ofrece todas las ventajas anteriores nos compensa como sociedad que mantiene un sistema público de salud. Deberíamos por tanto incluir el concepto de **relación coste efectividad incremental**. Es decir introducimos en el análisis los costes globales (farmacéuticos, costes evitados, costes asociados al uso del medicamento...) y los relacionamos con la efectividad comparada de esta nueva opción respecto a las ya existentes. (**Ver figura 1**)

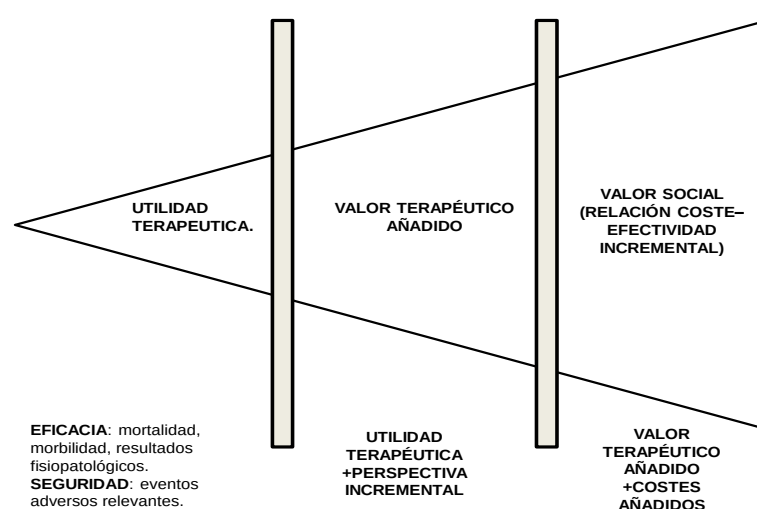


Figura 1. Adaptación sobre Conceptos de Utilidad terapéutica , valor terapéutico añadido y relación coste-efectividad incremental.⁽¹⁾

Así pues existen tantas maneras de evaluar la innovación de un nuevo medicamento como perspectivas de evaluador tomemos, sin embargo de todas ellas, la más integradora es la evaluación de la relación coste efectividad incremental.

Esta manera de evaluar la innovación contrasta con la utilizada por la mayoría de las agencias reguladoras encargadas de aprobar la introducción de nuevos medicamentos en el mercado. Normalmente para aprobar un medicamento suele ser suficiente demostrar su eficacia y seguridad frente a placebo. También resulta importante hablar de las variables clínicas utilizadas para dicha aprobación, siendo necesario definir y contrastar los conceptos de **variables subrogadas también llamadas intermedias y variables duras o finales**.

Entendemos como variable final aquella que es de *mayor interés para el paciente* y que se traduce en un bienestar o una mejora en su proceso patológico evidente, así por ejemplo en el caso de un hipolipemiente, esta variable de interés sería la reducción de eventos cardíacos o de mortalidad. En cambio una variable subrogada la entenderíamos como aquella más *orientada hacia la enfermedad* y se referirá normalmente a la medición de resultados analíticos; siguiendo con el mismo ejemplo de un hipolipemiente la variable subrogada sería la reducción del colesterol en sangre. Es evidente que no siempre resulta fácil medir variables finales y que éstas suelen necesitar mucho tiempo y por tanto encarecen enormemente el coste de los ensayos clínicos, pero al menos debe de ser exigible que el uso de variables subrogadas esté suficientemente justificado, así como su relación con las variables finales. Aún con todas estas premisas, el uso de las variables subrogadas debe de hacerse con extrema prudencia, existen casos paradójicos como en el caso de algunos antidiabéticos orales que obtuvieron aprobación por diversas agencias reguladoras en base a su eficacia sobre variables subrogadas y que finalmente han tenido que ser retirados del mercado tras comprobarse que su uso estaba asociado a un aumento en la mortalidad de los pacientes⁽²⁾

La innovación en el campo del medicamento se suele comparar como una travesía en el desierto, de hecho el desarrollo de una nueva molécula puede conllevar el rechazo previo a entre 5.000-10.000 compuestos. El coste aproximado del desarrollo de un medicamento se estima en unos 1.800 millones de dólares⁽³⁾

Resulta evidente que cualquier industria interesada en innovar necesita cierta seguridad de que va recuperar los recursos invertidos en el desarrollo del fármaco con un margen de beneficio que le compense el esfuerzo inversor realizado. Para fomentar y proteger la innovación farmacéutica en el año 1995 la Organización Mundial del Comercio adoptó una ley internacional (*Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights - TRIPS*). El objetivo de esta ley es que las compañías farmacéuticas pueden proteger su propiedad intelectual con el uso de patentes. Dichas patentes permiten la explotación de la producción del nuevo principio activo durante al menos 20 años, lo cual les posibilita generar el reembolso del dinero invertido inicialmente y obtener beneficios que puedan ser de nuevo invertidos en innovación y por tanto en el desarrollo de nuevos fármacos. Si bien es cierto, hay que decir que estos 20 años comienzan desde el descubrimiento de la molécula y que suelen verse acortados debidos a los trámites regulatorias previos a la comercialización del medicamento.

Como veremos posteriormente el uso de patentes como manera de fomentar la innovación, con el objetivo lícito de promover el retorno de los gastos generados puede desvirtuarse y llevar a serias contradicciones en cuanto a la accesibilidad a la innovación e incluso con el derecho a la salud de los ciudadanos.

1.1. Innovación disruptiva vs innovación incremental.

La innovación podemos clasificarla según el grado de impacto que produce sobre el entorno en el cual es introducida. Así cuando un producto novedoso es capaz de desplazar a otro, o incluso revolucionar la manera de realizar una acción decimos que nos encontramos ante una **innovación disruptiva**.

Este término fue por vez primera introducido por Clayton Christensen (profesor en Harvard Business School) en 1997 en el libro "**The innovators dilemma**"⁽⁴⁾ y se refiere a cómo un producto o servicio que en sus orígenes nace como algo residual o como una simple aplicación sin muchos seguidores o usuarios se convierte en poco tiempo en el producto o servicio líder del mercado rompiendo con la situación anterior a la creación del mismo.

En el otro lado nos encontraríamos a la **innovación evolutiva o incremental**, la cual consiste en un tipo de evolución que mejora gradualmente lo que ya se ha conseguido. Es decir, a modo figurativo, la innovación incremental subiría el camino del progreso paso a paso, escalón a escalón y la disruptiva por si misma sería capaz de llegar al último escalón de ese progreso en un solo paso (**ver figura 2**).

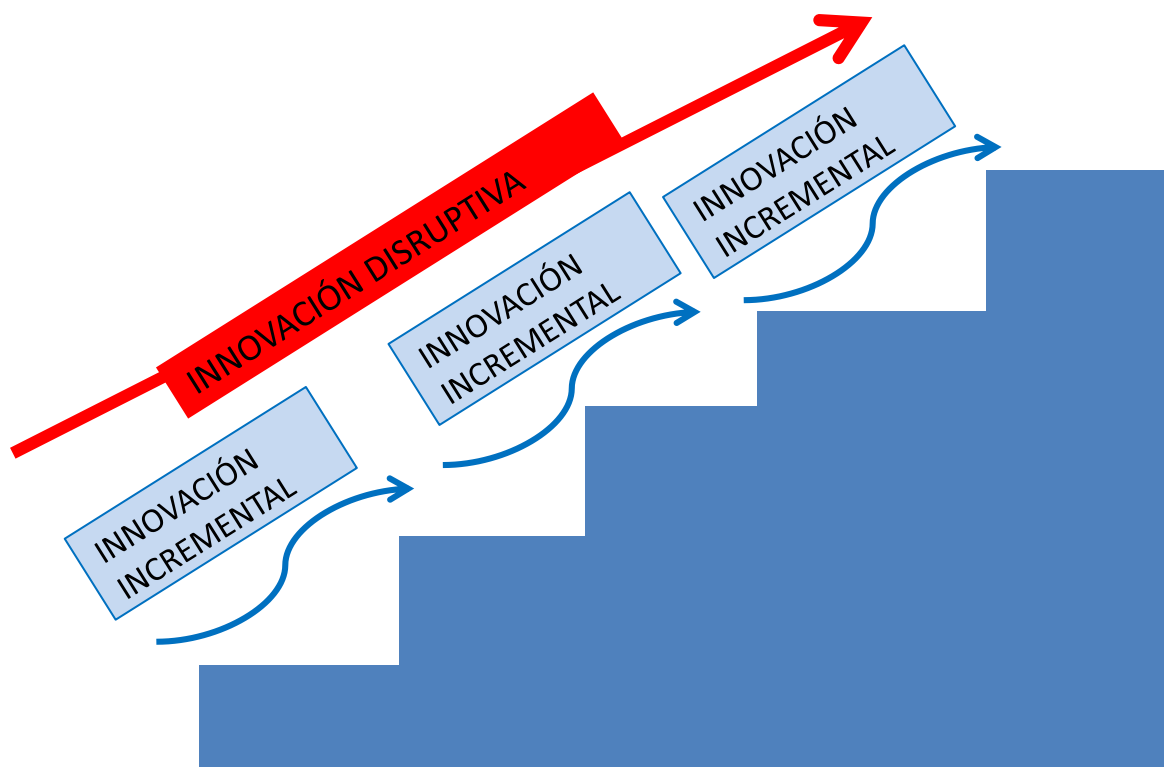


Figura 2. Innovación disruptiva vs incremental

Cómo ejemplo clásico a estas definiciones encontramos el caso de la telefonía móvil, o el correo electrónico que ha conseguido desplazar en gran medida a teléfono fijo y al correo postal, respectivamente. Siguiendo con la telefonía móvil, la introducción de diferentes mejoras y aplicaciones (como la posibilidad de compartir primero mensajes de texto, después imágenes y vídeos) sería un claro ejemplo de lo que se considera innovación evolutiva o incremental.

Pasando al campo del medicamento también tenemos muchos ejemplos de ambos tipos de innovaciones. En el caso de la innovación disruptiva podemos tomar como caso muy actual el de los nuevos antivirales de acción directa para la hepatitis C.

El modo clásico de tratar la hepatitis c antes de aparecer estos nuevos agentes consistía en el tratamiento combinado con interferón (tratamiento subcutáneo) y ribavirina (oral) durante un número de semanas variables (entre 16 y 72) en función del genotipo del virus. Este tratamiento no estaba exento de reacciones adversas y de hecho se caracterizaba por el alto número de abandonos a consecuencia de las complicaciones derivadas de la terapia y también de la gran duración y complejidad del mismo. Además la tasa de éxito no llegaba ni al 50% de los pacientes tratados.

Con la aprobación de los primeros inhibidores de la polimerasa del virus c (telaprevir y boceprevir) con espectro de acción sobre el genotipo 1, el tratamiento en muchos casos ha podido acortarse hasta las 24 semanas y las tasas de éxitos conseguidas son del orden del 70-80%. Posteriormente han surgido nuevas moléculas de acción directa (simeprevir, sofosbuvir, daclastavir...) que han mejorado tanto los resultados de seguridad como de eficacia de las primeras (incluso ampliando el espectro de acción a otros genotipos de la hepatitis C) y además han acortado considerablemente el tiempo de tratamiento necesario a las 24 semanas en el peor de los casos y 12 en los mejores.

El ejemplo de la aprobación de los inhibidores de la proteasa para hepatitis C es un claro ejemplo de una **innovación disruptiva** que ha cambiado profundamente el panorama de la enfermedad, que hasta el momento en muchos casos se consideraba incurable, con un tratamiento difícil de llevar y no muy eficaz. De igual modo el ejemplo de mejora en las moléculas de segunda generación (simplificación en el tratamiento, aumento en su espectro de acción y menores efectos adversos) puede tomarse como ejemplo de desarrollo de una **innovación evolutiva o incremental**.

La mayor parte de los progresos obtenidos por el hombre la medicina, han sido fruto de mejoras acumulativas en el tiempo, y de hecho en ocasiones una innovación que en principio surgió a raíz de una mejora incremental posteriormente se ha convertido en disruptiva o revolucionaria. El *National Research Council* de los EEUU ha afirmado que a veces el efecto acumulativo de innovaciones incrementales menores pueden ser más transformadoras y de mayor impacto económico que algunas innovaciones revolucionarias⁽⁵⁾

1.2. Diferencias entre Innovación incremental, “*evergreening*” y “*me too*” “*follow on*”.

En numerosas ocasiones el término de innovación incremental se ha visto de alguna manera malinterpretado y es importante saber diferenciarlo respecto a otros como el de “*evergreening*” o perpetuación de las patentes.

Cuando expiran las patentes de un medicamento se permite que otras compañías puedan fabricar y comercializar especialidades genéricas con el mismo principio activo, siempre y cuando se cumplan unos requisitos de bioequivalencia que garanticen la perfecta intercambiabilidad y las mismas características en cuanto a calidad, eficacia y seguridad respecto al medicamento patentado original. La introducción de los genéricos suelen suponer caídas en el precio de en torno al 40% en los primeros años con respecto al medicamento original, incrementándose estos descuentos a medida que más empresas van obteniendo la autorización para fabricar el genérico. Es claro que los medicamentos genéricos suponen una pérdida cuantiosa tanto de cuota de mercado como de beneficios para las empresas que originalmente han obtenido la primera patente de explotación.

El proceso llamado “*evergreening*”, es una práctica realizada por algunas compañías de la industria farmacéutica, mediante la cual introducen en el mercado nuevas moléculas con patente de reciente aprobación para una misma indicación de otra cuya patente está próxima a expirar. La segunda molécula supondría supuestas mejoras sobre la primera, aunque con un precio de venta superior al del medicamento genérico (próximo a comercializar), de su antecesora.

Estas nuevas versiones suelen ir acompañadas de una gran inversión en técnicas de mercado para inducir la introducción de las mismas y buscar mejoras en los beneficios comerciales. Entre las estrategias más habituales se encuentran: comercializar un enantiómero puro de una mezcla racémica ya aprobada, un metabolito activo, formas de liberación retardada, o formulaciones con combinaciones de principios activos ya aprobados pero con patente extinta⁽⁶⁾

Según el resultados de muchos estudios, se sugiere que en muchos casos estas supuestas mejoras son difíciles de demostrar o bien tiene un carácter marginal^(7, 8) Recordando que la mayor parte de las agencias regulatorias exigen para comercializar

un medicamento que demuestre ser seguro y mayor eficacia que placebo, queda clara la legitimidad del evergreening. El objetivo último de este tipo de maniobras es retrasar al máximo la entrada en el mercado a los medicamentos genéricos y el impacto que puedan tener sobre el mismo.

Existe un gran debate sobre el impacto de este tipo de tácticas comerciales y su verdadera repercusión sobre el progreso que suponen para el tratamiento de la enfermedad a la que van destinadas. En ocasiones organismos reguladores estatales incluso han llegado a rechazar la aprobación de moléculas bajo sospecha de evergreening. Uno de los ejemplos más controvertidos y debatidos internacionalmente, corresponde al denominado “*caso Glivec*”⁽⁹⁾ en el cual la oficina de patentes del gobierno Indio se negó a aceptar la patente de la molécula imatinibmesilato argumentando que no ofrecía ventajas algunas sobre versiones anteriores de dicha molécula y para las cuales existía la posibilidad de generar genéricos. Este y otros casos se verán desarrollados en capítulos posteriores.

Recientemente se ha medido el sobrecoste que ha supuesto para una institución sanitaria la elección de moléculas resultado de procesos de perpetuación de patentes⁽¹⁰⁾. Concretamente se ha realizado un estudio en el cantón de Ginebra entre los años 2000 y 2008 en 8 medicamentos: tres isómeros comercializadas (levocetiricina vs cetirizina, escitalopram vs citalopram, esomeprazol vs omeprazol), un metabolito activo (desloratadina vs loratadina), dos coformulados (ácidoalendronico con colecalciferol, simvastatina con ezetimiba) una forma de liberación retardada (zolpidem de liberación retardada) y por último un análogo estructural (pregabalina vs gabapentina). Los resultados mostraron un ahorro de 14,4 millones de euros para el sistema de salud, si en lugar de utilizar estas moléculas se hubieran sustituido por medicamentos genéricos, lo que supone casi el 10% del gasto farmacéutico total del cantón.

En ocasiones este tipo de tácticas pueden confundirse con el proceso de innovación incremental siendo importante saber diferenciar ambos conceptos. El descubrimiento, patente y comercialización de una molécula que representa un avance en una enfermedad suele constituir una carrera a contrarreloj (teniendo en cuenta el tiempo limitado de las patentes) entre diferentes empresas que desarrollan su investigación en

líneas similares, dando lugar a la comercialización casi sincrónica de sus moléculas para la misma indicación (*me too* o yo también)

Estas primeras moléculas que pueden ejercer su acción por un mecanismo novedoso incluso pueden servir como modelo de mejoras para la síntesis de otras de segunda, tercera e incluso cuarta generación ("*followon*") que aporten alguna ventaja en cuanto a eficacia, seguridad o simplicidad posológica o incluso pueden abrirse paso para nuevas indicaciones diferentes a la primera. Para que estas ventajas sean realmente consideradas como innovadoras y no confundidas con intenciones puramente comerciales, tienen que ser realmente cuantificables y evaluadas desde un punto de vista de **relación coste efectividad incremental** respecto a sus sucesoras o competidoras iniciales. Como se puede ver existe una delgada línea entre lo que se considera innovación incremental y evergreening. En la **tabla 1** se muestran cambios realizados en moléculas originarias que en algunos casos se han considerado realmente avances y en otros meras estrategias comerciales, y en la **tabla 2** se muestran indicios para saber cuándo debemos sospechar si un medicamento puede ser el resultado de mecanismos de perpetuación de las patentes.

Modificación	Consideración “evergreening” candidato a desinversión	Innovación incremental demostrada
Único enantiómero	Esomeprazol el S enantiómero de omeprazol no tiene beneficio clínico adicional y sin embargo tiene un precio 11 veces mayor en el NHS	Levobupivacaina, un isómero de la bupivacaina tiene propiedades anestésicas y analgésicas similares pero menos complicaciones adversas.
Cambio en la formulación	La formulación del comprimido dispersable de sumatriptán comercializada dos años antes del fin de su patente no ofrece ventaja terapéutica alguna, y sin embargo tiene un precio tres veces superior a sumatriptán.	La microemulsión neoral de ciclosporina ha servido para acabar con los problemas de absorción errática de la ciclosporina original.
Modificación en el sistema de liberación	La formulación de liberación controlada de Quetiapina, fue introducida en el mercado dos años antes de vencer la patente del principio activo sin demostrar ventajas de resultados clínicos o de adherencia.	La formulación de liberación controlada de nifedipino evitó las reacciones adversas de taquicardia barorefleja e hipotensión.
Cambio en la vía de administración	Los parches transdérmicos de trinitrato de glicerina inducen mayor fenómenos de tolerancia a los nitratos y son más caros que las formulaciones sublinguales.	La formulación intramuscular de risperidona (Risperdal Consta®) ha representado una gran ventaja para aquellos pacientes psiquiátricos con problemas de adherencia al tratamiento.
Coformulaciones	Fosavance® (alendronato combinado con vitamina D) cuesta más que el tratamiento con respectivos genéricos y no ha demostrado disminuir las necesidades de suplementos de calcio en los pacientes	Los coformulados de terapia antirretroviral han supuesto en algunos pacientes una mejora en su adherencia (sobre todo aquellos con alta carga de comprimidos y tratamientos concomitantes)
Metabolitos activos	Desloratadina (metabolito activo de loratadina) no ha demostrado ventaja clínica alguna respecto a loratadina y cuesta 5 veces más que el genérico de loratadina.	Fexofenadina (metabolito de terfenadina) conserva misma eficacia pero con ausencia de cardiotoxicidad.
Diferente sal o molécula	Perindopril arginina no presenta ventaja alguna respecto a perindopril erbutamina pero vale 3 veces más	Peginterferon alfa es considerada más efectiva que el interferón alfa.

Tabla 1. Ejemplos de modificaciones consideradas evergreening vs innovación incremental⁽⁷⁾

Las huellas del evergreening

- **Descripción como isómeros o enantiómeros (nombre con prefijos lev-, dex- o es-), metabolito activo o análogo**
- **Formas de liberación modificadas o coformulaciones de dosis fijas de diferentes principios activos.**
- **Promoción como superior a la molécula predecesora en base a ventajas teóricas pero sin datos clínicos o sustentados en evidencias clínicas robustas.**
- **Son promocionadas como más baratas que las moléculas predecesoras, pero sin tener en cuenta sus diferentes fechas de expiración de patentes.**

Tabla 2. ¿Cuándo sospechar si un nuevo medicamento puede ser resultado de intentos de perpetuación de patentes?⁽⁶⁾

En la actualidad el mercado farmacéutico se encuentra colmado de ejemplos de moléculas me too, desde el campo de las estatinas, antihipertensivos, antidiabéticos orales... Tomando como ejemplo la aprobación en 2012 de la octava estatina (pitavastatina) existe un debate sobre lo beneficioso o no de esta gran oferta de medicamentos e incluso de hasta cuanto es el número suficiente de me toos en el mercado para satisfacer la demanda de tratamiento de una enfermedad⁽¹¹⁾. Por un lado se argumenta lo beneficioso de los me too en procurar una mayor dinamización del mercado introduciendo más competencia al mismo. También se añade que cada me too tiene una singularidad que lo diferencia de sus moléculas competidoras y que lo hacen idóneo para un subgrupo de pacientes, permitiendo al médico un amplio abanico de opciones para individualizar sus prescripciones⁽¹²⁾. Si bien esto puede ser cierto en algunos casos particulares, normalmente el resultado de la aprobación de un me too suele acompañarse de una fuerte inversión de promoción del producto que en muchas ocasiones tiene como resultado su prescripción generalizada y no restringida a esos subgrupos de paciente para los que pueda haber demostrado dicha singularidad y ventaja.

Por otro lado se alerta sobre que la existencia de fármacos me-too puede dificultar las decisiones terapéuticas y disminuir los resultados clínicos ya que su uso puede privar a los pacientes de mejores opciones terapéuticas con beneficios de morbilidad cardiovascular, amplia experiencia de uso y más eficiente.

A modo de resumen lo que parece claro es que el amplio abanico de opciones farmacológicas existentes hacen necesaria la existencia de mecanismos reguladores y de una selección racional de medicamentos entendida como un “proceso continuo, multidisciplinario y participativo que debe desarrollarse basado en la eficacia, seguridad, calidad y coste de los medicamentos a fin de asegurar el uso racional de los mismos”⁽¹³⁾

Conclusiones e ideas claves:

- La innovación debe entenderse como un proceso vital y natural para el desarrollo humano, entendiendo la existencia de innovaciones disruptivas o revolucionarias e innovaciones incrementales y siendo ambas igual de importantes.
- La oferta actual de medicamentos en el mercado es muy compleja conteniendo en muchos casos gran número de moléculas para una misma indicación (me too) En algunas ocasiones estas moléculas pueden ser resultado de procesos de perpetuación de patentes que no incorporen una innovación real al mercado.
- Para hacer un análisis adecuado de la innovación en el medicamento, y no confundir la innovación incremental con el evergreening, parece que la manera más completa es el estudio de su relación coste-efectividad incremental respecto a opciones anteriores a dicha innovación.

Bibliografía

1. Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Revista española de salud publica*. 2009;83:59-70.
2. Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate2011 2011-12-28 11:22:21.
3. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 03//print;9(3):203-14.
4. Christensen CM. *The Innovator's Dilemma: When New Technologies Cause Great Firms to Fail*. Boston: Harvard Business School Press; 1997.
5. *Prospectus for National Knowledge Assessment*. Washington, DC: The National Academies Press; 1996. 24 p.
6. Hitchings AW, Baker EH, Khong TK. Making medicines evergreen. *Bmj*. 2012;345:e7941. PubMed PMID: 23197598.
7. Hughes DA, Ferner RE. New drugs for old: disinvestment and NICE. *Bmj*. 2010;340:c572. PubMed PMID: 20185495.
8. Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin legacy--marketing through misinformation and manipulation. *The New England journal of medicine*. 2009 Jan 8;360(2):103-6. PubMed PMID: 19129523.
9. Collier R. Drug patents: the evergreening problem. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(9):E385-E6. PubMed PMID: PMC3680578.
10. Vernaz N, Haller G, Girardin F, Huttner B, Combescure C, Dayer P, et al. Patented Drug Extension Strategies on Healthcare Spending: A Cost-Evaluation Analysis. *PLoS Med*. 2013;10(6):e1001460.
11. Gagne JJ, Choudhry NK. How many "me-too" drugs is too many? *Jama*. 2011 Feb 16;305(7):711-2. PubMed PMID: 21325189. Epub 2011/02/18. eng.
12. Wertheimer AI ST. *Pharmacoevolution: the advantages of incremental innovation*. IPN Working Papers on Intellectual Property, Innovation and Health; London: International Policy Network; 2009.
13. Salud OMdl. *Guía de la Buena Prescripción*. Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales. 1994.

Capítulo 2:

2. El camino de la innovación: desde el laboratorio hasta el paciente.

The “Long and Winding Road” (el largo y sinuoso camino) que sigue la innovación farmacológica desde el laboratorio hasta que ésta llega al paciente presenta múltiples obstáculos. Como la triste y melancólica canción de los Beatles del mismo nombre, que fue una de las causas de separación del grupo, en muchos casos ocurre lo mismo. No obstante, las bajas e interferencias que se presentan en el camino en ciertas ocasiones no son un impedimento para alcanzar un avance en el arsenal terapéutico disponible... o un éxito musical en otros casos.

La innovación como avance en la mejora de la sanidad ha de contemplar cuatro aspectos básicos: optimización de la investigación, eficiencia, equidad y sostenibilidad.

2.1. Desarrollo de un medicamento, investigación básica, estudios preclínicos, investigación clínica, estudios post-autorización. Costes de la innovación.

Para que un medicamento sea autorizado tiene que pasar por varias etapas de investigación que tienen como objetivo demostrar la calidad, eficacia y seguridad del medicamento ^(1,2)

Las fases de la investigación con medicamentos abarcan:

Investigación básica.

El descubrimiento de un nuevo medicamento implica procesos como la identificación de candidatos, su síntesis, caracterización, rastreo y pruebas de eficacia terapéutica. A pesar de los avances en tecnología y en conocimiento de los sistemas biológicos se trata de un proceso largo y con una tasa de éxito muy baja.

De forma aproximada, se estima que por cada 10.000 moléculas en la etapa de investigación básica sólo 250 entrarán en la siguiente etapa de investigación preclínica.

Estudios preclínicos.

Tras la investigación básica, las moléculas que resultan más prometedoras son estudiadas en animales y en modelos de laboratorio para evaluar su seguridad y

actividad biológica. Estos estudios pretenden conocer los efectos del medicamento a distintas dosis en diferentes órganos y sistemas, o cómo se va a distribuir o eliminar el medicamento en el organismo. Se hacen estudios químicos y farmacéuticos sobre el compuesto para conocer su estabilidad o pureza, pruebas de fabricación para determinar si será posible fabricarlo a gran escala, y estudios para preparar la formulación adecuada para su administración.

El principal objetivo de estos estudios es evaluar de forma rigurosa la seguridad del compuesto y las expectativas de eficacia antes de empezar los estudios en humanos. Esta fase puede llegar a durar 3 años o más y hay miles de compuestos que nunca pasana la siguiente. Se estima que por cada 250 compuestos en preclínica, sólo 5 entrarán en la siguiente etapa de investigación clínica.

En su conjunto el periodo de tiempo requerido en las etapas de investigación básica y preclínica es de unos 6 años.

Investigación clínica, ensayos clínicos: su regulación normativa.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios establece en su Artículo 58 la definición de ensayo clínico como

“toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia” ⁽³⁾.

- Medicamento en investigación: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

Todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, serán diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de «buena

práctica clínica» y con respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, que prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

El Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos viene a incorporar en su totalidad al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2001/20/CE, y establece los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en España⁽⁴⁾.

En la puesta en marcha de los ensayos clínicos juega un papel fundamental el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos (aquellos realizados de acuerdo con un protocolo único pero en más de un centro y, por tanto, realizado por más de un investigador), el CEIC encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia.

En la etapa de investigación clínica se distinguen tres fases:

Ensayos de farmacología humana (fase I)

Clásicamente se realizan en un número pequeño de voluntarios sanos (entre 20 y 100), con el objetivo de conocer el rango de dosis (dosis más baja a la que actúa y la más alta a la que puede ser tomada sin causar daño) y cómo se comporta el medicamento en el organismo: absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

Ensayos exploratorios de eficacia (fase II)

Se realizan en varios cientos de pacientes y su objetivo es establecer una prueba de si el tratamiento es eficaz, a la vez que se evalúan los efectos secundarios, búsqueda de dosis adecuadas y duración necesaria de tratamiento.

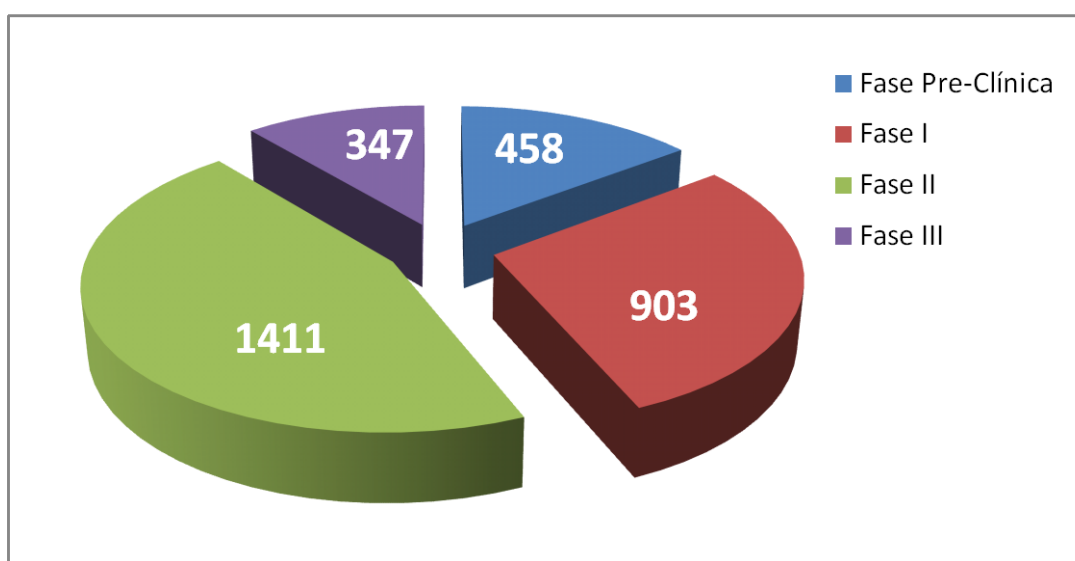
Ensayos confirmatorios de eficacia (fase III)

Son ensayos que se realizan en un número importante de pacientes (varios miles), distribuidos en grupos según estén expuestos al nuevo medicamento o a un medicamento ya conocido para tratar esa enfermedad (o a placebo) para obtener evidencia o pruebas definitivas sobre su eficacia y seguridad. Suelen durar entre 1 y 4 años.

Desde un punto de vista más científico, un ensayo clínico aleatorizado es un estudio experimental en el que se aplica una intervención a un grupo de pacientes (grupo experimental) y el resultado se compara con el obtenido con un grupo idéntico de pacientes (grupo control) que recibe otra intervención. Los pacientes son asignados de forma aleatoria y simultánea al grupo control y al experimental con la misma probabilidad, de forma que ambos grupos son similares en todo (características de los pacientes, factores pronósticos, otros tratamientos recibidos...) excepto en la intervención que reciben. De esta forma, la diferencia observada podrá atribuirse, con un margen de error preestablecido y siempre que el ensayo esté bien realizado, al tratamiento recibido.

En la **figura 1** se recogen el número de estudios en marcha por las principales compañías farmacéuticas ⁽⁵⁾.

Figura 1. **Nº de Estudios de las 13 principales Compañías Farmacéuticas**



Pero... ¿cuál es la verdadera magnitud de los ensayos clínicos?

Las principales compañías farmacéuticas tienen numerosos proyectos en marcha. La mayoría de ellas realizan más de 100 ensayos en fase II y III y la mayor parte de ellos están abocados al fracaso⁽⁵⁾.

El gran porcentaje de moléculas que se desestiman en fase II parece deberse a que se solapa la investigación en curso con la de la competencia de otros laboratorios.

Entre 2007 y 2010 se suspendieron 83 que se encontraban en fase III. Entre las causas de este fracaso se recogen: falta de eficacia (66%), no presentar mejores resultados que placebo (32%) o el comparador activo (5%) y no presentar beneficios reales (29%).

Por todo ello se manifiesta de nuevo que es necesario un cambio en el rumbo de la I+D y la industria farmacéutica se replantea en diversos documentos ^(5,6) como abordar los retos que se le plantean en años venideros.

La AEMPS hace público el Registro Español de estudios clínicos que proporciona información a pacientes y profesionales de la salud sobre los ensayos clínicos autorizados en España. Dicho registro no tiene ninguna restricción de acceso y ofrece información sobre los ensayos clínicos autorizados en España con el fin de ayudar a los pacientes a tomar decisiones relacionadas con su salud. También pretende garantizar la disposición del conocimiento científico a la sociedad y evitar estudios repetitivos o no aceptables, especialmente en poblaciones vulnerables, (niños, ancianos...) potencialmente desfavorecidas o con dificultades para poder tomar una decisión por sí mismos ⁽⁷⁾.

Estudios Post-autorización o de Fase IV

El término “fase IV” suele utilizarse para referirse a estudios realizados tras la comercialización de un medicamento. El objetivo de los estudios post-autorización es generar información adicional sobre los efectos de los medicamentos, así como las características relacionadas con su utilización, en las condiciones autorizadas en su ficha técnica en condiciones normales de uso, con el fin de completar la información obtenida durante las fases I, II y III y contribuir a su mejor utilización ⁽⁴⁾. Existen diferentes tipos:

-Estudio Post-autorización: (Real Decreto 577/2013, de 26 de julio) ⁽⁸⁾ es cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional.

-Estudio Observacional: (Ley 29/2006, de 26 de julio): estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes intervención alguna, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

-Estudio Post-autorización de tipo Observacional: es aquel estudio epidemiológico que cumple las condiciones de ser post-autorización y observacional. Mediante la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, se publican las “Directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano”, que establecen los procedimientos comunes que cada Comunidad Autónoma ejecutará en su ámbito competencial, con el fin de facilitar su difusión y conocimiento.

-Estudio Post-autorización Observacional de Seguimiento: es todo aquel estudio post-autorización de tipo observacional en el que los pacientes son seleccionados por su exposición a un determinado medicamento y son después seguidos durante un período de tiempo suficiente en relación con el acontecimiento de interés. Se consideran prospectivos cuando el período de estudio es posterior al inicio de la investigación y retrospectivos cuando el período de estudio es todo él anterior al inicio de la investigación.

-Estudio Post-autorización de Seguridad (Real Decreto 577/2013, de 26 de julio): es todo estudio post-autorización efectuado con el propósito de identificar, caracterizar o

cuantificar un riesgo para la seguridad, confirmar el perfil de seguridad de un medicamento autorizado o medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos.

El Comité de Coordinación de Estudios Post-autorización, formado por representantes de todas las CCAA y de la AEMPS, se constituye como foro de debate en el que se acuerdan las directrices de los procedimientos comunes que tendrán que aplicar las CCAA en su ámbito de competencia.

Tabla 1	OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS POST-AUTORIZACIÓN
1.	Determinar la efectividad de los fármacos, y de los factores modificadores de la misma
2.	Identificar y cuantificar los efectos adversos del medicamento
3.	Obtener nueva información sobre los patrones de utilización de medicamentos
4.	Evaluar la eficiencia de los medicamento
5.	Conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva de los pacientes

El Coste de la Innovación

El desarrollo de un nuevo medicamento es lento y caro. El análisis de los costes de la innovación en medicamentos se ha analizado en varias publicaciones recientes ⁽⁹⁾ variando considerablemente los importes resultantes en más de 9 veces. Estimaciones previas ⁽¹⁰⁾ calculaban el coste medio de un nuevo fármaco en 403 millones de dólares americanos.

El sector farmacéutico es el que invierte más dinero en I+D; más que cualquier otro sector de actividad económica. Cinco de los mayores presupuestos en I+D del mundo se ejecutan en la industria farmacéutica ⁽¹¹⁾. Entre 2004 y 2013 el total de inversión en I+D se elevó de 88 billones de dólares americanos a 135 y se estima un incremento a 149 billones para el 2018 ⁽¹²⁾. En el mismo periodo de tiempo, se calculó que el sacar una nueva molécula química o un nuevo producto biológico al mercado pasaba de 451 a 1,5 billones de dólares ⁽¹³⁾.

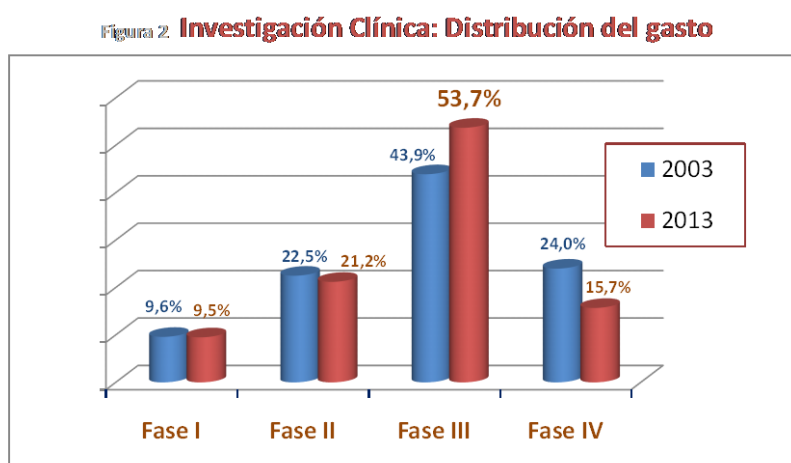
En nuestro país, los resultados de la encuesta sobre actividades de Investigación y Desarrollo (I+D) en la industria farmacéutica para 2013 (elaborada por Farmaindustria), refleja una desaceleración de los gastos en I+D ⁽¹⁴⁾. Esta desaceleración comenzó en 2008 con la crisis económica, presentando una caída en el gasto del 4,6% en 2013 respecto al

año anterior. En 2013 la industria farmacéutica en España, según los datos de su informe, empleó a 4.250 personas en tareas de investigación, frente a las 4.813 de 2009.

Analizando el desglose de este gasto invertido en I+D en 2013 por fases de investigación, la que mayor volumen abarca fue la de ensayos clínicos (457 millones de euros) seguida de la investigación básica (121 millones de euros). En farmacoeconomía, epidemiología y estudios post-autorización se invirtieron 114 millones de euros, 88 millones en investigación galénica, 55 millones en investigación preclínica, 45 millones en desarrollo tecnológico y 45 millones en otros campos.

La mayor parte de este gasto en I+D se realizó en los centros de investigación de las propias compañías farmacéuticas, mientras que un 41% de su gasto total en I+D fue destinado a contratos de investigación con diversos hospitales, universidades y centros públicos. En los últimos años estas colaboraciones externas, denominadas “gasto I+D extramuros”, han ido cobrando mayor importancia dentro de las estructuras del gasto de investigación de las compañías farmacéuticas. Este gasto creció de un 35,4% en 2003 a 40,7% en 2013.

A pesar de la desaceleración notada en años recientes, si tomamos como referencia los 10 últimos años, el gasto en investigación clínica invertido por la industria farmacéutica ha aumentado a un ritmo medio anual del 5,9% pasando de 258 millones de euros en 2003 a 457 millones de euros en 2013. En la última década la inversión en ensayos en fase I y II se han mantenido porcentualmente. Lo que se evidencia es un aumento en los ensayos en fase III en detrimento de los estudios en fase IV como se aprecia en la **Figura 2.**



Fuente: Informe Farmaindustria 2013

2.2. La Innovación Biotecnológica como futuro de desarrollo en el medicamento:

La inversión en Biotecnología también viene reflejada en el Informe de Farmaindustria de 2013 ⁽¹⁴⁾ donde se analizan 34 grupos empresariales de nuestro país que representan el 60,4% de las ventas de medicamentos de prescripción.

La apuesta realizada por el desarrollo de esta área fue de 199 millones de euros; más de una quinta parte del gasto de la I+D de nuestro país. El 65% de los laboratorios encuestados utilizó la biotecnología (o alguna herramienta de origen biotecnológico) en la fase preclínica y 85% en la fase clínica.

Por orden de utilización las más empleadas se recogen en la **Tabla 2:**

Tabla 2 Herramientas en Biotecnología	
Fase Preclínica	Fase clínica
Biología molecular (clonaje, secuenciación, análisis de la expresión) Uso de proteínas recombinantes en ensayos de screening Ensayos funcionales con líneas celulares expresando proteínas	Uso de proteínas recombinantes Análisis de expresión génica Genotipado SNP

Fuente: Informe Farmaindustria 2013

Los proyectos de investigación en la fase preclínica se basan en principios activos biológicos de origen recombinante abordando las áreas de oncología, alergología y digestivo.

En el informe de 2013 ⁽¹⁴⁾ se han reportado 98 medicamentos biotecnológicos de origen recombinante en fase de desarrollo, con 335 ensayos clínicos en marcha en España y 45 medicamentos de síntesis química en los que se ha usado herramientas de biotecnología con 66 ensayos clínicos principalmente en oncología, inmunología, endocrinología y respiratorio.

Se han reportado 42 principios activos comercializados en los últimos años en España de origen biológico-recombinante dirigidos a las áreas de inmunología, oncología, hematología y nefrología. A pesar de todos estos datos la capacidad innovadora de España, según grupos de expertos ⁽¹⁵⁾ no está a la altura que cabría esperar por la magnitud de su gasto farmacéutico y nivel de desarrollo. Durante muchos años España ha sido el quinto mercado europeo por volumen de compras, mientras que sus resultados en los distintos indicadores de innovación no se corresponden con ello.

2.3. Redes de evaluación de la innovación en España y herramientas de evaluación de la innovación: AEMPS, comisión interministerial de precios, agencias de evaluación de medicamentos autonómicas, comisiones de farmacia y terapéutica autonómica y locales, grupos independientes de evaluación de medicamentos.

Para la aprobación y posterior incorporación de la innovación a la práctica asistencial en nuestro país intervienen diversos organismos. Ese acceso a la “innovación” presenta grandes diferencias entre los países de la Unión Europea.

El estudio del Ministerio de Sanidad ha realizado en 2014 sobre los sistemas sanitarios en los países de la UE ⁽¹⁶⁾ describe y compara los modelos y características de los diferentes sistemas en la UE15 y muestra el panorama de la salud y los servicios sanitarios en UE28 según una relación de indicadores relevantes.

Las distintas redes que evalúan la innovación en medicamentos en España y las herramientas implementadas para ello en aras de la sostenibilidad del aumento del gasto en medicamentos explican pero no justifican que se produzcan situaciones de inequidad en el acceso a las innovaciones en medicamentos entre los ciudadanos.

La falta de equidad en el acceso a la innovación para la población entre las Comunidades Autónomas en España es una realidad, pero esta inequidad cuando se produce entre los diversos hospitales de una misma Comunidad es aún más inexplicable e inaceptable.

2.3.1. Procedimientos en la Unión Europea por los que un medicamento puede obtener una autorización de comercialización ^(1, 2,7).

-Procedimiento Nacional: El solicitante presenta a la Agencia nacional, en este caso a la AEMPS, el expediente con toda la información de calidad, seguridad y eficacia necesaria para la autorización de comercialización del medicamento. La autorización permite la comercialización del medicamento sólo en España.

-Procedimiento Descentralizado: El solicitante presenta su solicitud de autorización de forma simultánea en varios países de la unión Europea. Las distintas agencias evalúan el medicamento de forma coordinada, actuando una de ellas como agencia coordinadora o de referencia y, al final del proceso, todas las agencias emiten.

-Procedimiento de Reconocimiento Mutuo: Es el que se utiliza cuando un medicamento tiene ya una autorización de comercialización comunitaria. El titular de esta autorización puede presentar una solicitud de reconocimiento de la misma en otros estados miembros de la UE debiendo comunicar este particular tanto al estado miembro que le concedió la autorización (Estado miembro de referencia), como a la Agencia Europea de Medicamentos. El estado miembro de referencia remite el informe de evaluación del medicamento a los estados implicados quienes reconocen, si procede, la autorización de comercialización inicial.

-Procedimiento Centralizado: El solicitante opta a una autorización para todos los estados miembros de la UE al mismo tiempo. En este caso, el proceso administrativo recae sobre la Agencia Europea de Medicamentos y las evaluaciones científicas son asumidas por dos estados miembros (ponente y co-ponente), que envían sus informes a los demás estados miembros. Un comité científico, que depende de la Agencia Europea de Medicamentos, se encarga de preparar los dictámenes de esta sobre cualquier cuestión relativa a la evaluación de los medicamentos. Una vez emitido un dictamen técnico positivo es la Comisión Europea quien concede al solicitante la autorización de comercialización válida para toda la unión Europea.

Es un procedimiento obligatorio para determinados medicamentos: biotecnológicos, medicamentos de terapias avanzadas, medicamentos para el tratamiento del VIH/SIDA, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes o inmunológicas, o enfermedades virales, así como los medicamentos designados como huérfanos para el tratamiento de las denominadas enfermedades raras por su baja prevalencia. Es opcional para aquellos medicamentos que puedan suponer una innovación terapéutica o puedan aportar un beneficio a la sociedad o a los pacientes si se autorizan en el ámbito comunitario (por ejemplo, los medicamentos cuya dispensación no esté sujeta a prescripción médica o los genéricos).

En todos los procedimientos actúan los mismos equipos evaluadores y se utilizan los mismos criterios técnicos.

2.3.2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y su coordinación con la EMA.

La AEMPS ⁽¹⁷⁾ como agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad es la responsable de garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, desde su investigación hasta su utilización.

Entre las actividades que desarrolla relacionada con los medicamentos se encuentra:

- La evaluación y autorización de medicamentos de uso humano y veterinario.
- La autorización de ensayos clínicos con medicamentos y la autorización de investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- El seguimiento continuo de la seguridad y eficacia de los medicamentos una vez comercializados y el control de su calidad.
- Las actuaciones de autorización o registro así como la inspección de los laboratorios farmacéuticos y de los fabricantes de principios activos.
- La supervisión del suministro y el abastecimiento de los medicamentos.
- Las funciones y responsabilidades estatales de inspección y control en materia de estupefacientes y sustancias psicotrópicas.
- La lucha contra los medicamentos, productos sanitarios y cosméticos ilegales y falsificados.
- La certificación, control y vigilancia de los productos sanitarios.
- El seguimiento de la seguridad de los cosméticos y los productos de cuidado personal.
- La información de todo lo que tenga que ver con estos aspectos a los ciudadanos y profesionales sanitarios.
- La elaboración de la normativa que facilite el cumplimiento de sus funciones.

La AEMPS trabaja activamente con la EMA, en particular en relación con el procedimiento centralizado de autorización y registro de medicamentos, facilitando

expertos nacionales para la evaluación científica de los medicamentos, así como en los casos de arbitraje, en la coordinación del sistema de farmacovigilancia, y en la colaboración con los servicios de inspección europeos, bajo los planes de coordinación de la EMA, entre otras actividades relevantes ⁽⁷⁾.

El Committee for Human Medicinal Products (CHMP) es el comité científico encargado de emitir las opiniones sobre todo lo relacionado con los medicamentos de uso humano en la Unión Europea y cuenta con tres miembros propuestos por la AEMPS, dos representando a la Agencia y un miembro cooptado en base a su experiencia en el área de biotecnología.

Las solicitudes de autorización son evaluadas por dos Estados miembros que actúan como ponentes (*rapporteur y co-rapporteur*), aunque todos los demás participan en la decisión. Estos ponentes se hacen cargo no sólo de la evaluación inicial sino también de la de cualquier cambio que se produzca en las condiciones de autorización del medicamento en su ciclo de vida. Los Estados miembros también participan en la resolución de arbitrajes, como revisores (*peer review*) o en las reexaminaciones ⁽⁷⁾.

La Agencia cuenta, además, con comités científicos y comités de coordinación especializados en las principales áreas de intervención. También existen comités de coordinación de la AEMPS con las autoridades de las comunidades autónomas y con los servicios periféricos de inspección farmacéutica.

Recientemente se ha creado la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente como respuesta a la necesidad de impulsar la investigación clínica independiente con medicamentos de uso humano en España, incluidos los medicamentos de terapia avanzada, cuya categorización genera muchas dudas. Esta oficina ejerce como punto de unión entre la AEMPS y los investigadores o promotores y sirve como asesoría en aspectos técnicos y científicos de tipo regulatorio o en aspectos administrativos y de orden práctico.

2.3.3. Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM)

España es uno de los países de la UE con mayor esperanza de vida ⁽¹⁶⁾ y una baja tasa de mortalidad general ajustada por edad por cada 100.000 habitantes. Esta alta

supervivencia junto con la gran prevalencia de enfermedades crónicas suscita dudas en cuanto a la sostenibilidad del sistema. El gasto sanitario total en nuestro país representa un 9,4% del PIB (frente al 9,6%, media de la UE). El gasto en farmacia es similar al de la media de la UE: 1,6% del PIB ⁽¹⁶⁾.

La mayor parte de los países desarrollados tienen establecido algún mecanismo de regulación o control del precio, habitualmente, junto a otras medidas de contención del gasto farmacéutico ⁽¹⁵⁾. En nuestro país, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en su artículo 89 establece los criterios fundamentales de inclusión en la prestación farmacéutica:

1. Corresponde al Gobierno establecer los criterios y procedimiento para la fijación de precios de medicamentos y productos sanitarios financiados por el Sistema Nacional de Salud, tanto para los medicamentos de dispensación por oficina de farmacia a través de receta oficial, como para los medicamentos de ámbito hospitalario, incluidos los envases clínicos, o dispensados por servicios de farmacia a pacientes no ingresados.
2. Para la decisión de financiación de nuevos medicamentos, además del correspondiente análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario, se tendrá en cuenta el componente de innovación, para avances terapéuticos indiscutibles por modificar el curso de la enfermedad o mejorar el curso de la misma, el pronóstico y el resultado terapéutico de la intervención y su contribución a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud si, para un mismo resultado en salud, contribuye positivamente al Producto Interior Bruto.
3. Se tendrán en consideración los mecanismos de retorno (descuentos lineales, revisión de precio) para los medicamentos innovadores.
4. La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) tendrá en consideración los análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario.

La CIPM es el órgano creado para fijar el precio máximo, con carácter nacional, de venta laboratorio de los medicamentos.

Su composición es:

- Presidencia: la Secretaría General de Sanidad y Consumo.
- Vicepresidencia: la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.
- Vocales (en total 6): por parte del gobierno central, uno en representación del Ministerio de Economía y Competitividad, otro en representación del Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas y un tercero del Ministerio de Industria, Energía y Turismo.

Dos vocales en representación de las Comunidades Autónomas, a propuesta del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

Un vocal de la Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios que debe actuar además como secretario de la Comisión.

El control administrativo del precio en Europa presenta diversas modalidades. Las más frecuentes son: precio basado en el coste de producción, regulación de la tasa de retorno, precios de referencia internacionales y precio basado en el valor ⁽¹⁵⁾.

El sistema de intervención directa que se realiza en España afecta de forma individual a cada una de las presentaciones de medicamentos.

Esta intervención administrativa tiene como objetivos ⁽¹⁵⁾:

- Mejora de la sanidad pública
- Defensa de los intereses de los consumidores
- Sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud
- Fomento de la competencia
- Desarrollo industrial
- Estímulo de la innovación de las empresas
- Necesidad del alcanzar un suministro adecuado de productos a un coste razonable

Grupos de expertos que han estudiado la intervención de los precios de los medicamentos en España concluyen que aunque ésta se ha ido modificado, existen indicios que sugieren que los mecanismos de regulación actuales tienen diversas

disfuncionalidades y son manifiestamente mejorables. alguna de las diversas modalidades o variantes del sistema de fijación de precios basados en el valor implantados en otros países con bastantes años de experiencia podrían ser el punto de partida para sentar las bases de un modelo adecuado a nuestro país ⁽¹⁵⁾.

El sistema de intervención del precio regulado en España establece diversos criterios para la fijación del precio máximo autorizado. Todavía se mantiene vigente que el precio venta de laboratorio se calcule como la adición del beneficio empresarial al coste completo de fabricación.

Para el cálculo del coste completo se cuantifican variables que inciden sobre él: niveles de actividad de la empresa, volumen de ventas, capitales empleados, etc. Pero esto presenta la dificultad para el regulador de acceder a un conocimiento real de los costes de producción debido a la falta de transparencia y por tanto es difícil de implantar.

El beneficio empresarial queda situado normativamente dentro de una banda que la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos debe establecer anualmente.

Como factores correctores se valora tanto la utilidad terapéutica del nuevo medicamento, como el coste de los tratamientos alternativos existentes con objeto de que el precio resultante sea congruente con los similares de mercado.

2.3.4. Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT)

En junio de 2013 se creó el Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT), grupo en el que intervienen las estructuras de evaluación de la AEMPS, de la Dirección General de Cartera Básica del Sistema Nacional de Salud y Farmacia y las de las Comunidades Autónomas. Trabaja a través de un sistema de evaluación en red basado en la evidencia científica para tratar de obtener IPTs que sean reconocibles para todo el Sistema Nacional de Salud con un empleo de los recursos razonable para el Sistema⁽⁷⁾.

Estos IPTs han de servir como una de las bases para la financiación selectiva y, en su caso, fijación de precios de los mismos y también como referencia para cualquier actuación relacionada con la adquisición y promoción del uso racional de los mismos.

Todo ello sin menoscabo del ejercicio de las respectivas competencias de los miembros del grupo y la independencia de sus decisiones ⁽¹⁸⁾.

Se pretende mantener el liderazgo de las administraciones, mantener la coherencia, integración y continuidad de las diferentes evaluaciones de un mismo medicamento, garantizar la independencia de las mismas, establecer un sistema eficiente para realizarlas, y contribuir al uso racional de los medicamentos al tiempo que se garantiza la equidad en el acceso, y la implantación en el SNS sin limitar las competencias de las diferentes administraciones sanitarias.

Finalmente, se busca también establecer un marco en el que se garantice la evaluación continua de los medicamentos, estableciendo los mecanismos de reevaluación necesarios que permitan que los decisores cuenten siempre con la mejor información para desarrollar sus respectivas competencias

Desde finales de 2013, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) está elaborando informes de evaluación de los fármacos oncológicos que son susceptibles de IPT por parte de la AEMPS.

2.3.5. Comisiones de Farmacia y Terapéutica Hospitalarias (CFT)

En los Centros Hospitalarios de nuestro país la evaluación y selección de medicamentos ha constituido siempre una de las herramientas principales de la política y gestión de medicamentos. Las solicitudes de inclusión de novedades terapéuticas de interés son estudiadas para determinar si deben incluirse en la Guía Farmacoterapéutica del centro. Es en las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, operativas desde hace muchos años en la práctica totalidad de la red hospitalaria española, dónde se lleva a cabo esa la toma de decisiones. Dichas comisiones están compuestas por personal facultativo de diferentes especialidades médicas del centro que hayan demostrado experiencia en la evaluación de medicamentos.

Los servicios de farmacia de los hospitales promueven y participan en la implantación y en el desarrollo de los procesos de selección de medicamentos. Sus actividades se centran en la gestión del conocimiento enfocado en las áreas de búsqueda de

información, evaluación crítica de la literatura, análisis comparativo de alternativas terapéuticas, evaluación de la seguridad y farmacoeconomía.

2.3.6. Comités Autonómicos de Evaluación de Medicamentos ⁽¹⁹⁾

Los Comités Autonómicos de Evaluación (CAE) de nuevos medicamentos de uso ambulatorio son organismos públicos cuya función principal es evaluar los nuevos medicamentos aprobados para definir su lugar en la terapéutica y ayudar, mediante sus recomendaciones, en la toma de decisiones en su Comunidad Autónoma (CCAA).

Las Consejerías de Salud de las CCAA, junto con los organismos responsables de la gestión del sistema sanitario público de cada comunidad, tienen sistemas de información y de seguimiento de la prescripción y toman iniciativas para gestionar el uso de los medicamentos ya que son las responsables de asumir el gasto farmacéutico que forma parte de los presupuestos autonómicos.

La mayoría de las CCAA disponen de centros de referencia dedicados a la evaluación de nuevos medicamentos, en los que se define el grado de innovación terapéutica aportado y publican boletines e informes.

Los CAE son grupos constituidos por profesionales sanitarios que trabajan en actividades asistenciales o de gestión de los Servicios y Consejerías de Salud de las CCAA, con diversos grado de coordinación, considerándose deseable que sean equipos multidisciplinares los que se encargan de la selección y evaluación de los nuevos medicamentos.

Evalúan estos nuevos medicamentos con el objetivo de definir su lugar en la terapéutica y ayudar en la toma de decisiones a la hora de su inclusión en guías clínicas y protocolos terapéuticos asistenciales además de ayudar en el desarrollo de políticas eficientes de promoción del uso racional de medicamentos. Existen diferencias entre los distintos CAE en cuanto al tipo de análisis empleado para evaluar la eficiencia de un nuevo medicamento. La evaluación económica propiamente dicha que realizan suele ser escasa.

Los informes elaborados están dirigidos a los profesionales sanitarios dentro de su ámbito aunque no existe una vinculación formal de los informes en forma de implantación de las recomendaciones. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III indica que sería recomendable medir la actividad evaluadora y el impacto de estas recomendaciones en la práctica clínica.

Los criterios que tienen en consideración para llevar a cabo la evaluación son: problemas de salud y utilización del medicamento, descripción y características técnicas del mismo, efectividad clínica y seguridad. Existe bastante homogeneidad en cuanto a las herramientas generales utilizadas para la evaluación de un nuevo medicamento, como las fuentes de información o los criterios para elegir el comparador utilizando la mayoría de ellos Protocolos Normalizados de Trabajo. En la **figura 3** se pueden ver las comunidades autónomas que tienen comisiones creadas y reflejadas en su legislación autonómica.

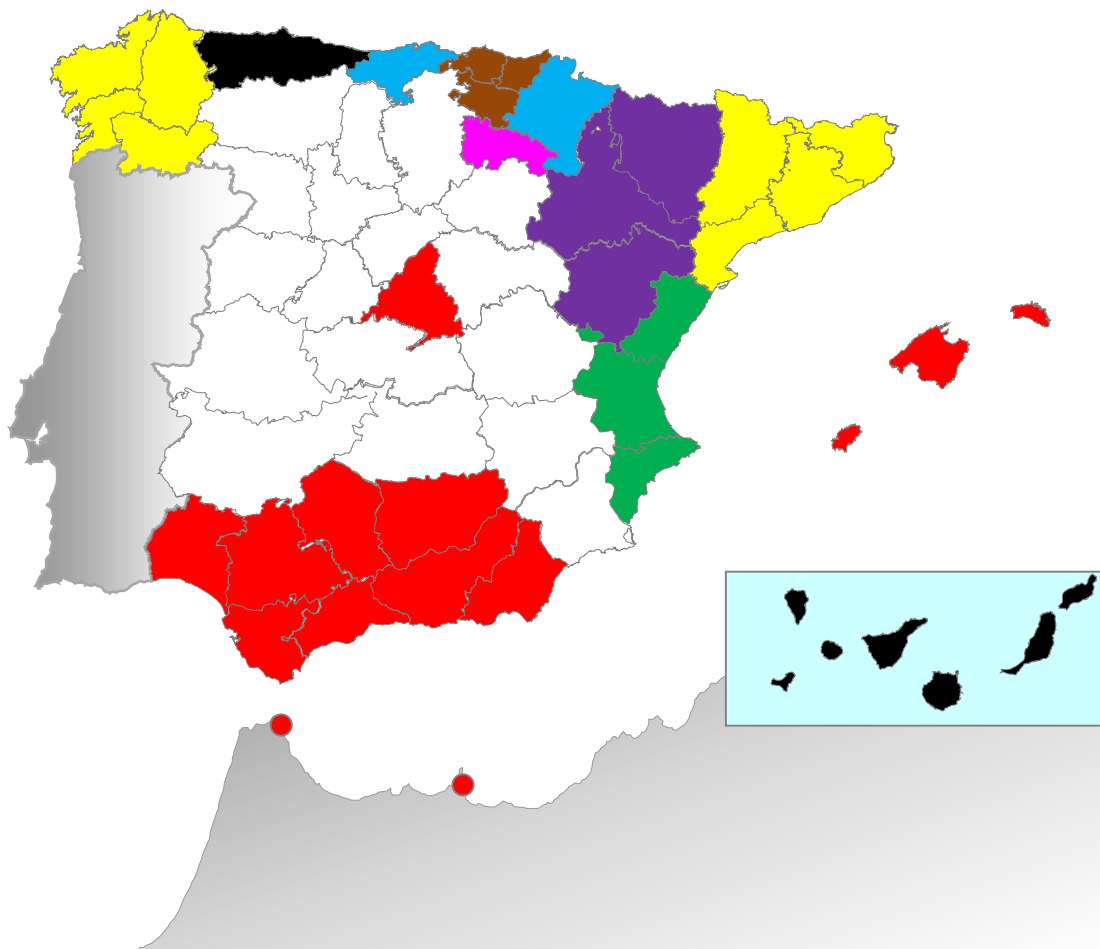


Figura 3. Comunidades Autónomas (en color) con comisiones de farmacia centrales reflejadas en su legislación (Fuente: Farmaindustria)

GENESIS ⁽²⁰⁾

Tradicionalmente, el proceso de selección de medicamentos se ha venido realizando en cada centro hospitalario de forma independiente, existiendo pocas experiencias de colaboración y coordinación entre centros. En la actualidad, todos los aspectos vinculados con la información y la toma de decisiones en el área de sanidad están cada vez más interrelacionados ⁽²⁰⁾.

El Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (Grupo Génesis) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) surge de la necesidad de una mayor coordinación y colaboración entre los diferentes hospitales españoles a la hora de la evaluación y selección de medicamentos.

Sus objetivos principales son:

- Desarrollo de una metodología específica para facilitar la realización de informes de evaluación mediante la aplicación de procedimientos normalizados.
- Validación de dicha metodología mediante su utilización por parte de los miembros del grupo, comprobando que cubre las necesidades de los diferentes tipos de fármacos a evaluar, que es reproducible y aplicable.

Como objetivos secundarios plantean:

- Realizar la difusión de la metodología para que pueda ser aplicada en los diferentes hospitales.
- Establecer un sistema que facilite el compartir la redacción de informes de evaluación entre los hospitales que deseen participar en su redacción.
- Redacción de informes de nuevos medicamentos por parte del grupo de trabajo y publicación de los mismos en la página web SEFH.
- Programas de seguimiento: Estudio de la aplicación de decisiones y programas de seguimiento del uso de medicamentos.

Dentro de la página web de la SEFH y concretamente del grupo GENESIS existe acceso a los informes de evaluación de nuevos medicamentos publicados por diferentes

hospitales españoles y por los centros de documentación de las Comunidades Autónomas. Los informes de evaluación pueden haber sido redactados por un hospital, en concreto aunque para medicamentos de alto impacto y relevancia se suelen recurrir a la formación redes de evaluadores de diferentes hospitales españoles.

Este grupo ha desarrollado para ayudar a realizar informes de evaluación de medicamentos el llamado programa MADRE (Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos). Consiste en un conjunto de herramientas para facilitar la realización de dichos informes de una manera ordenada y sistemática. Consta básicamente de un modelo estructurado de evaluación y de una aplicación informática con instrucciones y procedimientos, que incluye algoritmos, fórmulas de cálculo y enlaces a fuentes de información. El modelo incorpora la evaluación económica como uno de sus criterios básicos. Actualmente el modelo GENESIS es de referencia para la mayoría de hospitales del estado español y ha sido adoptado por grupos de evaluación de medicamentos de servicios de salud y Comunidades Autónomas. Así mismo ha tenido una difusión importante en Latinoamérica.

GENESIS a través de su página web también facilita los Programas de Intercambio Terapéutico (PIT) y Medicamentos Homólogos, vigentes en los hospitales, y los de elaboración de GENESIS. Los PIT son programas de ayuda a la prescripción, que facilitan al médico del hospital la selección del medicamento más adecuado de entre los incluidos en la Guía Farmacoterapéuticos. Para cada fármaco descrito se aconseja la actitud terapéutica a seguir: continuar con el tratamiento, suspenderlo o sustituirlo por un medicamento equivalente.

2.4. Situación actual en el mercado farmacéutico ¿cuántas moléculas que se incorporan son consideradas innovadoras?

En los últimos años el número de nuevas entidades moleculares aprobadas por la Food and Drugs Administration (FDA), el cual es un buen indicador de innovación, cayó de 31,5 en 1990 a una media de sólo 22,9 en el periodo comprendido entre 2001-2010 ⁽²¹⁾.

En España el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMH) es el órgano colegiado que vela por la transparencia en todos los procedimientos de autorización de medicamentos de uso humano como su nombre indica.

Durante el año 2013 se recibieron 1.137 nuevas solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos, de las cuales el 2,6% no fueron aceptadas durante el proceso de validación de la documentación. El 66,9% correspondieron a medicamentos genéricos. Del total de ellas, el 39,4% correspondieron a solicitudes por el procedimiento nacional, el 55,2% a solicitudes por el procedimiento descentralizado y el 5,4% por el procedimiento de reconocimiento mutuo ⁽⁷⁾. En los últimos años se está produciendo un descenso en el número de peticiones de nuevas autorizaciones. Al igual que en otros países se debe a la disminución de nuevos medicamentos genéricos ya que cada vez es menor el número de moléculas químicas (susceptibles por tanto de genéricos) que sale del periodo de patente y de protección de datos.

Los medicamentos que emplean el procedimiento centralizado para su autorización representan, por lo general, una mayor novedad porque son principios activos nuevos o destinados a indicaciones con alto impacto sanitario.

En la memoria de 2013 de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recoge que emitió un total de 81 opiniones positivas: 46 para nuevos medicamentos, incluyendo 2 de terapias avanzadas, 11 para medicamentos huérfanos, 4 para medicamentos biosimilares y 20 para genéricos/híbridos.

Si bien, la inmensa mayoría de los medicamentos autorizados en España se autorizan en el contexto de procedimientos europeos coordinados por las Agencias nacionales o bien a través del procedimiento nacional puro.

De las 12 evaluaciones de medicamentos que fueron asignadas a la AEMPS en el 2013, todas correspondieron a nuevas moléculas. Esas 12 evaluaciones representaron alrededor del 13% de las nuevas solicitudes de autorización que se presentaron en la EMA ese año. La AEMPS actuó ese mismo año como estado miembro de referencia en 20 procedimientos coordinados de autorización. Esta actividad se ha incrementado

notablemente en los dos últimos años, siendo de especial importancia tanto para permitir la comercialización en la Unión Europea de productos autorizados previamente en España por un procedimiento nacional como para posibilitar que productos de la industria española puedan ser autorizados simultáneamente en varios países de la Unión Europea.

La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) clasifica los expedientes de nuevas solicitudes de precio de los medicamentos en tres grupos, a efectos de adoptar acuerdos objetivos sobre la financiación de los mismos ⁽¹⁵⁾ :

1. Medicamentos calificados como novedades con peculiaridades.

Son aquellos que se comercializan por primera vez. No siempre se corresponden con nuevas entidades moleculares, aunque muchas de ellas son catalogadas como tal. Suele tener algún tipo de peculiaridades asociadas, y en la mayor parte de los casos es difícil identificar un comparador.

La CIPM intenta determinar si son principios activos que:

- Permiten cubrir una laguna terapéutica en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.
- O que por su mecanismo de acción o por cualquier otra circunstancia apreciada científicamente, poseen un interés terapéutico específico.

2. Medicamentos de interés terapéutico relevante.

Son aquellos cuyos principios activos permiten mejorar la relación beneficio/riesgo en términos relativos respecto a las alternativas ya existentes en la prestación farmacológica.

3. Medicamentos de similar utilidad terapéutica.

Novedades sin interés relevante pero que la Administración opta por autorizar su financiación, en la mayor parte de los casos, porque contribuyen a la sostenibilidad del Sistema.

La ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios recoge en el artículo 89, entre los criterios de decisión de financiación de nuevos medicamentos el “componente de innovación”, para avances terapéuticos indiscutibles por modificar el curso de la enfermedad o mejorar el curso de la misma, el pronóstico y el resultado terapéutico de la intervención. Por ello es necesario tener una definición clara de qué conceptos o criterios pueden ayudar a medir la utilidad terapéutica de un nuevo medicamento. En los diversos métodos de análisis de evaluación económica de medicamentos que se han ido desarrollando en la UE en las últimas décadas el concepto de eficacia relativa está cada vez más vigente.

La eficacia relativa consta de 2 componentes:

- 1- El valor terapéutico añadido (VTA) de un medicamento (su eficacia clínica frente a otros medicamentos),
- 2- Su rentabilidad, basada en el VTA y que introduce la consideración del precio en la comparación.

Como ya se vio en capítulos anteriores, el concepto de utilidad terapéutica o valor terapéutico añadido, debe incluir no únicamente beneficios clínicos, sino también los económicos y de calidad de vida que derivan de utilizar un tratamiento, siendo necesaria la estandarización del desarrollo de una metodología común en la Unión Europea para la evaluación clínica relativa y coste efectividad ⁽²²⁾.

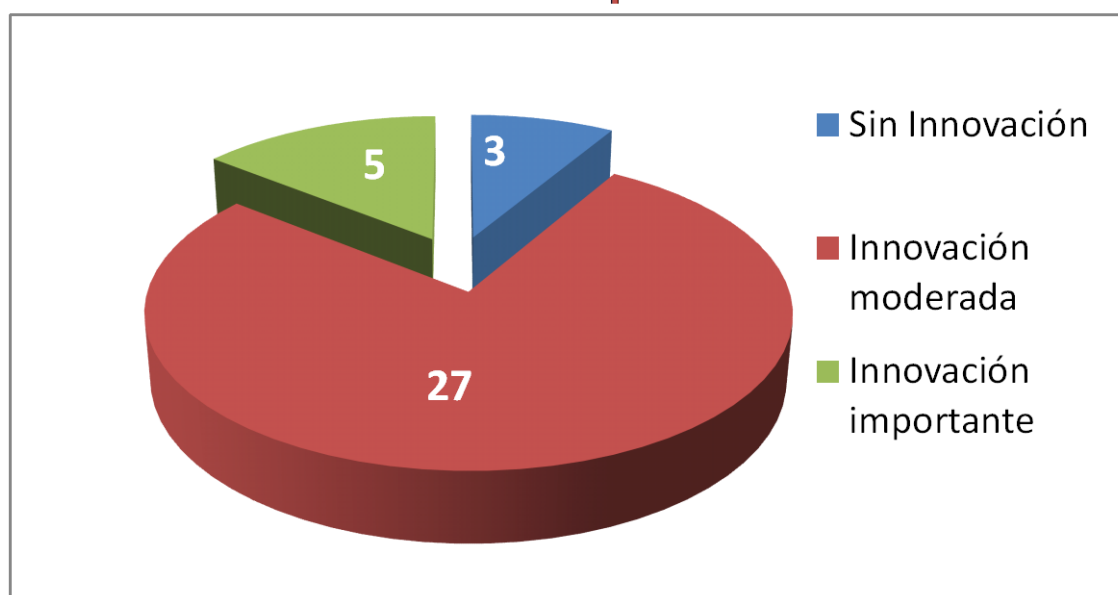
En la **Tabla 3** se recogen los elementos que definen el concepto de Utilidad Terapéutica.

Tabla 3 "UTILIDAD TERAPÉUTICA"
Grado de innovación del fármaco
Importancia de la enfermedad
Número de personas afectadas
Facilidad en el seguimiento del tratamiento
Necesidades en el sistema sanitario
Calidad de vida del paciente

Según grupos de expertos ⁽²²⁾ es difícil poder extraer conclusiones en términos de utilidad terapéutica a partir de ensayos clínicos (limitado tamaño muestral, pacientes de riesgo bajo, pacientes muy seleccionados...) Los ensayos clínicos están sujetos a una serie de factores como su escasa aplicabilidad en procesos clínicos complejos, su corta duración, y el estar realizados en pacientes colaboradores y sin comorbilidad, todo lo cual redunda en una aplicabilidad clínica limitada. Otros sesgos son que los nuevos tratamientos se suelen analizar en los ensayos clínicos “uno contra uno”, mientras que en la realidad se usan combinados con otros tratamientos y que es frecuente emplear variables intermedias de resultados.

En España existe una financiación pública de la mayor parte de los medicamentos que se incorporan al mercado. Sin embargo, como se observa en los gráficos sólo un número pequeño de medicamentos fue calificado en 2014 en la publicación del Consejo Oficial de Farmacéuticos como innovación importante ⁽²³⁾

Figura 4 Medicamentos con Nuevos Principios Activos comercializados en España en 12 meses



Fuente: Panorama Actual del Medicamento 2014;38(377):1049-1053

La valoración que se recoge en estos gráficos (**Figura 4**) se refiere al grado de algún aspecto innovador respecto a otros medicamentos autorizados previamente para similares indicaciones o terapéuticas o en ausencia de éstas. Es una valoración en función de la evidencia clínica disponible hasta ese momento.

En esta valoración se clasifican a los medicamentos como ⁽²³⁾:

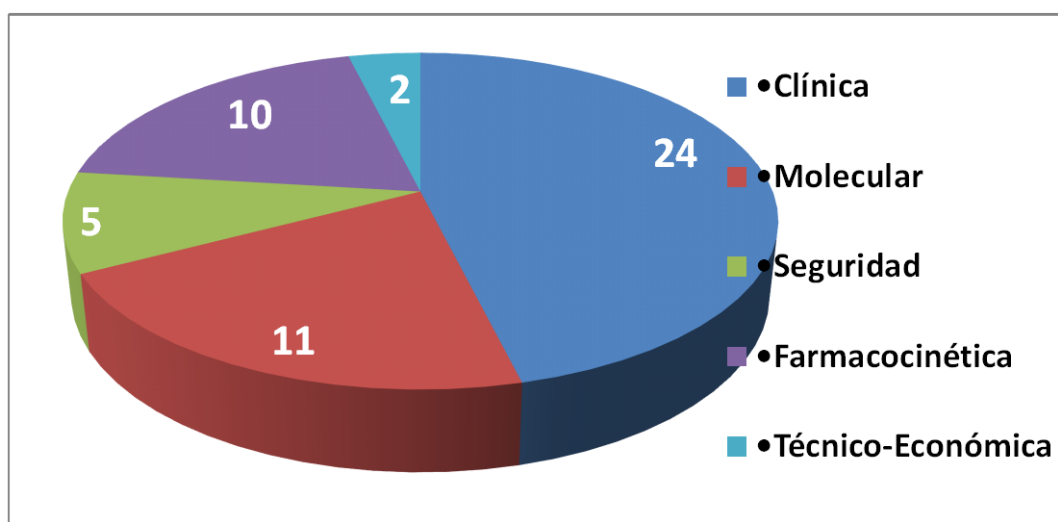
- Sin innovación: Aparentemente no implica ninguna mejora farmacológica, ni clínica en el tratamiento de la indicación autorizada.
- Innovación moderada: Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.
- Innovación importante: Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

De los 33 nuevos medicamentos analizados en este periodo de tiempo se analizan 5 aspectos de la innovación recogidos en la **Tabla 4** y **Figura 5**:

Tabla 4 Aspectos de la Innovación Terapéutica	
Clínica	Mejora de la eficacia clínica respecto al tratamiento estándar
Molecular	Variaciones significativas en la estructura molecular o mecanismo de acción
Seguridad	Mejora en el perfil toxicológico frente a la terapia estándar
Farmacocinética	Mejora de la farmacocinética, con incidencia potencial o demostrada en las condiciones de uso y en la respuesta del paciente
Técnico-Económica	Mejora algún aspecto farmacoeconómico y/o farmacotécnico

Fuente: Panorama Actual del Medicamento 2014;38(377):1049-1053

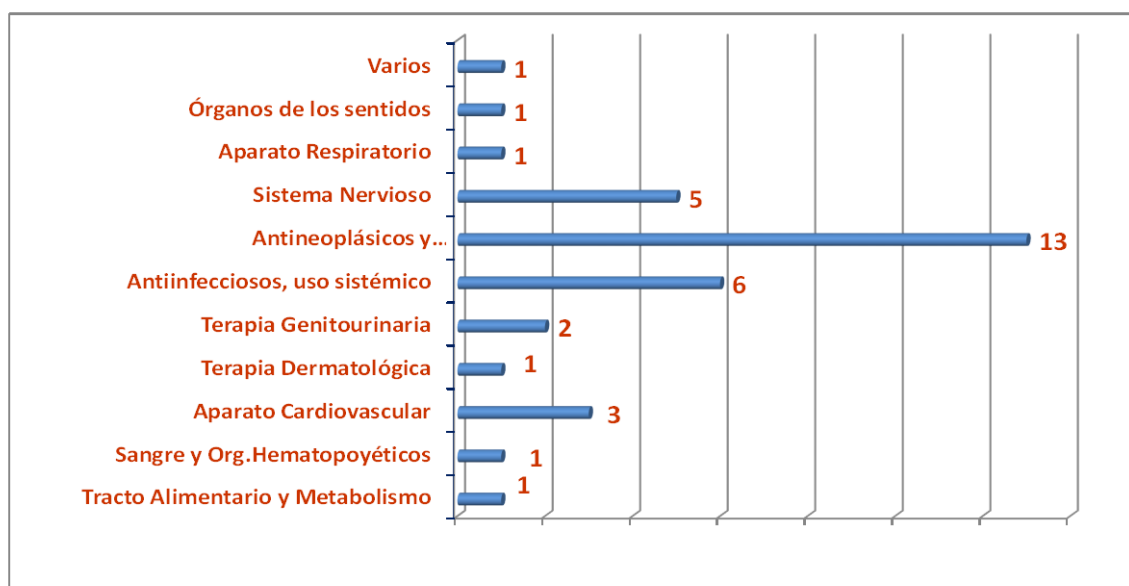
Figura 5 Aspectos de la innovación
de 33 Medicamentos con Nuevos Principios Activos comercializados en España en 12 meses



Fuente: Panorama Actual del Medicamento 2014;38(377):1049-1053

Los 35 nuevos principios activos comercializados en los 12 meses del estudio el mayor número pertenecían al Grupo Terapéutico: Antineoplásicos y Terapia inmunomoduladora, correspondiendo a 26 diferentes laboratorios farmacéuticos (Figura 6) En ese mismo periodo se aprobaron 28 nuevas indicaciones terapéuticas y la EMA/AEMPS autorizó 23 nuevos medicamentos de uso humano que todavía no estaban comercializados en España.

Figura 6 Medicamentos con Nuevos Principios Activos comercializados en España en 12 meses por Grupos Terapéuticos



Fuente: Panorama Actual del Medicamento 2014;33(377):1049-1053

CONCLUSIONES:

1. Las políticas de medicamentos implantadas por los diferentes gobiernos van encaminadas a conseguir ciertos objetivos paradójicamente contradictorios: mejor acceso de los ciudadanos a la innovación en medicamentos, sostenibilidad económica de los Sistemas Sanitarios, impulsar la I+D en el país y un uso eficiente de los recursos públicos en el ámbito sanitario.

2. La sociedad espera que las empresas, incluida la farmacéutica, innove. La innovación se asocia a un desarrollo económico y aumento del bienestar de la población.
3. El gasto en investigación clínica invertido por la industria farmacéutica ha aumentado en nuestro país en los últimos 10 años. A pesar de todo, la capacidad innovadora de España, según grupos de expertos no está a la altura que cabría esperar por la magnitud de su gasto farmacéutico y nivel de desarrollo.
4. Las distintas redes que evalúan la innovación en medicamentos en España y las herramientas implementadas para ello en aras de la sostenibilidad del aumento del gasto en medicamentos explican pero no justifican que se produzcan situaciones de inequidad en el acceso a las innovaciones en medicamentos entre los ciudadanos.
5. Una vez aprobado un medicamento, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a través de la Comisión Interministerial de precios de los medicamentos, fija el precio del nuevo medicamento y las condiciones de financiación y prescripción dentro del sistema público de salud.
6. La intervención de los precios de los medicamentos en nuestro país data de los años 40 del pasado siglo. Esta intervención ha ido evolucionando afectada por múltiples factores; la integración de España en la UE, el desarrollo del estado autonómico y la globalización en general.
7. Grupos de expertos que han estudiado la intervención de los precios de los medicamentos en España concluyen que aunque ésta se ha ido modificado, existen indicios que sugieren que los mecanismos de regulación actuales tienen diversas disfuncionalidades y son manifiestamente mejorables.

8. Los medicamentos que emplean el procedimiento centralizado para su autorización representan, por lo general, una mayor novedad porque son principios activos nuevos o destinados a indicaciones con alto impacto sanitario.
9. Son múltiples las Redes de Evaluación de la Innovación en España y las herramientas de evaluación de la innovación: AEMPS, comisión interministerial de precios, agencias de evaluación de medicamentos autonómicas, comisiones de farmacia y terapéutica autonómica y locales, grupos independientes de evaluación de medicamentos (GÉNESIS, GEDEFO,...)

Bibliografía:

- 1) AEMPS. Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España. 2014. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf
- 2) AEMPS. Folleto: Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España. 2014. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/docs/folleto-regulacion_Med-PS.pdf
- 3) Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
- 4) Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- 5) PwC's Global Pharmaceutical and Life Sciences. From vision to decision Pharma 2020. Disponible en:
https://www.pwc.es/es_ES/es/publicaciones/pharma/assets/pharma-2020-de-la-vision-a-la-decision.pdf
- 6) KPMG 2014. Growing the pipeline, growing the bottom line: Shifts in pharmaceutical R&D innovation. KPMG (global network of professional firms providing Audit, Tax and Advisory services). Disponible en:
<http://www.kpmg.com/Global/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/shifts-pharmaceutical-r-and-d-innovation.pdf>.
- 7) Memoria de la Agencia Estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» (AEMPS) 2013. Mayo 2014
- 8) Real Decreto 577/2013, de 26 de julio
- 9) Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: a systematic review. Health Policy. 2011 Apr;100(1):4-17
- 10) DiMasi JA1, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J Health Econ. 2003 Mar;22(2):151-85.
- 11) EU R&D Scoreboard, The 2013 EU industrial R&D investment scoreboard, Brussels; European Commission, Joint Research Centre, 2013

- 12) Word Preview 2013 Outlook to 2018, EvaluatePharma, June 2013
- 13) The R&D cost of a new medicine, J Mestre_Ferrandiz, J.Sussex and A.Towse, Office of Health Economics, December 2012
- 14) Encuesta sobre actividades de I+D en la industria farmacéutica en el año 2013, elaborada por farmaindustria. Disponible en:
https://www.farmaindustria.es/Farma_Secure/index.htm
- 15) Rovira J, Gómez P, del Llano J. La regulación del precio de los medicamentos en base al valor. Fundación Gaspar Casal. Madrid, marzo 2012. ISBN: 978-84-695-3053-5
- 16) Estudio del Ministerio de Sanidad 2014: Los Sistemas Sanitarios en los países de la UE. Disponible en:
http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Sist_san.UE.XXI.pdf
- 17) Página de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/mision/home.htm>
- 18) AEMPS. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos 2013. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>
- 19) Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Economía y Competitividad. García Pérez, Sonia. Polo Santos, Mar. Gómez Pajuelo, Pedro. Sarriá Santamera, Antonio, N. “Organización y funcionamiento de los Comités Autonómicos de Evaluación de medicamentos”. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Instituto de Salud Carlos III, septiembre de 2014 Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- 20) Grupo Genesis. Sociedad Española de Farmacia de Hospital. Disponible en:
<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
- 21) FAD oficial figures, FDA website, accessed 14 March 2014.
- 22) del Llano Señarís J, Ruiz Ferrán J, Pi Corrales G. Del concepto de la utilidad terapéutica de los medicamentos a su aplicabilidad. Disponible en:
http://www.fgcasal.org/fgcasal/database/documentos/aplicabilidad_medicamentos.pdf
- 23) PAM Panorama Actual del Medicamento 2014;38(377):1049-1053

Capítulo 3

3. ¿Compensa a la sociedad los resultados de la innovación? Luces y sombras de la innovación.

Son numerosos los ejemplos en los que la innovación en el campo del medicamento ha revolucionado nuestra salud. En algunos casos ha llegado a convertir enfermedades con un final inevitablemente fatal a crónicas, en otros casos se ha cambiado el pronóstico de la patología aumentando tanto la expectativa como la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo también es cierto que en otras ocasiones algunos fármacos que en principio habían sido calificados como revolucionarios e innovadores han resultado ser un fiasco para la mayor parte de la comunidad científica. A continuación se relatan algunos ejemplos de estas dos caras de la moneda, tanto aquellos casos que realmente serán recordados como hitos en la historia de la medicina como los que han conllevado el gasto de ingentes cantidades de recursos sin la obtención de los resultados que supuestamente predicaban.

3.1. La Pandemia del VIH-SIDA.

Conocida como la gran epidemia de la edad contemporánea, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) comienza de modo desconcertante para la sociedad científica sin que se conociera el origen de dicha enfermedad en el año 1981⁽¹⁾

En los Estados Unidos empezaron a detectarse un incremento importante de patologías normalmente inusuales como el sarcoma de Kaposi y la neumonía por pneumocystiscarinii, entre hombres jóvenes homosexuales en los que aparentemente no se conocían antecedentes que pudieran hacer presuponer una situación de inmunosupresión. En un principio se pensó erróneamente que esta extraña enfermedad estaba asociada con problemas de origen inmunológicos relacionados con la población homosexual, de hecho llegó a recibir el pseudónimo de “*cáncer rosa*”.

Este síndrome se caracterizaba por una evolución fatal del orden de años que finalizaba con el sufrimiento de enfermedades oportunistas, cánceres y alteraciones del sistema nervioso cuyo desenlace era casi siempre la muerte.

En 1983 por fin se consiguió aislar el causante de este síndrome siendo un retrovirus bautizado con el nombre de Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Dicho virus

producía una importante depleción de linfocitos CD4+ (tipo del linfocitos con funciones de coordinación sobre la respuesta inmune) y además tenía la capacidad de mediante mutaciones continuas ir escapando sucesivamente a la respuesta inmune del organismo al cual terminaba por destruir. También se establecieron las vías de transmisión de dicho virus (sexual, vertical o materno-infantil, y parenteral) y se diferenció el estado final de inmunosupresión severa (SIDA) del de portador del virus con anticuerpos positivos (VIH+)

El impacto que tuvo esta enfermedad desde su descubrimiento fue devastador. Debido a los flujos migratorios y al incesante movimiento de personas como consecuencia del desarrollo del transporte aéreo, la epidemia se extendió rápidamente por todos los países. El hecho de que en un principio esta enfermedad se asociara sólo a la población homosexual o a usuarios de drogas de uso parenteral y el fuerte estigma que acompañó a quienes la padecieron, contribuyeron a una bajada de la guardia en el resto de la población lo que contribuyó a su rápida expansión.

Se calcula que en 2012 35,3 millones de personas vivían con el VIH a nivel mundial. La epidemia siempre ha tenido una distribución geográfica mundial muy heterogénea. Actualmente, se estima que el 95% de los pacientes infectados por el VIH y el 90% de las personas con SIDA viven en países en vías de desarrollo. Concretamente, dos terceras partes de los infectados por VIH en todo el mundo viven en el África subsahariana (25 millones) y el sudeste asiático (casi 4 millones), donde la principal vía de transmisión es la heterosexual. Se ha reportado que en África hay cerca de 12 millones de huérfanos por el VIH/SIDA. **(Figura 1)**



Figura 1. Expansión del VIH en 2012. Informe Onusida año 2013⁽²⁾

En España la enfermedad también tuvo una rápida expansión, entre 1989 y 1995 la tendencia de la mortalidad por el VIH/SIDA fue extraordinariamente ascendente, alcanzando su pico máximo en 1995. En ese año, el VIH/SIDA fue la causa más frecuente de muerte en la población comprendida entre los 25 y los 34 años, superando a los accidentes de tráfico.

3.1.1. La terapia antirretroviral y su impacto.

La historia de los medicamentos para el tratamiento del VIH se puede tomar como un claro ejemplo de innovación incremental resultado de años de esfuerzos en investigación. A lo largo de los años 80 como resultado del fuerte impacto del VIH en todas las capas de la sociedad mundial, la lucha contra esta enfermedad consiguió un gran apoyo mediático, institucional y económico. Las grandes inversiones en investigación y desarrollo para encontrar una solución a esta enfermedad han tenido sus frutos.

Desde que en 1987 se identificara la Zidovudina (AZT) como agente antirretroviral (inicialmente se investigaba su uso como medicamento oncológico), los hitos conseguidos han sido incesantes. De hecho se ha conseguido cambiar el pronóstico fatal

de esta enfermedad al de una enfermedad crónica que en muchas ocasiones y siempre que se consiga una detección temprana puede sobrellevarse con mucha más facilidad que otras condiciones crónicas como por ejemplo la diabetes.

El punto de inflexión de esta carrera fue el descubrimiento de diferentes dianas moleculares virales sobre las cuales se pudieron desarrollar diferentes familias de medicamentos para bloquearlas. La acción combinada de estos medicamentos primeramente combinaciones de dos y posteriormente con mayor éxito de 3 (de aquí es de donde procede el nombre de triple terapia) consiguieron burlar la gran capacidad mutante del virus.

En la actualidad se disponen de hasta 6 familias diferentes de antirretrovirales:

- Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o (ITIAN)
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos y nucleósidos (ITIANN)
- Inhibidores de la proteasa (IP)
- Inhibidores de la integrasa (II)
- Inhibidores de la fusión (IF)
- Antagonistas de los coreceptores CCR5.

Esta combinación de medicamentos fue lo que acabó recibiendo el nombre de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) tratamiento que debe ser tomado por vida y con altas tasas de adherencia con el objetivo principal de evitar la replicación del virus (conseguir una carga viral cercana a cero) y por tanto neutralizar su efecto destructor del sistema inmunitario del paciente.

Los inicios de la TARGA fueron duros para los pacientes debido a la complejidad de estos tratamientos (alto número de comprimidos, varias tomas al día, numerosas interacciones con otros medicamentos...) y a las complicaciones asociadas al mismo. Entre dichas complicaciones, quizás la más llamativa era el desarrollo de síndrome metabólico y lipodistrofia. Este síndrome se caracteriza por hiperlipidemia,

hiperglucemia, desarrollo de diabetes, hepatotoxicidad, acumulación de grasa visceral (sobre todo en abdomen, e hígado o también denominada esteatosis hepática) y la pérdida de grasa subcutánea en las áreas faciales y de las extremidades. La pérdida de grasa en la zona facial daba aspectos cadavéricos a los pacientes, lo cual ayudaba a acentuar aún más el estigma sufrido por estos enfermos. Todos estos factores contribuían a una pobre adherencia a los tratamientos y por ende un alto número de fracasos y mutaciones de resistencia del virus.

El impacto del TARGA, en tan sólo los primeros años desde su introducción sobre la evolución de la enfermedad fue espectacular como se pudo ver en los resultados del estudio de cohortes conocido como EuroSIDA. En este estudio se incluyó a más de 7.000 pacientes procedentes de 52 centros europeos, y se mostró que la incidencia de enfermedades definitorias de sida descendió significativamente en los países desarrollados de nuestro continente, desde 30,7 por 100 pacientes-año en 1994 hasta 2,5 por 100 pacientes-año en 1998⁽³⁾. También el uso del TARGA para prevenir la transmisión vertical o materno-infantil ha conseguido muy buenos resultados reduciendo las tasas de transmisión hasta el 1-2% de los casos.

En la actualidad los tratamientos han sido sustancialmente mejorados, simplificando tanto las posologías (coformulaciones de hasta una sola administración diaria) y disminuyendo hasta casi lo anecdótico la incidencia de reacciones adversas asociadas al TARGA. El aumento en la adherencia al tratamiento y su sencillez ha llevado a que en la mayor parte de los casos la calidad y expectativa de vida de este tipo de pacientes sea muy cercana a la de la población sana de referencia⁽⁴⁾

Los principales retos actuales a los que se enfrentan esta población, (en los países con cobertura de tratamientos total) son a cómo afrontar el envejecimiento y la comorbilidad.

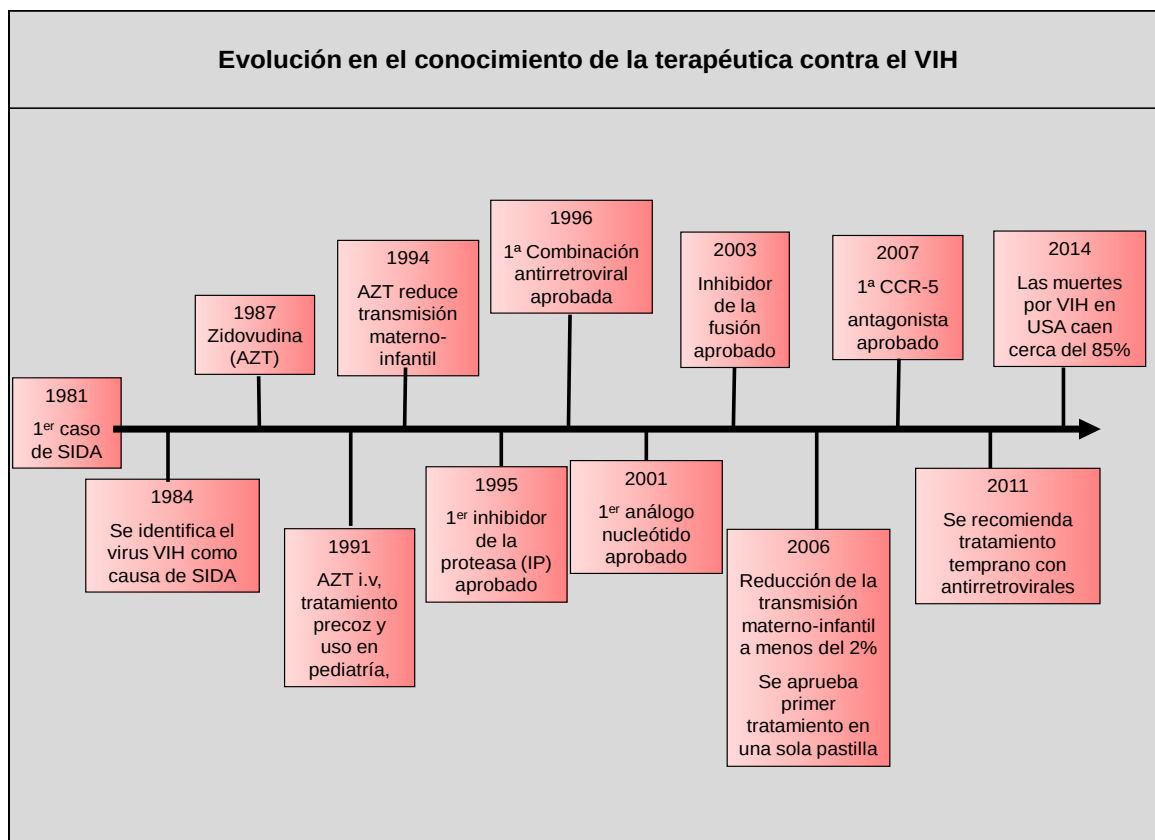


Figura 2. Evolución del conocimiento en la terapéutica del VIH.

3.1.2. El futuro: el tratamiento como la mejor prevención.

Recientemente se ha realizado un ensayo clínico denominado HPTN 052 diseñado en primer lugar para conocer si la terapia anti-VIH podía servir para prevenir la transmisión del virus por vía sexual y en segundo lugar si el comienzo más temprano de la terapia resultaba más beneficioso para la salud del miembro de la pareja con VIH. El ensayo se inició en 2007 en trece sedes repartidas a lo largo de nueve países y en él participaron 1.763 parejas heterosexuales serodiscordantes (en las que un miembro de la pareja tenía VIH y el otro no). Los resultados de dicho ensayo demostraron que el TARGA conseguía reducir en un 96% la probabilidad de transmisión de la enfermedad en las parejas. Además también se demostró mejores resultados clínicos y un menor ratio de complicaciones en los pacientes que más precozmente habían empezado a ser tratados⁽⁵⁾. También existen diversos estudios que demuestran que el hecho de tomar medicación antirretroviral con una buena adherencia antes de la posible exposición al virus (profilaxis pre-exposición) o poco después (profilaxis post-exposición) pueden

reducir la probabilidad de transmisión del mismo hasta en un 96%, siendo anecdóticas y banales las posibles complicaciones por la toma de estos medicamentos⁽⁶⁾.

Estos resultados han llevado a debatir algunas políticas con respecto a la enfermedad en cuanto a que pacientes son los candidatos a iniciar el TARGA e incluso a pensar otro tipo de estrategias para intentar erradicar la enfermedad ante la ausencia de una vacuna efectiva. Por ejemplo un análisis llevado a cabo por la SwissNational AIDS Commission llegó a la controvertida conclusión de que el riesgo de transmisión sexual era despreciables entre parejas heterosexuales serodiscordantes en las que la pareja seropositiva llevara al menos 6 meses con carga viral indetectable y en ausencia de cualquier otra infección de transmisión sexual⁽⁷⁾ Además recientemente los Centers for Disease Control and Prevention han actualizado sus guías y recomienda como un plus a las medidas de prevención habituales, la prescripción de profilaxis pre-exposición a cuatro grupos de riesgos para evitar la posibles trasmisión del VIH⁽⁸⁾:

- Hombres que tienen sexo con hombres con alta actividad sexual y diferentes parejas sexuales.
- Personas heterosexuales igualmente sexualmente activas y con alto riesgo de trasmisión de VIH.
- Miembros de la pareja serodiscordante no portadora del virus.
- Usuarios de drogas por vía parenteral.

Entre las estrategias dirigidas a erradicar la enfermedad se encontraría la del “test and treat” que consistiría en universalizar tanto la realización del test del VIH como ofrecer el tratamiento a toda persona portadora del virus con el fin de evitar su posible transmisión. Existen modelos matemáticos que indican que aun con evidentes problemas éticos a resolver, podría conseguirse este fin si bien es cierto que aún existen lagunas en cuanto al ratio coste efectividad de esta decisión⁽⁹⁾

3.2. El impacto de la innovación farmacéutica en el enfermo de Cáncer, la medicina personalizada.

En el informe Globocan 2012 se estimaba que en ese mismo año en el mundo hubo 14,1 millones de nuevos casos de cáncer, 8,2 millones de muertes y 32,6 millones de personas viviendo con la enfermedad. El cáncer es la cuarta causa de muerte en el mundo, y se considera la factura a pagar por la prolongación en la expectativa de vida del hombre conseguida en el último siglo.

Esta enfermedad a modo resumido se caracteriza por el sufrimiento de una serie de mutaciones en una célula sana originaria que como resultado de estos cambios escapa del control fisiológico de su ciclo natural de crecimiento y muerte celular provocando una división (mitosis) descontrolado de la misma.

La manera de tratar farmacológicamente esta enfermedad ha sufrido una revolución en los últimos decenios. El desarrollo de la biología molecular, con la secuenciación del genoma humano en el año 2000 como resultado de una gran inversión institucional, ha traído grandes avances en el campo de la oncología. Esta tecnología de secuenciación ha permitido realizar análisis exhaustivos del genoma de muchos tipos de cánceres y obtener una información valiosísima de cambios genéticos o mutaciones, que en muchos casos han servido como dianas moleculares (biomarcadores) para la creación de fármacos específicos contra dichas dianas. De hecho no se considera que exista un cáncer, sino tantos como personas lo sufran, y la manera de tratarlos cada vez se tiene más claro que debe de ser personalizada.

La quimioterapia convencional se caracterizaba por ejercer su acción en los procesos bioquímicos relacionados con la mitosis celular, consiguiendo provocar la muerte en aquellas células que se encontraban en este periodo de división. Esta quimioterapia tenía el inconveniente de no saber discriminar entre aquellas células que de manera fisiológica se encontraban en fase de división de las que realmente estaban descontroladas y consideradas cancerígenas. Como resultado de esta acción indiscriminada este tipo de terapia suele estar acompañada de un gran número de reacciones adversas, así como de un cierto grado de ineficacia relacionada con la incapacidad de ejercer su acción directa y concentradamente sobre las células tumorales.

El descubrimiento de estos biomarcadores ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de muchos tipos de cánceres que en un principio parecían encontrarse desahuciadas de alguna posibilidad de curación, y han dado lugar a la creación de gran variedad de fármacos dirigidos, que en combinación han supuesto una mejora sustancial en la supervivencia global de un gran número de pacientes.

3.2.1. La evolución en el tratamiento del cáncer de mama.

El cáncer de mama se considera la neoplasia más frecuente en mujeres siendo la primera causa de muerte oncológica en esta población.

Los factores pronósticos clásicos de este tipo de cáncer tenían en cuenta normalmente el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, y diseminación a distancia o no del tumor. Posteriormente con el descubrimiento de receptores hormonales (a estrógenos o progesterona) se subdividieron en función de la presentación o no de éstos.

La presentación de receptores hormonales suele ser muy frecuente en torno al 75% de los tumores de mama lo tienen y pueden beneficiarse de tratamiento de bloqueo hormonal con tamoxifeno y/o inhibidores de la aromatasa.

El tamoxifeno, desde su aprobación en 1998 ha sido utilizado para tratar a mujeres con cáncer de mama y receptores hormonales positivos consiguiendo entre otros resultados:

- Reducir el riesgo de recurrencia del tumor entre un 40 % y un 50 % en mujeres postmenopáusicas, y entre un 30 % y un 50 % en mujeres premenopáusicas.
- Reducir el riesgo de sufrir un nuevo tumor en la otra mama en aproximadamente un 50 %.
- Desacelerar o detener el crecimiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos en estadio avanzado o metastásico en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas.

Quizás más llamativo es el caso de los cánceres de mama HER2+, este gen expresa un receptor para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano, clave para el crecimiento y la división normal de las células, pero que su expresión anormal está

vinculada a procesos cancerosos. Dicho gen se encuentra sobreexpresado en aproximadamente un 25%-30% de los tumores de mamas detectados y se ha relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad, así como a una peor respuesta a la quimioterapia convencional. Sin embargo el descubrimiento de este biomarcador ha servido para el desarrollo de fármacos dirigidos como el anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab, el cual ha conseguido cambiar drásticamente el pronóstico desfavorable de estas pacientes. Primero mostró en combinación con regímenes de quimioterapia convencional prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico⁽¹⁰⁾ y posteriormente mediante su uso como terapia adyuvante en estadios precoces ha demostrado reducir en un 50% las recidivas de esta enfermedad⁽¹¹⁾

Trastuzumab fue el primero de los agentes aprobados para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ y sirvió como base para la elaboración de toda una familia de fármacos que han ido superando alguna de sus limitaciones. Por ejemplo el hecho de que fuera un anticuerpo monoclonal lo hacía ineficaz para el tratamiento y prevención de las metástasis cerebrales, dado que por su gran tamaño no podía atravesar la barrera hematoencefálica cerebral. Además existían mecanismos de resistencia tumorales descritos en los que la sobreexpresión del receptor HER2 se producía sin necesidad de su unión a ligando alguno. El desarrollo de pequeñas moléculas (lapatinib, neratinib, afatinib...) con una mayor versatilidad para burlar estos mecanismo de resistencia y a la vez poder alcanzar estas dianas, ha supuesto ventajas con respecto al primer fármaco de la familia (el anticuerpo monoclonal trastuzumab) ⁽¹²⁾ (**Figura 3**)

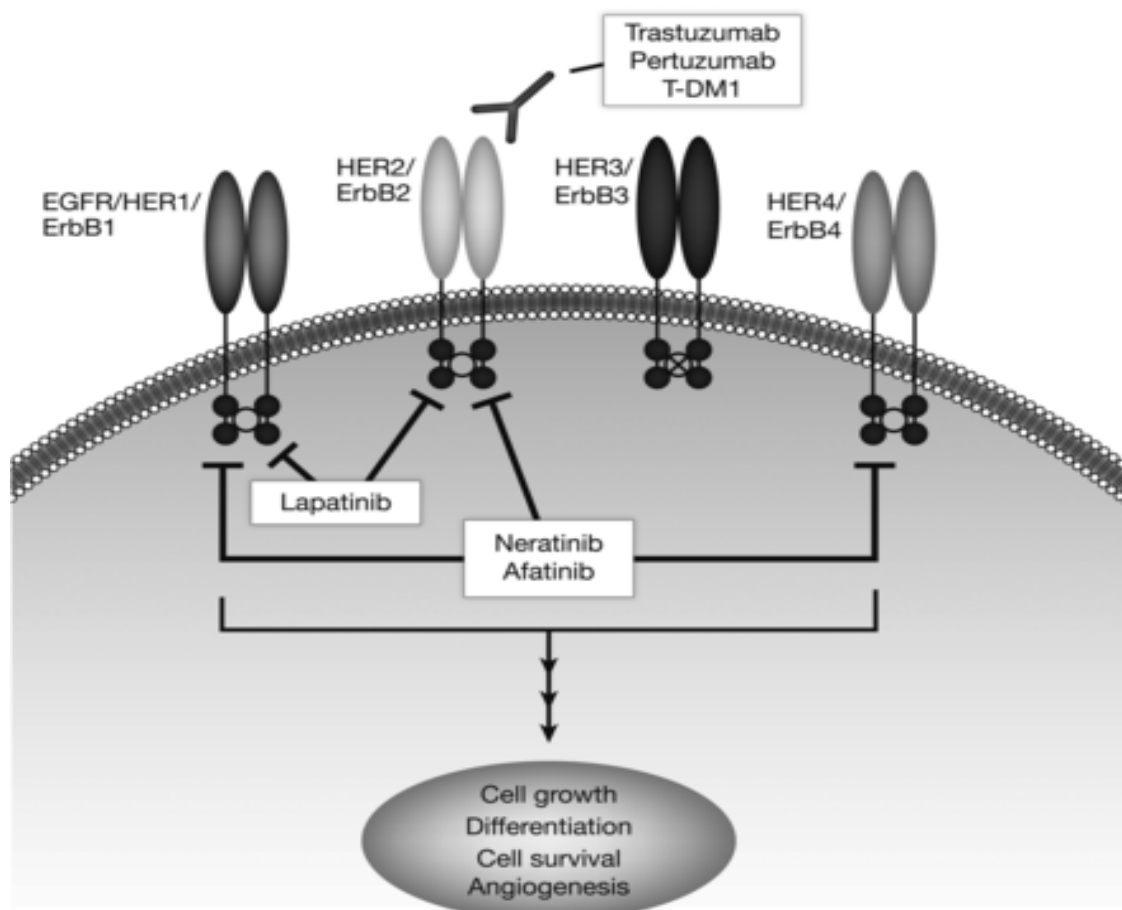


Figura 3. Agentes anti-HER2 aprobados y en investigación y su mecanismo de acción⁽¹²⁾

3.2.2. Los inhibidores de tirosina quinasa: el resurgir de las “balas mágicas”.

El descubrimiento por el bioquímico israelí Alexander Levitzki de la ruta de las tirosina quinasa y su posterior aplicación en el campo de la farmacología del cáncer es uno de los mejores ejemplos en la historia contemporánea de la importancia de la investigación traslacional, o lo que es lo mismo las aplicaciones que tienen la investigación básica (en laboratorios de universidades sobretodo) en la clínica o tratamiento de nuestros pacientes. Los mecanismos de esta ruta metabólica están relacionados con los procesos de crecimiento y división de las células y por tanto su disfunción está claramente asociada con un gran número de enfermedades oncológicas.

Una de las aplicaciones más disruptivas en la historia de la medicina fue la invención del imatinib para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). Este fármaco sería el primer miembro de la familia de **inhibidores de la tirosina quinasa**.

Su aplicación en la LMC se explica debido a la existencia de una mutación a nivel del **cromosoma 9** en el **gen bcr/abl** (una traslocación génica que recibe el nombre de cromosoma Philadelphia) Este gen codifica una clase de **tirosina quinasa** que se encuentra activada de forma permanente, siendo causa de una mieloproliferación descontrolada, lo que da origen a la LMC. Imatinib se une a los sitios activos de la tirosina quinasa bloqueando su actividad enzimática y por tanto corrigiendo dicha proliferación descontrolada.

La historia natural de la enfermedad antes de la aparición de este fármaco era de un pronóstico grave con una esperanza y calidad de vida pobre que raramente superaba los 5 años. Además el tratamiento quimioterápico convencional añadía, aún si cabe, nuevas complicaciones. La eficacia de imatinib mostrada en los ensayos clínicos previos a su autorización fue tan clara que no fue necesario finalizarlos y todos los pacientes recibieron este medicamento de modo precipitado. Esta eficacia se mantiene en el tiempo hasta el punto de que el 90% de los pacientes con LMC han pasado de tener una esperanza de vida de pocos años a cronificar su enfermedad, siempre y cuando se tenga una buena adherencia al tratamiento. El gran éxito cosechado por este fármaco causó un gran revuelo mediático ganándose incluso la portada de la revista TIME y sirviendo como punto de inicio para las nuevas terapias contra el cáncer denominadas, con el permiso del Dr. Paul Ehrlich (quién acuñó por primera vez el término), *“balas mágicas”*.



Portada de la revista TIME. Drugsthatfightscancer. 28/05/2001

Además si en un principio se diseñó esta molécula para el tratamiento de la LMC, cabe destacar que como resultado de las investigaciones clínicas posteriores, en la actualidad este medicamento ha obtenido indicación para otros tipos de cánceres como son:

- La leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+)
- Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativo asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PD
- Síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR α .
- Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- El tratamiento de dermatofibrosarcomaprotuberans (DFSP).

- El desarrollo de fármacos ya aprobados y en investigación para inhibir esta importante vía metabólica descubierta por el Dr, Levitzki ha sido exponencial cubriendo gran número de diferentes indicaciones oncológicas (**tabla 1**)

Tabla 1. Diferentes biomarcadores dianas moleculares según tipo de tumor y fármaco asociado a dicho biomarcador.			
Receptores de tirosinquinasa	Alteración genética	Tipo de tumor	Fármaco
EGFR	Mutación, amplificación	Cáncer de Pulmón, glioblastoma	Gefitinib, Erlotinib
ERBB2	Amplificación	Cáncer de Mama	Lapatinib
FGFR1	Traslocación	Leucemia mieloide crónica	PKC412, BIBF-1120
FGFR2	Amplificación, mutación	Cánceres gástricos, de mama, endometrio.	PKC412, BIBF-1120
FGFR3	Traslocación, mutación	Mieloma múltiple	PKC412, BIBF-1120
PDGFRA	Mutación	Glioblastoma, tumor del estroma gastrointestinal	Sunitinib, Sorafenib, Imatinib
PDGFRB	Traslocación	Leucemia crónica mieloide	Sunitinib, Sorafenib, Imatinib
ALK	Mutación o amplificación	Cáncer de Pulmón, neuroblastoma, linfoma anaplásico de células grandes	Crizotinib
c-MET	Amplificación	Cáncer de pulmón de células no pequeñas resistente a gefitinib, cáncer gástrico	Crizotinib, XL184, SU11274
IGF1R	Activación por ligando del factor II de crecimiento tipo insulina	Cáncer de páncreas y colorrectal	CP-751,871, AMG479
c-KIT	Mutación	Tumor del estroma gastrointestinal	Sunitinib, Imatinib
FLT3	Duplicación interna en tandem	Leucemia aguda mieloide	Lestaurtinib, XL999
RET	Mutación, traslocación	Carcinoma medular de tiroides	XL184

3.3. Algunas sombras sobre la falsa innovación.

No siempre todo lo que se ha promocionado como innovador realmente lo ha sido y como decíamos en capítulos anteriores es importante tener claro la manera de juzgarla. Existen algunos ejemplos recientes que se han podido considerar como fracasos vendidos como una gran innovación.

3.3.1. El escándalo de la drotrecogina alfa.

En el año 2001 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la proteína C activada humana (drotrecogina alfa- Xigris®) para el tratamiento de la sepsis, algún tiempo después también fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) Dicha decisión fue tomada en base a los resultados del ensayo clínico PROWESS, el cual demostraba una notable mejora en la supervivencia a los 28 días de tratamiento (reducción de la mortalidad total de un 6%) en los pacientes críticos sépticos.

Esta aprobación no estuvo exenta de polémica, puesto que la mitad de los profesionales que revisaron la evidencia científica del medicamento para el comité asesor de la FDA, denunciaron la escasez de datos relativos a la incidencia de reacciones adversas graves como eventos hemorrágicos y también su excesivo alto coste (8000 dólares americanos por 4 días de tratamiento). Por todo ello, recomendaron la realización de un ensayo clínico que despejara las numerosas dudas generadas por este producto antes de ratificar su aprobación. A pesar de ello finalmente el medicamento fue aprobado, aunque al principio debido a estas lagunas, los resultados de ventas no fueron los esperados por el laboratorio comercializador.

En diversos medios se ha denunciado la estrategia llevada a cabo por el fabricante de dicho medicamento (Eli Lilly and Co) para promocionar su producto, disfrazando dicha promoción como apoyo a la medicina basada en la evidencia⁽¹³⁾

En el año 2002 se creó el “Grupo de Trabajo sobre la Ética, los Valores y el Racionamiento de los Cuidados Críticos”, financiado por la compañía farmacéutica con 1,8 millones dólares americanos (casi 1,5 millones de euros). Dicho grupo denunció la limitación al uso de Xigris que se hacía desde las administraciones públicas para algunos pacientes

debido a su elevado coste y de los riesgos que suponía para la supervivencia de los pacientes críticos con sepsis.

También en 2004 se publicó una guía del manejo de la sepsis⁽¹⁴⁾, para la elaboración de dicha guía la compañía aportó el 90% de los fondos, de hecho según se denuncia la mayor parte de los investigadores y redactores de dicha guía tenían relaciones financieras o de otra naturaleza con la compañía.

El objetivo habitual de las guías de práctica clínica médicas es unificar criterios en dicha materia con el fin de mejorar el manejo de los pacientes, sin embargo en este caso sirvió como una extensión de una campaña publicitaria farmacéutica. En las recomendaciones de dicha publicación se priorizaba el empleo de la drotrecogina alfa y con mayor nivel de evidencia frente a otros fármacos ampliamente utilizados en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la sepsis como pueden ser antibióticos, vasopresores, fluidoterapia...

Posteriormente se tuvieron que interrumpir dos ensayos clínicos llevados a cabo con este fármaco (Activated in Early Stage Severe Sepsis o ensayo ADREES y Resolution of Organ Failure in Pediatric Patients with Severe Sepsis o RESOLVE) por confirmarse los mayores riesgos de sufrir eventos hemorrágicos en los pacientes tratados con drotrecogina alfa. Estos mismos resultados también se obtuvieron en otro ensayo (Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C o ENHANCE) e incluso se notificaron una mayor incidencia de estos eventos hemorrágicos.

Finalmente el medicamento fue retirado en el año 2011, tras los resultados del ensayo realizado por el laboratorio comercializador denominado PROWESS-SHOCK con objeto de evaluar la seguridad y eficacia del medicamento en pacientes con shock séptico. Los resultados de este estudio mostraron que no se alcanzaba el objetivo primario (reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa a los 28 días) en los pacientes tratados con drotrecogina alfa en relación al grupo placebo (26,4% en el grupo tratado con drotrecogina alfa frente al 24,2% en el grupo placebo). El riesgo de hemorragia grave fue similar en ambos grupos de pacientes (1,2% en el grupo drotrecogina alfa frente al 1% en el grupo placebo) si bien es verdad que el de hemorragias totales fue mayor para el grupo en tratamiento con el fármaco (9% vs 5%)

Adicionalmente, tampoco se alcanzó el objetivo secundario de una reducción de mortalidad en pacientes con deficiencia severa de proteína C.

Durante los años que estuvo comercializado este medicamento la compañía la obtención de beneficios anuales fue de entorno a los 300-500 millones de dólares americanos.

3.3.2. Oseltamivir y la pandemia de gripe.

El fármaco oseltamivir, es un antiviral autorizado por la FDA en el año 1999 para el tratamiento de la gripe, cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de las neuraminidasas presentes en el virus de la gripe. Estas proteínas son las encargadas de liberar al virus de las células infectadas y favorecer así su propagación. La actividad de este principio activo se extendía a los virus de la gripe A y B.

Entre los años 2007 y 2010, con motivo primero de la alerta generada en países asiáticos por la gripe aviar y posteriormente por la pandemia mundial de gripe A (H1N1) se tomaron como medidas de prevención, recomendadas por diferentes organismos internacionales (entre ellos la OMS), el acopio de antivirales y el tratamiento de todos los casos positivos con éstos. Como resultado de esta recomendación, las ventas de unidades de oseltamivir se incrementaron considerablemente por un importe de algo más de 3.300 millones de dólares americanos (Figura 4).

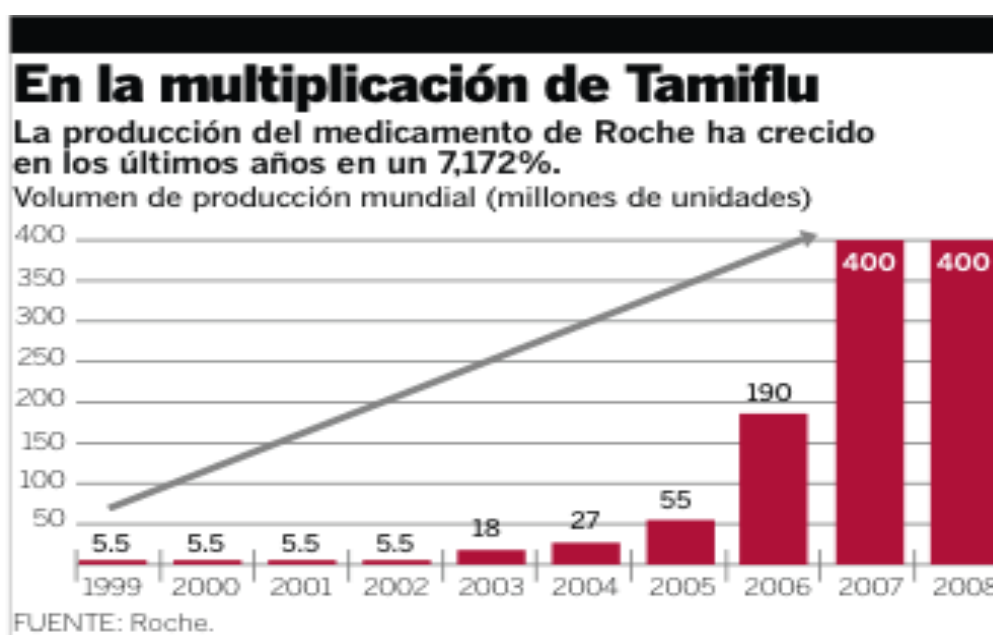


Figura 4 Expansión en la producción de Oseltamivir⁽¹⁵⁾

En los presupuestos españoles más de 300 millones de euros fueron dedicados a la partida de lucha contra la pandemia de gripe A (en este importe también se incluían vacunas y otras acciones).

Debido a la fuerte demanda de dicho medicamento, los gobiernos de Australia y Reino Unido solicitaron a la Colaboración Cochrane (organización sin ánimo de lucro formada por investigadores de todo el mundo) realizar una revisión sobre la efectividad de oseltamivir. Las revisiones Cochrane son un referente fundamental en medicina, resumen toda la información acumulada sobre un tratamiento concreto, y están sujetas a un ciclo de revisión constante, ya que la evidencia va cambiando a lo largo del tiempo con la publicación de nuevos ensayos clínicos. Además la sistemática y metodología realizada en cada una de sus revisiones es transparente y accesible para cualquier persona a través de acceso libre online.

Existía una revisión previa que databa del 2008, en la que se afirmaba que oseltamivir reducía la frecuencia de complicaciones gripales como la neumonía. Sin embargo esta revisión provenía de los datos extraídos de una sola de las publicaciones que se citaban: un resumen financiado por la compañía farmacéutica de 10 ensayos clínicos previos, de los que solamente dos habían sido publicados en algún momento en la literatura científica. La única información disponible sobre la metodología empleada en los ocho restantes provenía de un corto resumen que aparecía como fuente secundaria y que había sido escrito por la industria farmacéutica. Esta singularidad fue criticada por un lector pediatra japonés a modo de comentario adjunto a la revisión de acceso libre publicada online.

Desde la Colaboración Cochrane, se reconoció el error cometido y en colaboración con la British Medical Journal, se intentó de manera fallida durante varios años acceder a la totalidad de los datos (internos) relacionados con oseltamivir. Tras el esfuerzo conjunto llevado a cabo por los investigadores de ambas organizaciones, se consiguió por fin tener acceso a todos los datos (tanto publicado como no) sobre oseltamivir⁽¹⁶⁾

Con la información relativa a más de 20 informes internos sobre oseltamivir y zanimivir se realizó una revisión sistemática de la eficacia de los mismos llegando a las siguientes conclusiones⁽¹⁷⁾:

- El uso profiláctico de oseltamivir reduce la sintomatología de la gripe en algo menos de un día.
- El uso como tratamiento acorta muy ligeramente el tiempo de mejoría de síntomas.
- Causa náuseas y vómitos e incrementa el riesgo de sufrir cefaleas y desórdenes renales y psiquiátricos.
- La evidencia de obtener resultados relevantes y satisfactorios clínicamente, así como de evitar la transmisión del virus, es muy limitada y no se demuestra disminuir ni los ingresos hospitalarios ni las complicaciones graves.

En este trabajo se crítica y se emplaza a que las autoridades regulatorias obliguen a la publicación de todos los datos y ensayos clínicos relativos a la autorización de un medicamento:

“La aprobación de medicamentos y su uso no se puede basar por más tiempo en información sesgada o ausente. Arriesgamos demasiado en la salud de nuestra población y en nuestra economía. Esta revisión actualizada de Cochrane es la primera que se ha basado únicamente en informes de los estudios clínicos y los comentarios del regulador. Es el primer ejemplo de lo que supone la ciencia abierta en la medicina, utilizando los informes de los estudios clínicos completos disponibles sin condiciones. Instamos a no confiar solo en los ensayos publicados o en comentarios de los expertos con conflictos de interés hasta no tener acceso a toda la información”. Comentarios hechos por Dr. Tom Jefferson, Dr. Carl Heneghan y el Dr. Peter Doshi, autores de la revisión Cochrane.

Hay que recordar que hasta el momento no es obligatorio, ni ilegal, publicar todos los datos y que el laboratorio es libre de aportar los que considere oportunos para conseguir la autorización de un medicamento.

Para calentar más aún si cabe el debate, recientemente (20 de Enero de 2015) ha sido publicada una nueva revisión sistemática realizada por una agrupación de expertos denominada Multiparty Group for Advice on Science (MUGAS). En las conclusiones a la que llegan este grupo, coinciden con las de la Colaboración Cochrane en cuanto a la disminución del tiempo de sintomatología en algo menos de un día (de 8 a 17 h).

Sin embargo, paradójicamente, los autores de la revisión sí que encuentran una menor incidencia de complicaciones infecciosas del tracto respiratorio inferior y necesidad de tratamiento antibiótico (RR= 0,56, IC 95% 0,42-0,75, p= 0,0001; oseltamivir 4,9% vs 8,7% placebo) así como una menor tasa de ingresos hospitalarios por cualquier causa (RR= 0,37, IC 95% = 0,17-0,81; p =0,0013; oseltamivir 0,6% placebo 1,7%)⁽¹⁸⁾

Aun siendo modestos estos resultados, parece llamativo encontrar diferencias entre el análisis realizado por la Colaboración Cochrane, sin que en principio se pudiera pensar que ambos estudios han obtenido sus datos de diferente origen.

También llama la atención la manera de mostrar las pequeñas diferencias entre oseltamivir y placebo utilizando los riesgos relativos en lugar de reducciones del riesgo absolutos.

Además siendo meticulosos nos deberíamos preguntar por la trayectoria de esta organización (MUGAS). ¿Tienen una larga experiencia en el análisis de estudios y la realización de revisiones sistemáticas en diferentes áreas de la medicina? Y lo que es más importante ¿tienen algún tipo de conflicto de interés?

Como se puede apreciar en la página web del MUGAS⁽¹⁹⁾ este grupo ha sido financiado enteramente por Roche (compañía comercializadora de Oseltamivir).

Además junto con el European Scientific Working Group on Influenza, son proyectos liderados por Semiotics, una compañía dedicada a la divulgación científica con varios proyectos dedicados a la gripe. Entre las misiones de Semiotics se encuentra promocionar el conocimiento científico sobre esta enfermedad y situarlo en la agenda pública⁽²⁰⁾ Con estos datos sería controvertido negar con rotundidad la ausencia de un posible conflicto de intereses de esta organización (MUGAS), así como de su total independencia respecto a las necesidades de sus sponsors. Lo que queda más que claro es la polémica sobre todo lo relatado anteriormente, dejando a juicio del lector sus posibles conclusiones.

Bibliografía:

1. Fauci AS, Macher AM, Longo DL, Lane HC, Rook AH, Masur H, et al. NIH conference. Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic, clinical, immunologic, and therapeutic considerations. *Annals of internal medicine*. 1984 Jan;100(1):92-106. PubMed PMID: 6318629. Epub 1984/01/01. eng.
2. Informe mundial: ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de sida 2013. In: ONUSIDA, editor. 2013.
3. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet*. 2000 Jul 22;356(9226):291-6. PubMed PMID: 11071184.
4. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e81355.
5. Cohen MS, McCauley M, Gamble TR. HIV treatment as prevention and HPTN 052. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2012 Mar;7(2):99-105. PubMed PMID: 22227585. Pubmed Central PMCID: PMC3486734. Epub 2012/01/10. eng.
6. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(27):2587-99. PubMed PMID: 21091279.
7. Vernazza P HB, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes seropositives ne souffrent d'aucune autre MST et suivant un traitement antiretroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Medecins Suisses*. 2008;89:165-9.
8. Service UPH. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. 2014.
9. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):48-57. PubMed PMID: 19038438. Epub 2008/11/29. eng.
10. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(11):783-92. PubMed PMID: 11248153.
11. Hudis CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(1):39-51. PubMed PMID: 17611206.
12. Gradishar WJ. Emerging approaches for treating HER2-positive metastatic breast cancer beyond trastuzumab. *Annals of Oncology*. 2013 October 1, 2013;24(10):2492-500.
13. Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving Sepsis — Practice Guidelines, Marketing Campaigns, and Eli Lilly. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(16):1640-2. PubMed PMID: 17050887.
14. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004 Mar;32(3):858-73. PubMed PMID: 15090974. Epub 2004/04/20. eng.

15. En la multiplicación de Tamiflu. 2009.Disponible en:
<http://www.cnnexpansion.com/expansion/2009/05/18/Sin-romper-las-patentes>
16. Jefferson T, Doshi P, Thompson M, Heneghan C. Ensuring safe and effective drugs: who can do what it takes? *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:c7258. PubMed PMID: 21224325. Epub 2011/01/13. eng.
17. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g2545. PubMed PMID: 24811411. Pubmed Central PMCID: PMC3981975. Epub 2014/05/09. eng.
18. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*.
19. Multiparty Group for Advice on Science [updated 12 de Febrero 2015]. Available from: <http://www.mugas.net/mugas/>.
20. Semiotics [updated 12 de Febrero 2015]. Available from: <http://www.semiotics.be/deploy/>.

Capítulo 4:

4. Equidad, ética y barreras de acceso a la innovación sanitaria.

La enfermedad es tan inherente al ser humano como su propia vida. En muchas ocasiones aparece de modo esporádico, y en otras nos acompaña a lo largo del tiempo de un modo crónico. El uso de medicamentos para tratar o paliar las enfermedades en nuestra sociedad está muy extendido, siendo el resultado de la combinación de una prescripción médica y una dispensación del medicamento en las oficinas de farmacia, situadas cerca de nuestros domicilios.

En nuestro entorno, en el cual existe una infraestructura sanitaria sostenida por la recaudación de diferentes impuestos, todo este proceso suele estar financiado, en su totalidad o al menos en una buena parte. En la actualidad, en nuestro país, el grado de financiación depende de un nivel de renta, y por tanto de la situación laboral de cada paciente.

Esta situación de amplia cobertura sanitaria, que nos parece de lo más común y sencilla, resulta utópica e imposible en otras regiones de nuestro planeta. Con la ausencia de recursos económicos enraizando el problema con fuerza, el Tercer Mundo cuenta con una importante escasez de desarrollo en sus infraestructuras sanitarias, así como en el acceso a medicamentos. En el caso concreto de la innovación farmacéutica, los problemas para acceder a ella están muy patentes entre los más desfavorecidos, siendo señalada por muchos como causa de los mismos la otra acepción de la palabra *patente*.

El desarrollo de cualquier medicamento, como ya se ha visto, resulta muy complejo. Lleva detrás el descubrimiento de un principio activo, años de investigación y desarrollo, innumerables trámites burocráticos... pero además y en algunos casos, serios conflictos de alcance internacional, numerosas partes implicadas y muchos, demasiados intereses en juego. Con unos entresijos éticos complejos y con un alto componente *visceral*, el asunto del acceso universal y asequible al medicamento sigue vigente y continúa azuzando intensos debates cada vez que protagoniza, semana sí, semana también, algún titular de prensa.

En este capítulo se exponen las bases del problema, empezando por los puntos de mira de la industria farmacéutica a la hora de emprender una línea de investigación, siguiendo por el complejo tema de la patente farmacéutica y su evolución a lo largo del tiempo, y finalizando con unas pinceladas del estado actual de la cuestión en los países con pocos recursos y algunas soluciones que se pueden emprender y que, por suerte, se están llevando ya a cabo.

4.1. Demanda y prioridades en la innovación de medicamentos.

A pesar de tener que ver con algo tan esencial para el ser humano como su salud, el mercado farmacéutico es precisamente eso, un *mercado*. Y como tal está sometido a una serie de leyes, como la de oferta y demanda. Dejando a un lado algunas cuestiones demasiado técnicas sobre los mercados, en términos sencillos puede esperarse que cualquier empresa, farmacéutica o no, se deje guiar por la demanda para obtener un mayor beneficio. Del mismo modo, y por cuestiones de competencia, buscará nuevos agentes farmacológicos con los que convertirse en la opción preferente del sector y lograr la mayor cuota de mercado posible.

Obviando a los prescriptores, quiénes en última instancia deciden qué tratamiento se plantea, son los pacientes los que representan la demanda en este complejo equilibrio. Dicha demanda tiene características singulares y su peso no tiene que ver sólo con la incidencia de una patología, también influye la *magnitud* de cada enfermedad y sus diferentes implicaciones, medida en términos de daño físico o psicológico, de incapacitación, de esperanza y calidad de vida. También importa la esfera social, respecto a la que habría que considerar la pérdida de productividad laboral por absentismo o el riesgo de transmisibilidad de la enfermedad... Además de por estos factores, cada empresa, para obtener un legítimo beneficio, deberá guiarse por la capacidad de compra de sus clientes y las preferencias de cada sociedad para invertir sus recursos en la compra de un determinado medicamento.

Un ejemplo de cómo la demanda es percibida por la industria farmacéutica de una u otra manera según el desarrollo de la sociedad lo encontramos en lo que la Organización Mundial de la Salud denomina *enfermedades tropicales desatendidas*¹. Es un conjunto de enfermedades infecciosas que abundan en países empobrecidos, generalmente

ubicados entre los trópicos, en lugares con ambientes calurosos y húmedos, y que afectan a millones de personas. Son diecisiete en total según los últimos listados publicados por la OMS (tabla 1), y todas causan discapacidad grave y pueden comprometer la esperanza de vida. Están asociadas a la insalubridad del agua de bebida y a la inexistencia de infraestructuras para la gestión de aguas residuales (lo cual ayuda a la proliferación de insectos vectores de estas enfermedades).

Enfermedades tropicales desatendidas					
Dengue	Equinococosis	Tracoma	Úlcera de Buruli	Leishmaniasis	Lepra
Enfermedad de Chagas	Tripanosomiasis / Enf. del sueño	Pián	Teniasis	Dracunculiasis	Rabia
Trematodiasis	Filariasis linfática	Oncocercosis	Esquistosomiasis		Helmintiasis

Tabla 1. Las diecisiete enfermedades tropicales desatendidas consideradas por la OMS según se refleja en el portal dedicado a ellas (2).

A pesar de la elevada mortalidad que se les asocia, pasan desapercibidas para la mayoría de las personas que habitamos el Primer Mundo. La desatención de estas enfermedades se da a varios niveles, destacando el hecho de que el acceso a la atención sanitaria es deficiente y tienen un coste inasumible para las familias sin recursos. En general, es escaso el interés despertado en la industria farmacéutica para la investigación y el desarrollo de medicamentos contra estas enfermedades – filantropía aparte – debido a que estas sociedades componen un mercado del cual es difícil sacar réditos que compensen una determinada inversión.

Siguiendo esta línea es conveniente nombrar el informe anual publicado por la *Fundación Bill y Melinda Gates*, el denominado *Access to Medicine Index*³. En el realizado para el año 2014 se han incluido a las veinte multinacionales farmacéuticas con mayor presencia en el mercado internacional. Según este informe, el 62% de los productos comercializados por estas empresas están enfocados a tan solo diez enfermedades: la infección de las vías respiratorias inferiores, la isquemia cardiaca, la diabetes mellitus,

el VIH/SIDA, la epilepsia, la cirrosis hepática (principalmente la debida a la hepatitis C), la malaria, el asma, la depresión no bipolar y la enfermedad cerebrovascular.

Las enfermedades no transmisibles son el objetivo del 49% de los tratamientos comercializados por estas empresas, seguidas de las enfermedades transmisibles (36%) sin contar con las enfermedades tropicales desatendidas (7%), y finalmente de las enfermedades maternas y neonatales (7%).

En cuanto a las líneas de investigación abiertas, las enfermedades no transmisibles siguen siendo las que reciben mayor cobertura, con un 47% de las líneas auditadas. Las transmisibles acaparan el 44% de ellas, y las maternas y neonatales sigue entre las más desamparadas, llevándose solo un 5% de las líneas de investigación auditadas. Las enfermedades tropicales desatendidas, con un pírrico 4% de las nuevas moléculas en desarrollo, se llevan la peor parte en esta partida de inversión en I+D. De las 327 las líneas de investigación consideradas relevantes por el estudio, el 54% pertenecen a cinco de las veinte multinacionales incluidas, lo cual manifiesta una concentración de la innovación presente en sólo un puñado de las corporaciones.

El *Access to Medicines Index 2014* también detalla que, desde 2012, once de las veinte compañías han logrado la aceptación de comercialización de una treintena de productos en el mercado por parte de la *European Medicines Agency* (EMA) o la *Food and Drug Administration* (FDA). Sus dianas terapéuticas son fiel reflejo de lo expuesto anteriormente: ocho de esos productos están dirigidos contra la diabetes mellitus (entre ellos nuevos principios como canaglifozina, dulaglutida o lixisenátida), seis contra el virus de inmunodeficiencia humana (se aprueba una nueva dosis de etravirina para población pediátrica, otra de darunavir para población adulta, o nuevas combinaciones como *Stribild*®, con elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir) y cinco contra la hepatitis C (entre ellos simeprevir, sofosbuvir y daclastavir).

Estos resultados no difieren mucho de los que ofrece la propia industria farmacéutica en *“The pharmaceutical industry and global health: Facts and Figures”*, el informe anual que publica la *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations*(IFPMA), entidad que se autodefine como «una organización global, sin ánimo de lucro y no gubernamental que representa a la industria farmacéutica

investigadora»⁴. En su edición de 2014, referida a los datos de 2011 y 2012, la IFPMA afirma tener en desarrollo miles de nuevos fármacos⁵, destacando el oncológico (3.436 moléculas) como campo líder en investigación y desarrollo en el sector, seguido de las enfermedades neurológicas (1.247 moléculas), inmunológicas (731), cardiovasculares (650), respiratorias (485), metabólicas (en concreto diabetes, 412) o el VIH/SIDA (204 moléculas en desarrollo). Aunque el enfoque es distinto al que da el informe de la Fundación *Bill y Melinda Gates* (que en cuestión de líneas de investigación incluye las que considera relevantes de solo veinte empresas analizadas), coincide con aquella en que la mayor parte de los objetivos (por no decir todos) son enfermedades que destacan por su prevalencia en nuestro medio y por la preocupación que suscitan entre los ciudadanos del Primer Mundo; enfermedades por las que los sistemas de salud de sus países están dispuestos a invertir importantes sumas de dinero.

4.2. Protección de la innovación. Aspectos éticos.

El asunto de la propiedad intelectual y la protección de algo tan intangible como una idea es un tema controvertido que ha motivado debate a lo largo de los últimos años en numerosos campos de la industria, desde la música a la alimentación, pasando, como no, por la industria farmacéutica. La comercialización de un medicamento es sólo el último paso del desarrollo de un fármaco, que empieza con el descubrimiento y obtención de una nueva molécula, que antes de pasar a las fases preclínicas y clínicas debe ser registrada en las oficinas de patentes con el fin de asegurar la exclusividad en su explotación. Como hemos visto en capítulos anteriores, se trata de un proceso largo y costoso: demora, en la mayor parte de los casos, entre ocho y doce años, y conlleva un coste millonario y muy difícil de estimar.

La *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations*(IFPMA), en su ya mencionado informe anual de 2014, cifra en 137 mil millones de dólares el gasto global en investigación y desarrollo ejercido por la industria farmacéutica dos años atrás⁵, cinco veces más que la industria aeroespacial y dos veces y media más que la informática. Ello supone un 21% de las ganancias de las grandes empresas farmacéuticas estadounidenses y el 17% de los beneficios de las europeas. En total, a lo largo de 2012 se habrían cursado 7,792 solicitudes de patente ante la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (WIPO por sus siglas en inglés).

Estas abrumadoras cifras justifican, como parece evidente, la necesidad de proteger la inversión realizada, de manera que cada fármaco sacado al mercado genere beneficios que permitan la reinversión en investigación y desarrollo, alimentando el ciclo. La pregunta que genera el debate tiene que ver con los límites de esta protección, una frontera poco clara al otro lado de la cual se encuentra nada menos que nuestra salud. La cuestión está en cómo mantener un adecuado equilibrio con los intereses económicos de aquellos que aportan medios para obtenerla. La controversia que genera este asunto tan técnico es proporcional a su enorme complejidad, a las dificultades que cualquiera de nosotros tiene al tratar de abordarlo y comprenderlo de modo objetivo. Algo difícil si se tiene en cuenta que parece imposible dejar a un lado emociones y sentimientos cuando se habla de la salud y la enfermedad, e incluso de la vida y la muerte en según qué casos.

4.3. Los orígenes de la protección internacional de la propiedad intelectual. Normativa TRIPS.

La patente, principal figura de protección de la propiedad intelectual, es definida por la WIPO como *«un derecho exclusivo concedido a una invención, sea producto o procedimiento, y que aporta, en general, una nueva manera de hacer algo o una nueva solución a un problema»*⁶. La patente proporciona protección para la invención al titular de la misma, si bien lo hace con limitaciones de espacio (sólo en la jurisdicción que concede el certificado) y tiempo (salvo prórroga por motivos especiales, su duración suele ser de veinte años, tras los cuales la invención pasa a pertenecer al *dominio público* y puede ser explotada por terceras partes). En palabras de la WIPO, la protección que ofrece una patente implica que *«la invención no puede ser confeccionada, utilizada, distribuida o vendida comercialmente sin el consentimiento del titular de la patente»*, siendo ello garantizado por los tribunales de los países miembros de la Organización Mundial del Comercio, los cuales sancionarán las infracciones cometidas. El titular de una patente puede permitir la explotación por terceros del objeto de la misma mediante un permiso o licencia, aprobado bajo términos previamente estipulados entre ambas partes. Como parte de esos derechos figura, también, el de venta de la titularidad a terceros.

La propiedad intelectual no ha estado siempre protegida, como tampoco ha estado siempre perfectamente definida. A principios de los años 80, varios sectores empresariales estadounidenses empiezan a manifestar su preocupación por el tema⁷, declarando pérdidas millonarias que achacan a la pobre protección de la propiedad intelectual. Como tema candente en el mundo de la economía internacional, fue incluido en la agenda de la llamada *Ronda de Uruguay*, considerada como la mayor y más completa negociación comercial que se ha conocido⁸. Llevada a cabo por los miembros del *General Agreement on Tariffs and Trade* (GATT) entre septiembre de 1986 y abril de 1994 (el doble de tiempo del previsto inicialmente), llegó a involucrar a más de ciento veinte países, y probablemente no dejó un solo aspecto mercantil sin tratar, «desde los cepillos de dientes hasta las embarcaciones de recreo [...], desde los genes del arroz silvestre hasta los tratamientos contra el SIDA»

Es en 1994 cuando surge la Organización Mundial del Comercio (OMC), como organismo sustituto funcional del GATT. Esta entidad, durante sus primeros años de existencia, trata en profundidad el tema de la propiedad intelectual y planea una legislación de asunción internacional por todos sus miembros, sin excluir a los países en vías de desarrollo (los cuales a pesar de no representar una potencia económica significativa, son importantes en número y alojan a tres cuartas partes de la población mundial)

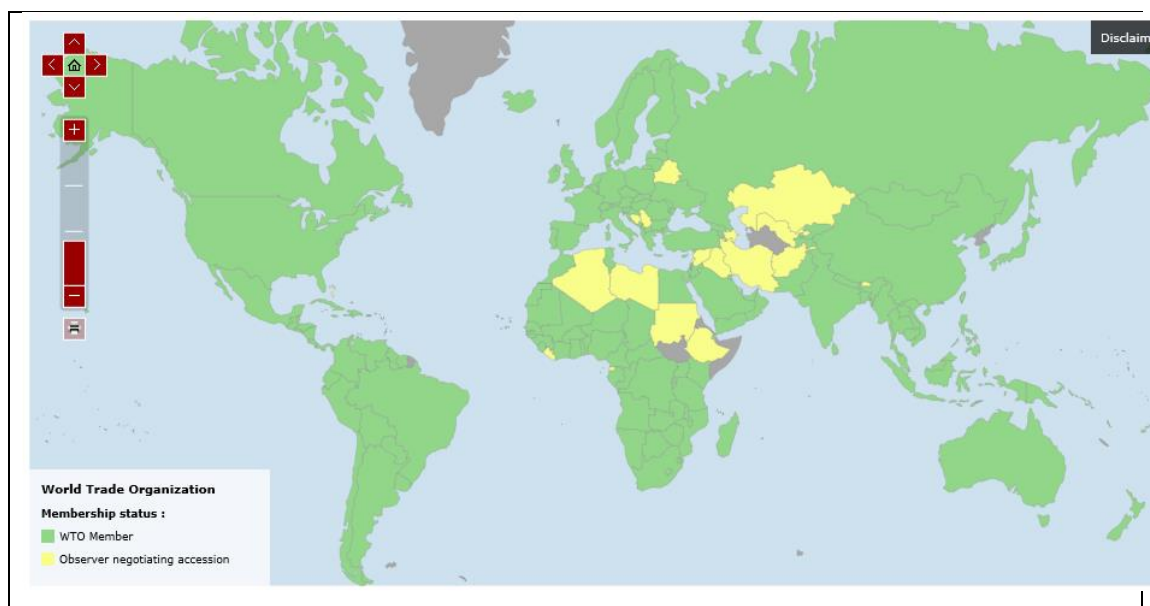


Figura 1. Países miembros de la OMC en el momento actual. Captura de pantalla del sitio web de la OMC (9), donde se muestra el mapa interactivo, que permite, a golpe de click, conocer algunas características de la afiliación de cada país, como la fecha de inclusión o si formaban parte del GATT.

El *Acuerdo sobre los Aspectos de la Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio* (internacionalmente conocido por sus siglas en inglés, TRIPS) es rubricado en 1994, y tiene como finalidad la implementación, a nivel mundial, de altos estándares para la protección de la propiedad intelectual¹⁰. En los países occidentales entra en vigor el primer día de 1996 (entre ellos los europeos, tras la Decisión 94/800/CE del Consejo, de 22 de Diciembre de 1994), concediéndose plazos especiales a los países del tercer mundo y a aquellos que se han ido uniendo con posterioridad. También se permitió su adopción por tramos, permitiéndose márgenes especiales en función del sector: en materia farmacéutica, los países subdesarrollados pueden retrasar la aplicación del acuerdo hasta el 1 de enero de 2016.

Los TRIPS ponen a disposición de las empresas hasta siete formas de derechos de propiedad intelectual, entre ellas el derecho de autor, las marcas de fábrica o de comercio, y el derecho a la información no divulgada (es decir, al secreto comercial o industrial)¹¹. En el acuerdo se fijan las relaciones entre empresas y Oficinas de Patentes, así como las relaciones entre estados en esta materia y la validez de la protección cuando implica a diferentes miembros. Se fija la duración mínima de la protección atrás citada, y se garantiza su prolongación de forma excepcional siempre que se den una serie de circunstancias *«que no atenten contra la explotación normal de tales derechos»*. Aprueban también la constitución de un Consejo al respecto del acuerdo TRIPS a modo de institución que velará por la aplicación del acuerdo a intervalos de cinco años. Explicar el contenido total del texto excede los objetivos de este capítulo; basta con comprender que, en esencia, garantiza el blindaje de la innovación de una forma nunca antes conocida, lo que, como veremos, se entiende por ciertos sectores como una amenaza al bienestar del ciudadano, la otra parte del binomio productor – paciente.

4.4. La desprotección de la salud pública. Las voces del cambio.

Nada más ser aprobada la normativa acordada por la OMC (1994) se manifestaron numerosas voces en su contra, preocupadas por las trabas que su contenido pudiera suponer al acceso universal al medicamento. Por aquel entonces, millones de personas en el tercer mundo continuaban sin acceso viable a tratamientos de enfermedades como el VIH/SIDA o algunas de las consideradas *enfermedades tropicales desatendidas* ya expuestas atrás. Los críticos con la OMC culpaban al ya elevado precio de los

medicamentos, opinando que las nuevas medidas de sobreprotección tendrían como consecuencia nuevos incrementos del coste de los fármacos y problemas de accesibilidad por el secuestro de las patentes.

A lo largo de este periodo de instauración de la normativa TRIPS ocurren en el mundo una serie de acontecimientos que alimentan el debate sobre lo escorado de la relación salud pública – beneficio económico¹⁰. Como ejemplo de ello, la denuncia que recibe el gobierno sudafricano de Nelson Mandela en 1998 por parte de una cuarentena de multinacionales farmacéuticas dominantes del sector, apoyadas, por si fuera poco, por los gobiernos de Estados Unidos y la Unión Europea (donde radican la mayoría de multinacionales denunciadas). El motivo, el *Amendment Act* aprobado en Suráfrica sobre el control de fármacos y sustancias relacionadas y que incluía cláusulas como la sustitución por genéricos de aquellos fármacos con patente expirada (medida hoy habitual en numerosos países occidentales), varias medidas relacionadas con la asignación transparente de los precios del medicamento y sobre la importación de fármacos patentados¹⁰.

Entendido como una violación del acuerdo sobre TRIPS y de la propia Constitución sudafricana, el caso llega a las cortes del país en Mayo de 2000, si bien no lo hace en las mismas condiciones en las que se cursa la denuncia: presionados por la opinión pública, tanto el gobierno de los Estados Unidos como el Parlamento Europeo acaban por cesar sus apoyos e incluso oponiéndose a lo que anteriormente habían defendido. Visto lo visto, y habida cuenta de que varias publicaciones de la WIPO habrían servido de base para la elaboración del *Amendment Act*, es la propia industria farmacéutica la que da el paso atrás y se aparta del caso en Abril de 2001 antes de que termine el juicio. El episodio pone de manifiesto la *flexibilidad* problemática con la que podían entenderse los contenidos del acuerdo TRIPS y da el toque de atención a los equipos de gobierno de los países occidentales, que ven en la opinión pública un elemento a cuidar y a la vez del que tener cuidado.

El *Programa Brasileño de SIDA*, que permitía la asistencia integral al paciente con VIH/SIDA en el país amazónico desde mediados de los 90 (tratamiento antirretroviral incluido), protagoniza otro encontronazo entre un país por aquel entonces en desarrollo y una gran potencia mundial como Estados Unidos. El tremendo éxito de la propuesta,

que cercena a la mitad la mortalidad por esta enfermedad en solo tres años (1996-1999) se debe, entre otras cosas, a la apuesta por la fabricación de genéricos y a la amenaza a las grandes empresas con leyes que permitirían la violación de las patentes en caso de que los titulares no fabricasen el medicamento objeto de protección en Brasil. Así, si ello no se llevaba a cabo la titular sería sancionada con la cesión forzosa de la licencia a terceras partes. En 2001, Estados Unidos denuncia la situación ante la OMC por considerar que el programa atenta contra los intereses económicos de su nación y, en concreto, de sus multinacionales farmacéuticas. Y de nuevo ocurre lo que en el caso anterior: presionado por numerosas ONGs, EEUU abandona el panel de expertos de la OMC que se crea específicamente para tramitar el caso que ellos mismos habían propuesto.

Como se observa en estos dos casos, el papel de las ONGs ha sido fundamental en la defensa de los Derechos Humanos en materia de Sanidad Pública¹⁰, en concreto en el asunto aquí tratado. Son ellas – especialmente *Médicos Sin Fronteras* – las que promueven movilizaciones internacionales y consiguen llevar a cabo, en 1999, una conferencia en Génova sobre el tema de la concesión de licencias a terceros en según qué situaciones con el fin de incrementar, al modo brasileño, el acceso de la población menos favorecida a los tratamientos contra el VIH. No sería la única: cerca de ésta tiene lugar una segunda reunión en Ámsterdam que versa sobre el acceso a los fármacos esenciales en la cada vez más globalizada economía. Logra reunir a más de cincuenta países miembros de la OMC, que rubrican juntos el *Amsterdam Statement*¹², con el que se crea un grupo de trabajo que revisará el acuerdo sobre los TRIPS, intentando lograr su encaje con las necesidades de salud pública de toda la población.

Las ONGs consiguen darle la vuelta a la actitud, en principio inamovible, de numerosos organismos internacionales¹⁰. Cabe destacar el caso de la Unión Europea, que a través de la *Dirección General del Comercio* de la Comisión Europea (conocida como *DG-Trade* por su denominación anglosajona), llega a apostillar en 1998 algo tan *sonoro* como que «no debería darse prioridad a la salud sobre la propiedad intelectual»¹⁰. Finalmente, la Unión Europea acabaría por implementar programas de lucha contra el VIH y las enfermedades tropicales desatendidas, contemplando la concesión obligada de licencias a terceros.

En otros casos la posición fue más clara, primero de duda y recelo frente a lo aprobado por la OMC y después de oposición clara y defensa de los Derechos del Hombre. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su *Revised Drug Strategy* de 1996, insta a sus propias filas a evaluar el impacto que tendrá la recientemente aprobada normativa TRIPS colaborando en todo momento con la OMC para sugerir los oportunos retoques. En 1998 la OMS publica una serie de consejos para la aplicación racional del acuerdo sobre TRIPS por parte de los países miembros de la OMC, consejos que no fueron bien recibidos por la industria farmacéutica. El tema ni siquiera aparece en la agenda de la III Conferencia Ministerial de la OMC, llevada a cabo en Seattle en 1999, pero es mencionado por Bill Clinton, por aquel entonces presidente de Estados Unidos, quien haciendo referencia a la delicada situación de los países subsaharianos en relación al VIH/SIDA, promete flexibilizar las medidas de protección de la propiedad intelectual con la aprobación, poco tiempo después, del uso de licencias obligatorias en su país para paliar esta situación. La presión a la OMC continúa, a pesar de la oposición que encontró, la OMS incluye un debate sobre el tema en su Asamblea Mundial de la Salud de 2001, donde se concluye en la ingente necesidad de intensificar la política de genéricos y de modificar los TRIPS para suavizar su impacto en el acceso a la innovación, su manufactura local, la investigación y el desarrollo.

También por esas fechas la Organización de las Naciones Unidas, a través de la Comisión de la Promoción y Protección de los Derechos Humanos, denuncia que tal y como están planteadas, las normas establecidas en el acuerdo TRIPS entran en conflicto con los Derechos Humanos, en concreto a los Derechos al alimento, la salud y la autodeterminación¹⁰.

4.5. El matrimonio concertado entre propiedad intelectual y salud pública. Acuerdo de Doha.

Como era de esperar, la OMC termina por ceder a la ingente presión internacional – e incluso interna – y se propone revisar el conflicto entre propiedad intelectual y el Derecho a la salud en su IV Conferencia Ministerial¹⁰, que tuvo lugar en Noviembre de 2001 en Doha (Qatar)¹³. Con los tres primeros párrafos de la que sería la *Declaración relativa al Acuerdo sobre TRIPS y la salud pública*¹⁴ casi aprobados de antemano (reafirman el contenido del texto aprobado en 1994), el debate principal gira en torno

al contenido del *párrafo cuatro*, referido a la flexibilización del acuerdo por motivos de salud pública.

Los países participantes se dividieron en torno a dos frentes no del todo opuestos¹⁰. Uno de los grupos, formado principalmente por países subdesarrollados o en desarrollo, apostaba por flexibilizar el acuerdo sobre TRIPS y dotarlo de medidas que legitimen a los gobiernos a recurrir a las formas excepcionales *en cualquier circunstancia*. El segundo, compuesto principalmente por países de economías superiores, aceptan la premisa de flexibilización pero *solamente en situaciones de crisis*, tal y como estipulan los artículos 30 (que reconoce la posibilidad de excepción en casos razonables) y 31 del acuerdo sobre TRIPS¹⁴. Este último contiene el término *urgencia*, y casi es el único que habla de *emergencia* en todo el texto, y se expresa en los siguientes términos:

«[...] Los miembros podrán eximir de esta obligación (la de tratar de obtener la autorización del titular de la patente según los cauces habituales) en caso de emergencia nacional o en otras circunstancias de extrema urgencia [...]. Sin embargo, en estas situaciones el titular de los derechos será notificado en cuanto sea razonablemente posible».

Tras un intenso debate en el que se cuestiona qué situaciones pueden ir al abrigo del concepto de crisis/emergencia/urgencia, y cuáles no, se llega a un tibio consenso entre las partes sobre la constitución del párrafo, que se reproduce literalmente a continuación¹⁵:

«Convenimos en que el acuerdo sobre los TRIPS no impide ni deberá impedir que los miembros adopten medidas para proteger la salud pública. En consecuencia, al tiempo que reiteramos nuestro compromiso con el Acuerdo [...], afirmamos que puede y deberá ser interpretado y aplicado de una manera que apoye el derecho de los miembros de la OMC de proteger la salud pública y, en particular, de promover el acceso a los medicamentos para todos. A este respecto, reafirmamos el derecho de los miembros de la OMC de usar, al máximo, las disposiciones del Acuerdo sobre los TRIPS, que prevén flexibilidad a este efecto».

Como se observa, el término *crisis* no figura siquiera en el texto, lo que supone una tímida victoria para el primero de los grupos, ya que si bien la OMC se reafirma en mantener la vigencia del acuerdo sobre TRIPS, pone en entredicho el contenido de los artículos 30 y 31 según se redactaron en 1994. Además garantiza, aunque sea de una forma ambigua y un tanto enrevesada, la legitimidad de los países miembros para proteger la salud pública en relación al uso de medicamentos.

Este confuso párrafo tiene tanta importancia como el siguiente de la Declaración. El *párrafo cinco* detalla las medidas de flexibilización que resultan de tan discutido debate, introduciendo quizás la única de esas medidas que resulta contundentemente clara. La OMC garantiza el derecho a la concesión de licencias obligatorias a terceros con el fin de garantizar la explotación del objeto de una patente en determinadas situaciones, que quedarán fijadas a criterio de cada miembro:

«cada Miembro tiene el derecho de determinar lo que constituye una emergencia nacional [...], quedando entendido que las crisis de salud pública, incluidas las relacionadas con el VIH/SIDA, la tuberculosis, el paludismo y otras epidemias, pueden representar una emergencia nacional [...]»¹⁵

En relación a las disposiciones de los TRIPS relacionadas con la finalización del periodo de patente se acuerda, *«dejar a cada Miembro en libertad de establecer su propio régimen para tal agotamiento sin impugnación [...]»¹⁵*.

Con la sanción de la Declaración de Doha el último día de la conferencia se logra algo que parecía imposible años atrás: un paso, más grande o más pequeño según se mire, hacia un acceso a la innovación farmacéutica más asequible. No hubiera sido posible sin la acción de las ONGs¹⁰ durante los siete años posteriores a la salida de la normativa TRIPS, pero tampoco sin el profundo cambio de mentalidad en los países del Primer Mundo, motivado tal vez por la necesidad de tener que recurrir a las propias medidas que ellos mismos criticaban tras el ataque generalizado de pánico provocado por el golpe del terrorismo islámico el 11 de Septiembre de 2001 (pocos meses antes de la Conferencia de Doha) y la amenaza consumada de guerra biológica tras el envío de misivas impregnadas con esporas de *Bacillus anthracis* (agente causal del ántrax o

carbunco) que causaron la muerte a cinco personas. Ante esta situación, Estados Unidos y Canadá, preocupados por un posible desabastecimiento de ciprofloxacino, amenazaron a la farmacéutica alemana Bayer con ignorar su patente para garantizar la provisión del antibiótico a un precio razonable¹⁶. Contribuyó también la actuación coordinada y los movimientos en bloque de los países subdesarrollados miembros de la OMC, apoyados por el peso ético y moral de la causa que defendían, nada menos que la validez de los Derechos Humanos.

La Industria Farmacéutica, a través de la *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers* (IFPMA), no tarda en expresar su preocupación por el giro de los acontecimientos¹⁰, especialmente con el punto que flexibiliza la concesión de licencias obligadas a terceros, que en su opinión, es una medida perniciosa para un correcto mantenimiento de la inversión en investigación y desarrollo de la innovación farmacéutica y debe ser considerada sólo detrás de otras medidas más suaves.

4.6. David contra Goliath.

El mediáticamente conocido como *Caso Novartis* es, sin duda, el paradigma que ilustra el conflicto entre la protección de la propiedad intelectual en el contexto de la industria farmacéutica y la necesidad de algunos países de garantizar para sus ciudadanos el acceso universal y a un coste razonable a la innovación terapéutica. Enfrenta a una de las multinacionales más potentes del mercado del medicamento contra el gobierno de la India, un país considerado aún en vías de desarrollo, y que cuenta con uno de los sistemas sanitarios más precarios del mundo. El objeto que centra la disputa es *Glivec*®, cuyo principio activo es imatinib, un antineoplásico inhibidor de tirosininasas derivado de las fenilpirimidinas que, tal y como se explica en capítulos anteriores, supuso una revolución conceptual en la terapéutica de ciertos tipos de cánceres hematológicos. El contencioso centra la atención de la prensa y numerosas organizaciones a nivel mundial, ya que el resultado del mismo puede servir de base para futuras resoluciones y modificar de forma importante las hojas de ruta que gobiernos e industria siguen para lograr cada cual sus fines.

El principio activo que ha puesto en jaque los postulados de los TRIPS es patentado por Novartis en numerosos países en 1993 como parte habitual en las primeras fases del

desarrollo de cualquier innovación¹⁷. No lo hace en India, que por aquel momento (un año antes de la creación de la Organización Mundial del Comercio) no concedía patentes. En los diferentes estudios que componen este proceso, la molécula experimenta pequeñas modificaciones con las que se consigue una biodisponibilidad un 30% superior a la inicial; en concreto, es una variante física o *polimorfo* de la sal mesilatada del fármaco (*mesilato de imatinib*) la que finalmente se comercializa.

En 1997 la firma suiza comienza una nueva campaña de solicitud de patentes alrededor del mundo para el polimorfo, incluyendo esta vez la India, que se encontraba sumergida en el proceso de adaptación del sistema legal propuesto por la OMC. En Estados Unidos la patente es concedida en 2001, y permite la comercialización de *Glivec*® poco tiempo después. La industria del genérico de la India no tarda en lograr su propia versión del medicamento, que sale al mercado con un coste muy inferior al de la marca. Viendo sus intereses comerciales en peligro, Novartis presiona al gobierno del país en busca de protección para su producto, la cual consiguen en 2003 en forma de derechos de exclusividades de mercado, temporales pero suficientes, para lograr el cese de la producción del genérico.

La medida del gobierno indio levanta un muro demasiado alto que muchos pacientes no pueden franquear, habida cuenta de que sólo el 1% de ellos puede acceder con normalidad a medicamentos por la marcada precariedad económica¹⁸. La decisión mueve a numerosas ONGs y asociaciones a favor de la lucha contra el cáncer a unirse contra la protección establecida, considerando que supone un retroceso no solo en materia sanitaria, si no también económica dado el perjuicio que supone para la industria local. Actúan presionando también a las entidades competentes para que denegasen la patente una vez comience el proceso de revisión, programado para 2005, momento en el que la normativa de la OMC ya habría sido plenamente asimilada.

Con el problema en ciernes la India, a punto de finalizar el proceso legislativo, se vale de la flexibilización de la normativa TRIPS aprobada en Doha e incluye en la sección 3d llamado *Acto de patentes de la India* una cláusula que permite negar la protección (o la extensión de ésta), en aquellas situaciones en las que el objeto de la misma no suponga una innovación real, como ocurre en la reformulación de moléculas ya existentes sin que exista incremento de la eficacia del producto, con el fin de salvaguardar el interés

general en salud pública. En ese apartado, es el término *eficacia* el germen del conflicto entre ambas partes.

Revisado el expediente presentado por Novartis, la Oficina de Patentes india falla en enero de 2006 en contra de la aprobación del mismo, considerando que, respecto a la molécula de partida, la sal mesilatada de imatinib no conlleva una mayor eficacia *a la hora de curar la enfermedad* a pesar del incremento significativo de la biodisponibilidad que arguye la farmacéutica. Con luz verde para la fabricación por parte de la industria de genéricos India, queda establecido el conflicto legal entre esta multinacional, fuertemente respaldada por todo el sector industrial farmacéutico, y el gobierno de la India, levantando una fuerte expectación internacional, e intrigando a todo un grupo de países en desarrollo que esperan la jurisprudencia para ser aplicada en sus ámbitos.

Así de este modo, en Mayo de ese mismo año, Novartis interpone ante el Tribunal Superior de Chennai¹⁷ una doble demanda contra la Oficina de Patentes y el gobierno de la India. Por un lado denuncian la decisión tomada por la primera en contra de su producto y por otro, atacan a la propia sección 3d del *Acto de Patentes* legislado por el gobierno, al considerarlo inconstitucional y fuera del acuerdo TRIPS ratificado por la India en 1994 como miembro de la OMC. En agosto de 2007, el Tribunal falla a favor de la sección 3d y aclara que el término *eficacia* allí referido no puede interpretarse más allá del contexto de la curación de la patología, dejando fuera cualquier otra aproximación al concepto, como las que se hacen en cuestiones farmacocinéticas.

Dos años más tarde, la Junta de Apelación sobre la Propiedad Intelectual ratifica que el producto de Novartis no merece patente al no haberse demostrado una mejora significativa de su eficacia terapéutica en los términos considerados por la sección 3d del Acto de Patentes. A vueltas con el término, Novartis presenta en 2009 un recurso ante el Tribunal Supremo indio oponiéndose a la limitada interpretación del concepto de eficacia de la que se han valido para el fallo. La compañía afirma que, en caso de que el tribunal se inclinase a su favor, permitirían la fabricación del genérico durante un tiempo de transición hacia la nueva situación legal del principio activo, así como su firme compromiso con la accesibilidad de medicamentos a los países más desfavorecidos y a la atención de las enfermedades olvidadas. Desmienten que el mesilato de imatinib sea

una simple modificación de un compuesto ya patentado, considerando que *sólo existe un Glivec®* y que la molécula inicial nunca pudo administrarse a ningún paciente.

Aprovechan también para cargar contra la industria de genéricos India y contra el apelativo de *farmacia de los pobres* que a nivel mediático se asocia al país. Según Novartis, estas entidades venden una parte cada vez mayor de su producción a países ricos, y hacen notar que sus precios tampoco garantizan un acceso universal al medicamento en un país donde el coste del tratamiento genérico anual asciende a cuatro o cinco veces los ingresos netos de un ciudadano indio promedio. En cuanto al problema sanitario y de acceso a medicamentos de la India, lo achacan a motivos políticos y a la precariedad de su sistema de salud, tanto a nivel de infraestructuras como de personal sanitario. Por último, defienden la figura de la patente como forma de protección de la propiedad intelectual, recordando su corta duración en contraste con otras industrias dado el largo proceso de desarrollo de un fármaco, que ocupa entre ocho y doce años del periodo de salvaguarda de veinte que por lo general garantiza dicha patente^{19,20}.

Finalmente, el 1 de Abril de 2013, y tras siete años de enfrentamiento, el contencioso termina definitivamente y de nuevo en contra de la empresa farmacéutica, que no obtiene los derechos de patente por los que peleaba²¹. Ese mismo día, a través de una nota de prensa²² publicada desde Mumbai para todo el mundo, Novartis muestra su descontento con el resultado del proceso, opinando que la decisión supone un importante golpe contra la propiedad intelectual y que *«genera desánimo para el descubrimiento de fármacos innovadores, lo que resulta esencial para el avance de la ciencia médica para los pacientes»*, para los cuales el fallo del jurado supone un revés. Remarcan que la India nunca concedió patente alguna para el producto en ninguna de las dos formas tratadas en el litigio y manifiestan la intención de presentar nuevamente un recurso al Tribunal Superior Indio. Recuerdan también el hecho de que la empresa ha desarrollado un programa de donaciones dotado de 1,700 millones de dólares (periodo 2002-2012) que garantiza el suministro del fármaco a nueve de cada diez pacientes a los cuales se prescribe, y los sistemas de copago firmados con compañías aseguradoras y otras fuentes de financiación que permiten un acceso más fácil al resto de enfermos.

El de Novartis no es el único caso en el que la industria farmacéutica primermundista y el gobierno de la India han chocado frontalmente. Se citan a continuación algunos otros episodios con igual peso internacional:

- *Nexavar*[®]:

La Oficina de Patentes del gobierno de la India ordenó a Bayer la concesión de una licencia obligatoria a terceras empresas (en concreto, *Natco Pharma Ltd.*) con el fin de fabricar el genérico de *Nexavar*[®] (sorafenib, otro antineoplásico por vía oral indicado en el tratamiento del cáncer de células renales avanzado o el cáncer hepatocelular). Viendo amenazados sus intereses económicos, Bayer ejerció su derecho de reclamación ante la Junta de Apelaciones de la Propiedad Intelectual de ese país, quién a principios de marzo de 2013 rechaza el recurso y permite por tanto la continuidad de la fabricación del genérico²³. La presentación de una demanda ante el Tribunal de Mumbai termina con semejantes resultados en Diciembre de 2014. La decisión es celebrada por diversos colectivos en defensa de los derechos humanos, como *The Lawyers Collective*, una asociación de abogados India que considera que la decisión tendrá una implicación positiva en el acceso a fármacos²⁴.

- *Sovaldi*[®]:

Este medicamento, de comercialización reciente y cuyo principio activo es sofosbuvir, se ha colocado en primera línea en los esquemas de tratamiento de la hepatitis C a nivel internacional tras demostrar una eficacia clínica del 95% en algunos subgrupos de pacientes, además de una tolerabilidad muy notable. En nuestro medio, el fármaco es conocido por el elevadísimo coste de un tratamiento completo (25.000€-50.000€, en función del número de semanas de terapia). Actualmente sigue abierto un tenso debate relacionado con lo abusivo o no de tamaño montante en relación con el coste de su fabricación, especialmente si se tiene en cuenta el peso que ha supuesto para el desarrollo del medicamento la traslación de conocimiento obtenido por medio de investigación financiada con recursos públicos.

En un caso muy parecido al llevado contra *Novartis* y *Glivec*[®], la Oficina de Patentes india no observa innovación suficiente en el medicamento y rechaza a principios de 2015 la solicitud de patente por Gilead para su nuevo producto estrella²⁵. Esta decisión es

tomada tras el recurso interpuesto por *Initiativefor Medicines, Access and Knowledge*(IMAK, constituida como ONG) y una empresa de fabricación de genéricos india (la ya mencionada *NatcoPharma*), quienes habrían aportado evidencia de que el principio activo es el resultado de pequeñas modificaciones hechas sobre ciertos antecesores químicos, en particular de una molécula propiedad de la farmacéutica *Idenix* (con la cual *Gilead* tiene causas pendientes a cuenta de tal similitud²⁶). De este modo, el inhibidor de la nucleasa NS5B del hepatovirus C será colocado en el mercado de genéricos en los próximos meses, y podrá ser importado desde la India a todos los países en los cuales no se haya tramitado la patente. Gilead habría intentado llegar a acuerdos voluntarios con algunas compañías de genéricos del país asiático para fabricar el medicamento para venta nacional, aunque bajo unas condiciones ciertamente polémicas. Todo apunta a que se abrirá una nueva (y probablemente larga) batalla legal entre farmacéutica y gobierno en la que volverán a jugarse los intereses de los que verdaderamente importan, los enfermos, que a lo largo y ancho del mundo seguirán luchando, a su manera, para acceder a esta innegable innovación.

La peculiar industria farmacéutica india está presente en los medios de comunicación con bastante frecuencia. Y no solo por los galimatías legales atrás comentados y con los que, por sus propios intereses, tiene relación. Y es que son muchas las voces que cuestionan la calidad de los productos que comercializan las casas del genérico del Indostán. A finales de Enero de 2015, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha suspendido la autorización de comercialización en España de veintinueve medicamentos genéricos fabricados por la empresa *GKV Biosciences*, con sede en la ciudad india de Hyderabad, con cuyas existencias se suplían otras firmas internacionales. Todo por las deficiencias detectadas en un arbitraje llevado a cabo a nivel europeo²⁷: según el resultado de la inspección, promovida por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la *European Medicines Agency* (EMA), *GKV* habría incumplido las buenas prácticas clínicas falseando los resultados de los estudios de bioequivalencia de algunos de sus medicamentos. Ante la sospecha de que esta mala praxis se ha llevado a cabo con otros medicamentos, la EMA, en representación de todas las agencias europeas del medicamento, emitía la recomendación de suspensión de comercialización que poco después adoptaría la AEMPS. No se ha recomendado la suspensión de ningún tratamiento puesto que no existe ninguna evidencia acerca de

defectos en cuanto a su seguridad y eficacia. Esta decisión ha sido entendida por algunos sectores como un toque de atención hacia la política de patentes llevada a cabo por el gobierno Indio. Lo que está claro es que el debate en torno a la protección y explotación de los derechos de patente frente a los de la salud sigue lejos de resolverse y va siguiendo dando mucho que hablar.

4.7. ¿La innovación es para todos?

Considerado como una de las metas (la 8e) de los Objetivos del Desarrollo del Milenio de la Organización de las Naciones Unidas para 2020, el acceso universal al medicamento continúa comprometido en un mundo que, en pleno siglo XXI, sigue dividido en dos regiones cuya abismal diferencia tiene raíces económicas: los países de la Unión Europea, el Norte de América, el Este de Europa y de Asia central disfrutaban de un producto interior bruto (PIB) *per cápita* entre 2.5 y 5 veces la media mundial, mientras que los países subsaharianos y los del Sudeste asiático no alcanzan la octava parte de dicho valor²⁸. Esta cuestión tiene un peso básico en el hecho de que este segundo grupo de países tenga mayores complicaciones a la hora de que sus ciudadanos dispongan de la medicación que requieren, debido a los problemas de solvencia a todas las escalas (de sus gobiernos, sus sistemas sanitarios y del grueso de sus ciudadanos). El precio del medicamento en estos países, salvo intervención gubernamental o por parte de la propia industria farmacéutica, puede llegar a ser incluso más alto en países sin capacidad de fábrica: la importación del producto hincha el valor como consecuencia de costes de distribución, tasas portuarias, márgenes y otros impuestos.

La pobreza es, con diferencia, la principal barrera de acceso al medicamento. Esa falta de solvencia se ve reflejada no solo en dificultades en la adquisición del producto, sino también en una importante falta de personal sanitario, tanto médico como farmacéutico y de enfermería; o en el defecto cualitativo y cuantitativo de centros de salud y hospitales, que en general se ubican a gran distancia de las zonas rurales, las más castigadas.

Sin embargo, el problema del acceso al medicamento es multifactorial y depende igualmente de otros aspectos que pueden entenderse encadenados²⁹, como la disponibilidad (la presencia física del medicamento en el lugar donde debe usarse, que

depende en gran medida la existencia o no de producción local y, en caso negativo, de la capacidad de importación de los países que cuestionamos aquí), la accesibilidad (un medicamento *no llega* al usuario si éste lo recibe pero no entiende cómo emplearlo y le da mal uso) y la calidad del producto (la innovación tampoco alcanzaría al paciente si, a pesar de disponer del fármaco y darle un uso correcto, el producto es de mala calidad, ineficaz e inseguro).

En todos los factores, la industria farmacéutica, en especial la más potente, juega un papel crucial, *«dada su experiencia en el desarrollo y la adaptación de la innovación, así como en el escalado de su producción»*, según los autores del *Access to Medicine Index*. Tratándose de una fuente en apariencia independiente, es motivo de alegría el que el informe afirme que la industria farmacéutica hace cada vez más esfuerzos por garantizar el acceso universal al medicamento en el tercer mundo, experimentando con nuevos modelos de negocio (como se detallará más abajo) o estableciendo sistemas de precios diferenciales, en función del nivel económico de cada población. Cada vez son más las compañías que ofrecen condiciones de financiación especiales a los pacientes, como préstamos sin intereses; y de las dieciséis casas auditadas por el estudio que tienen patentes de producto en curso, la mitad ceden voluntariamente sus patentes a la industria del genérico de algunos países subdesarrollados (ocho, dos más que en 2012). Las veinte compañías han creado paneles de expertos sobre el tema del acceso universal.

4.8. La acción de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Medicamentos esenciales.

Como entidad garante de la sanidad pública a nivel internacional, la OMS ha mostrado su preocupación por el tema del acceso asequible y universal a la innovación farmacéutica, como se ha mencionado ya en alguna ocasión. En su página web, la OMS reconoce la carga económica que supone el consumo de medicamentos dentro del montante de gasto de los cuidados sanitarios en cualquier sistema de salud, inasumible para los ciudadanos y gobiernos de los países menos favorecidos³⁰. Esto se refleja en el hecho de que los países en desarrollo y subdesarrollados, que como se ha citado acogen a las tres cuartas partes de la población mundial, están involucrados en sólo el 17% de

las importaciones de medicamentos, y nada más que en un 6% de sus exportaciones (valor aupado principalmente por la India y su rol de *farmacia de los pobres*).

A la vista de estos hechos, la OMS cuenta con un programa de acceso a medicamentos que garantiza (o al menos lo intenta) la provisión de fármacos al Tercer Mundo a través de cuatro pilares:

- La **selección racional de medicamentos**, que tiene como resultado una lista de medicamentos esenciales (*vide infra*).
- La **fijación de un sistema de precios** asequibles, pilar muy tocado por las características del proceso de globalización económica.
- Poner a disposición de los ciudadanos de **vías de financiación sostenibles**.
- Por último la **adecuación de los sistemas sanitarios**.



Figura 2: Los cuatro pilares del programa de acceso a medicamentos de la OMS.

La OMS plantea varias estrategias con las que levantar esos cuatro pilares: reducción de márgenes e impuestos en relación al medicamento, fomento de la competencia entre empresas cuando un fármaco es fabricado por diversas fuentes, implementación de programas de promoción de los genéricos, publicación de códigos de buenas prácticas de adquisición, el uso de políticas especiales de precios equitativos en fármacos bajo

patente (sistema diferencial de precios según la riqueza del país donde se comercialicen), o el ánimo a los países miembros de la OMC a utilizar las medidas de flexibilidad del acuerdo sobre TRIPS que se aprobaron con la Declaración de Doha, como las licencias obligadas o la importación paralela.

La Organización cuenta, desde 1977, con un compendio de *medicamentos esenciales*, aquellos medicamentos que satisfacen las necesidades prioritarias de salud de la población³¹. Se eligen según su relevancia para la salud pública, su evidencia de seguridad y eficacia, y también por su relación coste - efectividad. La intención de la OMS con esta iniciativa es promover la disponibilidad de los medicamentos incluidos en todos los sistemas de salud, en todo momento y en cantidad suficiente, con garantías de calidad y a cambio de un precio asequible y adaptado a cada individuo o cada sociedad.

Los medicamentos esenciales aparecen en dos *listas modelo*, una que recoge los dirigidos a la población adulta (actualmente en su decimoctava edición), y otra los aprobados para la pediatría (más reciente, hoy en su cuarta edición). Los medicamentos aparecen en ellas ordenados por objetivo terapéutico y, en segundo lugar, alfabéticamente, indicando para cada fármaco las presentaciones más comunes y sus vías de administración. En total suman más de trescientos fármacos, frente a los 186 que componían el listado original en 1977. Se actualizan bianualmente por el Comité de Expertos en Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, quienes recogen entre cada sesión información actualizada sobre las cuestiones mencionadas para decidir a favor o en contra de la inclusión o exclusión de los medicamentos en la lista. La versión para población adulta fue revisada por última vez en Abril de 2013, estando programada la siguiente sesión para el mismo mes del año 2015.

4.9. Algunas soluciones a un problema vigente.

Como ya se ha dejado claro a lo largo de este capítulo, las enfermedades que afectan de forma predominante a los países empobrecidos no están cubiertas en la actualidad por un número suficiente de líneas de investigación. En el caso puntual de las enfermedades tropicales desatendidas, con el fin de atajar el problema, la industria farmacéutica aboga

por un modelo de negocio distinto en el que los riesgos sean compartidos, sobre todo teniendo en cuenta que se esperan pocos beneficios económicos con la comercialización de los medicamentos que resultan de la investigación.

La IFPMA²⁸ defiende la creación de los *development partnerships*, o en otras palabras corporaciones resultado de la asociación entre compañías farmacéuticas, instituciones públicas y organizaciones filantrópicas que tengan como fin financiar la investigación y desarrollo de nuevas moléculas dirigidas al tratamiento de estas patologías olvidadas. En cifras de 2012, estos conglomerados habrían destinado más de tres *mil* millones de dólares a la investigación y desarrollo en esta materia, la mayoría de procedencia pública (el 63.2%) y filantrópica (19.9%). Las grandes multinacionales farmacéuticas aportaron 572 millones (un 15.5% del total), y por último la industria de genéricos aportó el (1.2%). El aporte de la industria farmacéutica a los *partnerships* supone el 21% de todo lo invertido en malaria, el 26% de la contribución a la búsqueda de moléculas contra la tuberculosis, y hasta un 67.9% en el caso del dengue. Sea como fuere, y aunque la actividad en investigación y desarrollo dirigida frente a las enfermedades tropicales quede enormemente lejos de la orientada al tratamiento de enfermedades que más preocupan en el mundo desarrollado, hay que reconocer que, gracias a estas asociaciones, estas enfermedades están algo menos *desatendidas*.

La IFPMA cita como ejemplo a la *TBC Alliance*, que en 2012 ya habría logrado llevar a segunda fase de los ensayos clínicos a siete nuevas moléculas y a otras dos a la tercera. Otra alianza, la *Drugs For Neglected Diseases Initiative* (DNDI), pretende lanzar antes de 2018 entre once y trece nuevos principios activos frente a varias de estas enfermedades. En total la industria farmacéutica está involucrada (a fecha de publicación del informe de la IFPMA) en más de medio millar de *partnerships* la mayor parte en Asia (265) y África y Oriente Medio (240). Entre ellas, 185 están dedicadas a mejorar las infraestructuras sanitarias, 165 al incremento de la disponibilidad de los tratamientos (sistemas diferenciales de precios, donaciones de productos, transferencia de tecnologías...), 150 a programas de prevención de enfermedades transmisibles, y 95 a la búsqueda de tratamientos contra enfermedades propias del tercer mundo.

Tipo de actuación	Ejemplos de <i>Partnerships</i>
Sistemas de precios diferenciales	<i>ACCESS, Cambodia Nutrition Project, Improving Access to Hepatitis Treatment...</i>
Ayuda en emergencias	<i>Addressing Needs of Women and Children in Protracted Humanitarian Crises, Expedicionários da Saude, Disaster Relief Program...</i>
Soporte financiero	<i>Ar-Mada Initiative, Children Without Worms, Backpacks full of good nutrition...</i>
Seguridad del paciente y Calidad del medicamento	<i>Fight the fakes, TransCelerate Partnership, Vaccine Discovery Partnership...</i>
Donación de productos	<i>Advancing Diabetes Care in Bolivia, Stop Tuberculosis Partnership...</i>
Transferencia de tecnologías	<i>AmpliCare Initiative, Janssen Generic ARV Licensing, Merck Millipore Partnership, Boosting Innovation for Neglected Tropical Diseases...</i>
Desarrollo de infraestructuras físicas	<i>20% reinvestment initiative, Barclays and GSK project in Zambia, Delivering Hope...</i>
Educación y formación	<i>A call for life, BoehringerIngelheim Lung Institute...</i>
Programas de prevención	<i>Four healthy habits, Conecting Midwives, Diabetes at School Program...</i>
Administración de fármacos a masas	<i>International Trachoma Initiative, Merck Praziquantel Donation Program</i>
Vacunación	<i>Coalition Against Typhoid, Dengue Vaccine R&D Vaccination...</i>
Investigación y desarrollo	<i>Access to HIV/AIDS Diagnostics and ARV Treatments, Ebola Vaccine Candidate, Astellas Fellowship Program, GENDRIVAX</i>

Tabla 2. Algunos de los *partnerships* que muestra el directorio de la IFPMA (32). Aunque aparezcan en un apartado determinado, en general cada programa puede pertenecer a varios de ellos.

De forma análoga, diversos colectivos abogan por contribuir a la solución del problema del sistema de patentes mediante la colaboración público-privada, de manera que la molécula obtenida tenga, de algún modo, cotitularidad con la sociedad que la financia³³. La alianza de universidades por la investigación y el desarrollo, desde el primer mundo y para el tercero, es el objetivo de diversas asociaciones como *Universities Allied for Essential Medicines*, fundada en la Universidad de Yale en asociación con Médicos Sin Fronteras en el año 2001. En ese mismo año, y después de fuertes presiones, esta entidad, propietaria de la patente del antirretroviral estavudina, exigió a su licenciataria, *Bristol Myers Squibb*, que no aplicara sus derechos de explotación en el África Subsahariana. La medida es todo un éxito en tanto que reduce treinta veces el precio del medicamento y permite una gran expansión de los programas antisida en la región.

El citado es sólo un ejemplo de cómo un sistema de colaboración público-privada puede controlar el sistema de patentes para beneficio de su sociedad o de otra, en nombre de la población que parcialmente lo sostiene con sus impuestos y asumiendo los riesgos conjuntamente con otras entidades financieras. Aun así, y debido a que los recursos que reciben las Universidades nunca son suficientes o, en cualquier caso, equiparables a los fondos de las grandes industrias farmacéuticas destinados a la investigación, no es de extrañar que entre 1988 y 2005 sólo un 4.9% de los productos aprobados por la FDA estuvieran bajo patente académica. A pesar de ello existen numerosos ejemplos de moléculas punteras que se han gestado en universidades u otras entidades públicas, como los antirretrovirales didanosina (1991, *Health & Human Services Department* del gobierno de los EEUU), enfurvirtida (2003, Universidad de Duke) o emtricitabina (2004, Universidad de Emory, la cual cede un año después sus derechos por 525 millones de dólares a Gilead para constituir *Truvada*® con tenofovir); antifúngicos como voriconazol (2002, Universidad de Kansas), antineoplásicos como paclitaxel y bortezomib (1992 y 2003 respectivamente, ambas por el gobierno estadounidense), o antihipertensivos como valsartán (2001, en el seno del *Brigham and Women's Hospital*).

Conclusiones e ideas claves:

1. El acceso al medicamento y a la innovación sigue lejos de ser universal y asequible para todos los ciudadanos del mundo, especialmente para los que viven en países empobrecidos. Todo a pesar de los esfuerzos de las principales organizaciones internacionales, entre ellas la ONU y su rama sanitaria, la OMS, y de la cada vez mayor generosidad y comprensión del tema por parte de la propia industria farmacéutica.
2. Las enfermedades del mundo industrializado son las que mayor parte de inversión en innovación se llevan, teniendo en cuenta su capacidad para pagar dicha innovación.
3. Existe un claro choque entre el sistema de patente (como principal elemento de protección a la innovación) y el derecho universal a la salud, siendo necesario encontrar soluciones que adapten estos dos conceptos o incluso hallar nuevas fórmulas para salvaguardar la propiedad intelectual.
4. La colaboración público-privada y la creación de corporaciones entre industria, instituciones públicas y organizaciones sin ánimo de lucro se postula como una de las posibles soluciones para garantizar el acceso al medicamento y a la innovación a los países con menos recursos.

Con estas conclusiones en la mano, puede deducirse que el problema pendiente de resolución está en definir hasta qué punto una empresa puede enriquecerse a expensas de una de sus invenciones, que en este caso afectan de forma directa a la salud de la humanidad. Una línea roja que no está bien definida, y que probablemente se vea sobrepasada por la línea que, a su vez, dibuja el sistema actual de protección de la propiedad intelectual entre los derechos de las farmacéuticas y los de los ciudadanos. Entre que se busca la primera línea y se hace coincidir la segunda con ella, serán muchos los titulares de prensa que reflejen el vuelo de ataques entre unos y otros, a lo largo y ancho del mundo. La preocupación continúa, y hasta que se despeje la equis en tan enrevesada ecuación, serán muchos los ciudadanos que sigan sufriendo las consecuencias de la inactividad y la poca eficiencia de las entidades implicadas, gubernamentales o industriales, en la búsqueda de una solución para su problema. El tiempo apremia y aún queda mucho en juego.

Bibliografía:

- 1 Organización Mundial de la Salud. Temas de salud: enfermedades tropicales. 2010. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: http://www.who.int/topics/tropical_diseases/qa/faq/es/
- 2 World Health Organization. Programmes. The 17 Neglected Tropical Diseases – Summary. (Consultado el 1 de Marzo de 2015). Disponible en: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/summary/en/
- 3 The Access to Medicine Foundation. Pipeline and portfolio analysis. En: The access to medicine index 2014. Haarlem, 2014:32-38
- 4 International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA). Official webpage – About IFPMA. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.ifpma.org/about-ifpma/welcome.html>
- 5 International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA). Pharmaceutical innovation and public health. En: The pharmaceutical industry and global health Facts & Figures 2014. Génova, 2014:7-21.
- 6 Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI/WIPO). Frequently Asked Questions. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: http://www.wipo.int/patentscope/es/patents_faq.html#patent
- 7 Sterckx, S. Patents and access to drugs in developing countries: an ethical analysis. Dev. World Bioeth. 2004; 4(1):58-75.
- 8 Organización Mundial del Comercio (OMC/WTO). Entender la OMC – La Ronda de Uruguay. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: http://www.wto.org/spanish/thewto_s/whatis_s/tif_s/fact5_s.htm
- 9 World Trade Organization – Members and Observers of the WTO. (Consultado el 1 de Marzo de 2015). Disponible en: https://www.wto.org/english/thewto_e/countries_e/org6_map_e.htm
- 10 'tHoen, Ellen F.M. TRIPS, pharmaceutical patents and access to essential medicines: Seattle, Doha and beyond. En: Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges. Paris, 2003(39-67)
- 11 Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Negociaciones comerciales multilaterales sobre la agricultura. Introducción al acuerdo sobre los ADPIC. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/003/x7355s/x7355s02.htm>
- 12 Portal de Información de Medicamentos Esenciales y Productos de Salud de la OMS. Amsterdam statement on access to medicines. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh1461e/1.4.html#Jh1461e.1.4>
- 13 Organización Mundial del Comercio (OMC/WTO). Temas comerciales – La Ronda de Doha. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: http://www.wto.org/spanish/tratop_s/dda_s/dda_s.htm
- 15 Organización Mundial del Comercio (OMC/WTO). Ministeriales - Declaración relativa al acuerdo sobre los ADPIC y la salud pública. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: http://www.wto.org/spanish/thewto_s/minist_s/min01_s/mindecl_trips_s.htm
- 14 Organización Mundial del Comercio (OMC/WTO). The TRIPS agreement – Part II: Standards concerning the availability, scope and use of Intellectual Property

- Rights. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en:
http://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/t_agm3_e.htm
- 16 Love, J. Los países ricos obstaculizan el acceso a los medicamentos. En: *Le Monde Diplomatique*, edición española. (Consultado el 15 de Febrero de 2015).
Disponible en: <http://monde-diplomatique.es/2003/03/love.html>
- 17 Gablle, R y Kohler, JC. To patent or not to patent? The case of cancer drug Glivec in India. *Globalization and Health*. 2014; 10:3.
- 18 Farmacéuticos Mundi. “India, la farmacia del mundo”. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en:
<https://www.youtube.com/watch?v=aDyknLBcS10>
- 19 Médicos Sin Fronteras. Novartis contra la Ley India de Patentes: la ofensiva de la compañía farmacéutica amenaza el acceso a medicamentos esenciales en los países en desarrollo. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en:
<https://www.msf.es/sites/default/files/adjuntos/Informe-MSF-Novartis-contra-los-genericos-indios-jul2012.pdf>
- 20 Sitio web de Novartis España. Caso Glivec® India: mentiras y falsedades. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en:
http://www.novartis.es/File%20Library/Novartis/Sala%20de%20prensa/Centro%20de%20informaci%C3%B3n%20producto/20120710_verdades_y_falsedades_def.pdf
- 21 Velásquez, G. David contra Goliath. En: *Diario El País*. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en:
http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/04/01/actualidad/1364824227_627519.html
- 22 Sitio web de Novartis España. Comunicado de Prensa: La denegación del Tribunal Supremo de la patente de Glivec clarifica la limitada protección de la propiedad intelectual y desalienta la futura innovación en India. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.novartis.es/sala-de-prensa/comunicados-de-prensa/2013/04/01>
- 23 Chandrasekaran, A. Patent board rules against Bayer in cancer drug case. En: Sitio web de la agencia Reuters para la India. (Consultado el 15 de Febrero de 2015).
Disponible en: <http://in.reuters.com/article/2013/03/04/india-patent-appeal-bayer-nexavar-idINDEE92309H20130304>
- 24 Lawyers Collective. Bombay High Court dismisses Bayer’s challenge – upholds compulsory license on Nexavar. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.lawyerscollective.org/updates/bombay-high-court-dismisses-bayers-challenge-upholds-compulsory-license-on-nexavar.html>
- 25 García Sevillano, E. India desafía a la farmacéutica de la píldora estrella contra la hepatitis C. En: *Diario El País*. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: http://elpais.com/elpais/2015/01/15/ciencia/1421340220_413035.html
- 26 Weisman, R. Idenix files suit in Europe against rival Gilead. En: *The Boston Globe*. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en:
<http://www.bostonglobe.com/business/2014/03/14/idenix-files-lawsuits-europe-charging-gilead-infringed-its-patent-marketing-hep-drug/rbg6WScSehQgdeAatKhrUM/story.html>
- 27 Prats, J. Sanidad suspende la comercialización de 29 medicamentos genéricos. En: *Diario El País*. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en:

- http://politica.elpais.com/politica/2015/01/27/actualidad/1422366658_776909.html
- 28 International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA). Access to medicines and healthcare systems. En: The pharmaceutical industry and global health Facts & Figures 2014. Génova, 2014:23-37.
 - 29 The Access to Medicine Foundation. Introduction. En: The access to medicine index 2014. Haarlem, 2014:14-19
 - 30 Organización Mundial de la Salud. Programmes – Access to medicines. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.who.int/trade/glossary/story002/en/>
 - 31 Organización Mundial de la Salud. Programmes – Essential medicines and health products. (Consultado el 15 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
 - 32 International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. Developing world health partnerships directory. (Consultado el 1 de Marzo de 2015). Disponible en: <http://partnerships.ifpma.org>
 - 33 Sampat, BN. Ensuring policy and laws are both effective and just. Am J Public Health. 2009; 99:9-17.

Capítulo 5:

5. Medicamentos genéricos y biosimilares. ¿Se consideran obstáculos o contribuyen a la innovación?.

Hace algunos años, la industria farmacéutica y todo lo que la rodea experimentó la revolución que supuso para el mercado farmacéutico la finalización de muchas patentes de medicamentos de origen químico que, por entonces, contaban con un alto impacto económico. Bajo esta conjetura llegan los medicamentos genéricos y, con ellos, controvertidos debates sobre la idoneidad de estas *versiones* y su comparabilidad con los medicamentos de marca que se usaron como referencia. Aún hoy se oyen gritos en aquel campo de batalla, ecos que vuelven a la vida con el goteo de expiraciones de patentes de otros medicamentos con origen biológico cuyo impacto económico no encuentra comparación con el de los medicamentos químicos. Nos encontramos de este modo con la idea del *biosimilar*.

Los biosimilares, al contrario que los genéricos, ya no son pequeñas moléculas que se sintetizan mediante una serie de reacciones químicas organizadas. Son macromoléculas complejas fabricadas por microorganismos vivos bajo unas estrictas condiciones. Mientras que entre genéricos el principio activo es *idéntico*, entre biosimilar y medicamento de referencia existen algunas diferencias. La cuantificación, cualificación, y calificación de estas diferencias resulta controvertida, lo suficiente como para abrir un intenso debate entre quienes apuestan por su uso hasta el punto de hacerlos tan intercambiables como dos genéricos, y quienes ven que la eficacia y seguridad de los tratamientos puede estar seriamente comprometida.

Definición de genérico y biosimilar. Diferencias conceptuales.

Para llegar a comprender el asunto tratado en este capítulo es necesario detenerse en una serie de definiciones de conceptos a veces muy parecidos, pero que guardan entre sí sutiles pero importantes diferencias.

Genérico

Internacionalmente son muchas las definiciones de genérico que tratan de moldear su naturaleza, si bien lo hacen todas aproximadamente en la misma dirección. Una de ellas es la que ofrece la OMS, que define al genérico como un «*producto farmacéutico*,

*generalmente intercambiable con un producto innovador, fabricado sin licencia de la empresa innovadora y comercializado tras expirar la patente u otros derechos de exclusividad»*¹. Se les asocia la misma eficacia y seguridad respecto a la referencia, con un precio mucho menor. La expuesta es una definición muy superficial del concepto de genérico, en la ya se recoge su carácter intercambiable con el medicamento de referencia y con otros de su especie, algo sobre lo que se tratará en profundidad más adelante. Hace uso de términos como “*licencia*”, “*empresa*”, “*comercializado*” o “*patente*”, ampliamente referidos en el capítulo anterior de este libro. Precisamente en referencia a cuestiones de equidad en el acceso al medicamento, en su página web, la OMS recuerda que en muchas ocasiones los medicamentos genéricos son los únicos a los que las poblaciones económicamente desfavorecidas tienen acceso. También reseñan que el acuerdo sobre Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relativos al Comercio (acuerdo ADPIC o TRIPS, también extensamente tratado en el capítulo anterior) no impide a los gobiernos de los miembros de la Organización Mundial del Comercio la sustitución del innovador por genéricos. Dicha competencia entre especialidades es, según la OMS, más efectiva en la regulación a la baja de los precios de los medicamentos que las negociaciones con las empresas farmacéuticas. La entidad aleja el concepto de genérico del término *counterfeit* o *fármaco pirata*. Éstos son medicamentos fraudulentamente etiquetados, imitando la estética de medicamentos originales, y de cuyo contenido no existen garantías.

En España, la Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, define al genérico de una forma más completa (a la par que complicada): se trata de «*todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que un medicamento de referencia con el que se ha demostrado bioequivalencia a través de estudios adecuados de biodisponibilidad*»². Puntualizan, eso sí, que se consideran dentro del mismo principio activo todas sus sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos y derivados siempre que no difieran en términos de seguridad y eficacia. La ley también concreta que se consideran misma forma farmacéutica a todos los sistemas de liberación controlada. En cualquier caso, queda claro que un medicamento genérico tiene como principal – que no única – condición el presentar *exactamente* el mismo

principio activo, la misma molécula, átomo por átomo y enlace por enlace, que la especialidad de referencia.

La actual Ley del Medicamento establece que tal y como postula la OMS los genéricos deben designarse con la Denominación Oficial Española de Medicamentos (adaptación de la Denominación Común Internacional, que se usa en defecto de la anterior). Un genérico no puede etiquetarse con la marca comercial del producto de referencia, pudiendo utilizar una propia siempre y cuando no origine confusión con la denominación del principio activo, ni induzca a error sobre las propiedades terapéuticas del mismo. En dicha denominación se mostrarán las siglas EFG (especialidad farmacéutica genérica) en aquellos medicamentos señalados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en razón de su intercambiabilidad, que también se tratará más abajo.

Para que una especialidad farmacéutica genérica salga al mercado será necesario que cumpla una serie de condiciones que le permitan, en última instancia, disponer en el lugar de acción la misma (o muy parecida) concentración de principio activo y en los mismos tiempos en relación a la especialidad de referencia. En los años 70, y a pesar de cumplir con todas las exigencias de las farmacopeas, tuvieron lugar graves episodios de fracaso terapéutico por sustitución entre especialidades con principios activos de estrecho margen terapéutico (principalmente con cumarinas)³. No tardó en relacionarse con diferencias de *biodisponibilidad*, de magnitud y velocidad de acceso de un fármaco a plasma primero y al lugar de acción después.

La FDA es la primera en regular los ensayos de *bioequivalencia* que toda especialidad que se quiera constituir como genérica debe cumplir frente a la de referencia. Se dice que dos especialidades son bioequivalentes cuando, siendo equivalentes farmacéuticos (mismo principio, misma dosis, misma forma farmacéutica, misma vía de administración), su biodisponibilidad en velocidad y magnitud tras su administración sean análogas, hasta el punto de que se supongan iguales a nivel de eficacia y seguridad. Sin ánimo ni necesidad de entrar a detallarlos, los genéricos deben superar una serie de estudios sujetos a normativas específicas para demostrar bioequivalencia. Para la toma de decisiones, se valen de parámetros farmacocinéticos logotransformados, como el área bajo la curva (AUC) o la concentración plasmática máxima (C_{max}). La

bioequivalencia se da por verificada si el intervalo de confianza (del 90% o del 95%, según la normativa) de la biodisponibilidad relativa de la especialidad candidata, queda abarcado entre el 80% y el 125% del valor central de biodisponibilidad de la referencia.

Biosimilar.

Mucho más complejo y controvertido es el concepto de biosimilar, término aún hoy discutido por muchos autores por cuestión de matices. Empezaremos diciendo que un biosimilar es un medicamento biológico. Como tal, es elaborado utilizando tejidos vivos, especialmente bacterias y levaduras, pero también a partir de células de mamífero como las conocidas *células CHO* (procedente del ovario del hámster chino)⁴. Mientras que los fármacos convencionales son moléculas pequeñas (con un peso molecular de unos cientos o miles de Daltons), los productos biológicos son macromoléculas. Su peso molecular alcanza fácilmente los diez o los cien mil Daltons, y están constituidas por aminoácidos e incluso por residuos azucarados: son, por tanto, proteínas o glucoproteínas. También son productos biotecnológicos, pues su obtención implica la manipulación por ingeniería genética del ADN de un microorganismo productor.

Según las directrices básicas de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), un *biosimilar* es un «*medicamento que contiene una versión del principio activo de un producto original autorizado o producto de referencia, y que debe haber evidenciado similitud con aquel en calidad, en actividad biológica, en seguridad y en eficacia, basándose en un exhaustivo ejercicio de comparación*»⁵. Sólo pueden fabricarse tras la expiración de la patente del medicamento de referencia. De esta definición, lo primero que llama la atención es el uso de la palabra *versión*. El resultado final del intrincado proceso de obtención de un biológico es grandemente sensible a las condiciones del mismo, de modo que la macromolécula lograda puede ser ligeramente diferente con la simple modificación de un parámetro, como la temperatura o el medio de cultivo. Yendo más allá, lo más normal es que el producto obtenido en un mismo proceso no alcance una pureza del 100%, esto es, que exista *microheterogenicidad*, o lo que es lo mismo, que un pequeño porcentaje de las moléculas sea diferente del resto. Para obtener un biosimilar, además de dilucidar la secuencia de aminoácidos de la proteína o glucoproteína de referencia, el laboratorio candidato debe diseñar un proceso de elaboración propio que no entre en conflicto por cuestiones de propiedad intelectual

con el empleado para lograr el original. Habida cuenta de todo ello, lo lógico es que las condiciones de fabricación no sean las mismas, y por tanto tampoco la molécula obtenida será la misma; visto lo visto, el objetivo es que sean lo más parecidas posibles, tanto como para que, como se ha citado, se dé al biosimilar la misma denominación (común internacional y oficial española) que al principio activo original. Esta es una diferencia clave entre genérico y biosimilar: si en ambos casos debe cumplirse la igualdad de forma farmacéutica, vía y dosis, en el primer caso la molécula, producto de una síntesis química, es exactamente la misma que la de referencia; mientras que en el segundo se trata de algo muy parecido.

En la definición expuesta, la EMA garantiza que llevará a cabo exámenes exhaustivos que verifiquen la correcta comparabilidad entre los dos productos. La complejidad de los estudios exigidos es proporcional a la complejidad de la molécula a replicar. Mientras que en los genéricos se asume igualdad en la eficacia y la seguridad con la simple verificación de la bioequivalencia (recordemos, misma molécula, misma concentración en el sitio de acción a los mismos tiempos), con los biosimilares serán necesarios exámenes adicionales de calidad, así como estudios preclínicos y clínicos con el objetivo garantizar la máxima equiparación entre el biosimilar con el original. Estos estudios clínicos incluyen la demostración no solo de la equivalencia farmacocinética, sino también de la equivalencia farmacodinámica, la seguridad y la eficacia.

A lo largo de los últimos años el término *biosimilar* ha sonado fuerte en el mundo de la medicina y la farmacia, no tanto como otros conceptos que, más bien, son fuente de ruido. Comentamos a continuación algunas acepciones⁵ más o menos frecuentes en la literatura referida a biosimilares y que deben quedar claras para evitar maximizar la confusión ya existente:

Biológico no comparable. Como resultado de la laxitud regulatoria existente en países emergentes en relación a este tema, es frecuente observar cómo su industria del biológico se inspira en moléculas ya existentes para obtener productos que no demuestran ser biosimilares. O mejor dicho, no conseguirían demostrarlo si se sometieran al fino tamiz normativo de la EMA (o al cada vez más definido de la FDA). La estructura de los mismos puede ser notablemente distinta a la del supuesto referente, y una vez se comercializan

en los países que permiten su venta no suelen estar sometidos a sistema alguno de farmacovigilancia.

Biobetter. De un modo general, los biosimilares, al igual que los genéricos, no cuentan con componente de innovación inherente, como mucho presentan novedad en algún proceso de producción o en su formulación. Uno de los casos donde sí que hay cierta innovación es en los *biobetter*. A caballo entre biosimilar e innovador, son aquellos productos que, además de demostrar equivalencia terapéutica, resultan ser superiores en alguna faceta clínica respecto al original. No se trata de un término regulado legalmente, y se utiliza sólo entre los entendidos en la materia. Un ejemplo de biológico postulado para biosimilar que demuestra superioridad frente a su referente es darbepoetina α , que destaca por su mayor vida media en relación a la eritropoyetina.

Stand-alone. Se enmarca también en el supuesto de la superioridad clínica respecto al original, y en ocasiones no es distinguible de la acepción anterior. Hay veces que en las primeras fases del estudio de comparación entre biosimilar y referencia, se observan diferencias significativas entre ambos sin que ello deje en desventaja al primero. Desde entonces, desaparece la pretensión de buscar el parecido y se empieza un camino en solitario, en el que el biosimilar entra en estudios nuevos e independientes en los que se evalúa su actividad frente a placebo o frente a algún comparador, alcanzando un posicionamiento terapéutico específico que puede o no coincidir con el que lo inspira.

Concepto	Definición
Genérico	Especialidad farmacéutica que presenta <i>exactamente</i> el principio activo, forma farmacéutica, dosis y vía de administración que otra de referencia, logrando alcanzar una concentración igual o muy semejante de aquel en el lugar de acción. Como ejemplo, son genéricas las numerosas presentaciones de <i>Paracetamol 500 mg comprimidos vía oral</i> , plenamente intercambiables entre sí.
Biosimilar	Especialidad farmacéutica que contiene un medicamento biológico que es estructuralmente <i>parecido</i> al de otra especialidad de referencia, en la misma forma farmacéutica, dosis y vía de administración. Para salir al mercado requieren superar intensos estudios en los que demuestren analogías con el modelo en relación, entre otras cosas, a eficacia o seguridad. Las diferentes versiones de filgrastim (Nivestim®, Zarzio®...) son biosimilares del original de Amgen (Neupogen®).
Biobetter	Medicamento que, desarrollado en la línea del biosimilar, arrojando demuestra un cierto grado de innovación al manifestar alguna mejora respecto al original, con el que es análogo en el resto de aspectos de seguridad y eficacia. Como ejemplo se ha citado la mayor vida media de darbepoetina α en relación a la eritropoyetina.
Stand-alone	Medicamento que, desarrollado en la línea del biosimilar, demuestra no ser parecido a la referencia en cuestiones de eficacia y seguridad, sin ser por ello inferior a aquel. Sigue, por ello, un desarrollo alternativo e independiente que, en su caso, termina con su aprobación para la misma o distinta indicación. En el ámbito de las eritropoyetinas se han dado casos al respecto ⁵ .

Tabla 2. Resumen de los conceptos expuestos hasta el momento.

5.1. Notas breves sobre el marco legal del biosimilar.

La introducción en el mercado farmacéutico de los biosimilares es toda una oportunidad para favorecer la competencia entre productos y, como consecuencia de ello, lograr una bajada de precios en un campo, el de los biológicos, donde por lo general se mueven cifras astronómicas. Gracias a la normativa que regula este asunto, y que fija unos altos estándares que garantizan una eficacia y seguridad asimilable del biosimilar respecto al medicamento de referencia, se ha conseguido que éstos alcancen una importante cuota de mercado y que los precios de los fármacos implicados hayan caído en torno a un 30%, cifra que sigue lejos del 80% que se alcanza en el caso de los genéricos pero que se justifica por la gran diferencia en los costes de producción de ambos⁶.

5.2. La Agencia Europea del Medicamento como pionera en materia de biosimilares.

A nivel mundial, la EMA es la primera agencia reguladora en implantar una normativa específica para los biosimilares. De antemano, la Directiva 2001/83/CE, que sienta las bases regulatorias de la autorización de medicamentos, así como de su fabricación, comercialización, importación, etiquetado, dosificación o seguimiento por farmacovigilancia⁷. La asimilación nacional de esta directiva daría lugar, años más tarde, a la ya citada Ley del Medicamento (29/2006), actualmente vigente. Tres años después se publica la primera Directiva (2003/63/CE, adoptada en España con la Orden SCO/3461/2003) que menciona expresamente al biosimilar, reconociendo que para autorizarlos no basta con los datos que se solicitan para hacer lo propio con un genérico, siendo necesario facilitar información adicional de carácter clínico y no clínico. También se expone que si el medicamento innovador cuenta con varias indicaciones, deberá justificarse la extrapolación de la eficacia y la seguridad desde la probada hasta las demás, siendo necesario en su caso, demostrar su validez para cada una. Un año más tarde, la Directiva 2004/27/CE sella el divorcio entre biosimilar y genérico, aduciendo que *«los medicamentos biológicos similares a un medicamento de referencia generalmente no reúnen todas las condiciones para ser considerados medicamentos genéricos debido principalmente a las características del proceso de fabricación, las materias primas utilizadas, las características moleculares y los modos de acción terapéutica. [...]»*.

La Unión Europea ha publicado varias Guías que incluyen recomendaciones basadas en la evidencia disponible sobre los medicamentos biosimilares:

Guía general sobre medicamentos biosimilares. Incluye la definición de biosimilar y establece los principios básicos que se aplican en su desarrollo. Entre otras cosas, aconseja la identificación de la versión que se administra a cada paciente por cuestiones de farmacovigilancia, pudiendo tratarse de una excepción a la cada vez más recomendada prescripción por principio activo.

Guía sobre medicamentos biosimilares que contienen proteínas recombinantes como principio activo: aspectos de calidad. Se centra en los requisitos del proceso de fabricación y en la comparabilidad de la calidad con el medicamento de referencia a este y otros aspectos.

Guía sobre medicamentos biosimilares que contienen proteínas recombinantes como principio activo: aspectos no clínicos y clínicos. Describe las cuestiones no clínicas (evaluación farmacológica y toxicológica) y clínicas (farmacocinética, farmacodinámica, eficacia, seguridad...) que deben tratarse como parte del proceso de desarrollo y aprobación de un biosimilar.

La EMA concede la autorización a los biosimilares a través del procedimiento centralizado, por el cual ésta, que se tramita por el Comité de Medicamentos de Uso Humano, tendrá validez en todos los países que conforman el Espacio Económico Europeo (los pertenecientes a la Unión Europea más Islandia, Noruega y Liechtenstein). El examen de la documentación presentada se lleva a cabo en un periodo inferior a 210 días. Queda a la decisión de cada nación el precio del medicamento, su financiación por los sistemas sanitarios públicos y el ámbito de aplicación. En la actualidad ya se comercializan una veintena especialidades farmacéuticas biosimilares aprobadas de este modo por la EMA⁸:

Principio activo	Biosimilar	Autorización EMA	Fabricante
Epoetina α	Abseamed	28/VIII/2007	MediceArzneimittelP ütter
	Binocrit	28/VIII/2007	Sandoz
	Epoetina α Hexal	28/VIII/2007	Hexal
Epoetina ζ	Retacrit	18/XII/2007	Hospira
	Silapo	18/XII/2007	STADA
Filgrastim	Accofil	18/IX/2014	Accord Healthcare
	Biograstim	15/IX/2008	CT Arzneimittel
	FilgrastimHexal	6/II/2009	Hexal
	FilgrastimRatiopharm	15/IX/2008*	Ratiopharm
	Grastofil	18/X/2013	Apotex
	Nivestim	8/VI/2010	Hospira
	Ratiograstim	15/IX/2008	Ratiopharm
	Tevagrastim	15/IX/2008	Teva
	Zarzio	6/II/2009	Sandoz
	Bemfola	24/III/2014	FinoxBiotech
	Ovaleap	27/IX/2013	Teva
Infliximab	Inflectra	10/IX/2013	Hospira
	Remsima	10/IX/2013	Celltrion
Insulina glargina	Abasria / Abasaglar	9/IX/2014	Eli Lilly / BoehringerIngelheim
Somatropina	Omnitrope	12/IV/2006	Sandoz
	SomatropinBiopartners	5/VIII/2013	Biopartners
	Valtropin	24/IV/2006 [§]	Biopartners

Tabla 2. Medicamentos biosimilares aprobados por la Agencia Europea del Medicamento.

Actualizado en Enero de 2015. Adaptado de (8). *Autorización retirada el 20/IV/2011 a petición de Ratiopharm. [§]Autorización retirada el 10/V/2012 a petición de Biopartners.

5.3. La *Food and Drug Administration*. El biosimilar descubre América.

La ola del biosimilar ha llegado diez años tarde al lugar donde todo suele ocurrir primero. Tal y como se anunciaba en la sección de noticias de la prestigiosa revista *Nature*⁹ – y en numerosas cabeceras nacionales, especialmente económicas – pocos días tras el comienzo de 2015, la FDA, tras años de debate, se postuló a favor de la comercialización de Zarzio®, la versión de Sandoz (división del genérico de la compañía suiza Novartis) de filgrastim, un factor estimulante de colonias desarrollado en origen por la biotecnológica estadounidense Amgen. El medicamento, que se comercializa en Europa desde 2008, fue presentado en la reunión anual de la *American Society of Haematology* pocos meses antes, con los resultados del estudio PIONEER, en fase III, donde pone de manifiesto una eficacia y seguridad similar a la de la referencia, Neupogen®, con un precio de mercado de 300\$ por dosis según informa la revista *Forbes*¹⁰. Si todo sigue su curso, Zarzio será el primer biosimilar que se comercialice en Estados Unidos, inaugurando un mercado que, según las previsiones de la *Research and Development (RAND) Corporation*, podría ahorrar hasta 44,200 millones de dólares en la próxima década sólo en gasto directo en medicamentos biológicos¹¹. Probablemente le sigan otros como Remsima®, el primer biosimilar de un anticuerpo monoclonal (infiximab); la casa coreana Celltrion también solicitó su aprobación a la FDA a mediados de 2014.

Las primeras normas de peso relativas al biosimilar no aparecen en Estados Unidos hasta la firma del *Patient Protection and Affordable Care Act*, firmado por el presidente Barack Obama en marzo de 2010. Entre otras cosas, en una sección de esta ley (*Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI*) crea un procedimiento abreviado de autorización para aquellos productos que hayan demostrado ser *similares a o intercambiables con* una especialidad de referencia¹². Lo hace al modo del *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* de 1984, que fijó lo propio para genéricos. Entre otras cosas, el *BPCI Act* expone que no podrá aprobarse un biosimilar en Estados Unidos hasta que pasen al menos doce años tras la aprobación del medicamento de referencia y, por supuesto, mientras éste siga protegido por patente⁴. Además el primer biosimilar de una referencia que consiga demostrar ser intercambiable con ésta gozará de un año de exclusividad de mercado como tal, impidiendo la autorización de otros candidatos. También se hace obligatorio para la firma candidata la cesión, en los veinte primeros

días tras cursar la solicitud a la FDA, de la información referida al método de producción a la casa innovadora, con el fin de que ésta pueda comprobar si se ha incurrido en conflictos de patentes de proceso. Este último punto ya ha puesto una nota amarga al previsible estreno de los biosimilares en Norteamérica: tras negarse Sandoz a ceder los datos a Amgen, ésta ya ha emprendido acciones legales contra la multinacional suiza⁹.

Con el fin de dar pasos hacia la aplicabilidad de lo aprobado en marzo, en noviembre de 2010, la FDA se reúne con las partes interesadas¹³ con el fin de establecer una primera ronda de contactos. Las empresas del biológico innovador se muestran reticentes a la medida y apuestan por establecer estándares muy altos para la autorización de los candidatos a biosimilar. A ellas se opone, en cierta medida, la industria del biosimilar, que pide evitar un grado de complejidad excesivo en los estudios que se necesiten. A la vez numerosas asociaciones de pacientes y profesionales abogan por dar prioridad a cuestiones de eficacia y seguridad, algo que comparten las dos partes antes citadas.

En la actualidad, la legislación norteamericana sigue en proceso de construcción, siendo previsible que, alcanzándose un equilibrio de fuerzas, la normativa sea flexible y orientada a cada caso, mirándose en el espejo de la desarrollada por la EMA. Por lo pronto, la FDA ha lanzado recientemente el llamado *Purple Book*^{12,14}, un listado de todos los productos biológicos aprobados por la FDA, en el que se indicará, al lado de cada referencia, si se trata de un biosimilar y, en su caso, si es intercambiable por la especialidad original. Está dividido en dos partes, una para los biológicos estudiados por el *Center for Drug Evaluation and Research*(CDER), y otra para los que pasan por el *Center for Biologics Evaluation and Research*(CBER, más orientada a este campo). Sigue la estela del *Orange Book*, ampliamente utilizado por los médicos del país en materia de intercambio entre especialidades genéricas. En este caso, la FDA pretendería graduar la semejanza entre biosimilar y especialidad de referencia en cuatro peldaños: no similar, similar, altamente similar, y *similar en huella dactilar*.

Hasta el momento, y como se ha mencionado, el libro permanece vacío de biosimilares, algo que puede cambiar próximamente con la más que probable comercialización del filgrastim de Sandoz. Es importante y paradójico mencionar, que algunos de los medicamentos aprobados como biosimilares por la EMA y que figuran en la Tabla 1 llevan ya tiempo comercializados en Estados Unidos, siendo un ejemplo de ello la

somatropina. En este país no han sido considerados como biosimilares, y han seguido los cauces legales propios de un medicamento genérico. Una cuestión de tamaño (molecular) y criterio que hace que la afirmación de que Zarzio será el primer biosimilar en llegar a Estados Unidos sea cierta... por lo menos bajo su normativa.

5.4. Los palos en la rueda de los biosimilares.

A lo largo de este capítulo se ha explicado que una de las principales diferencias existentes entre genéricos y biosimilares es la igualdad o semejanza del principio activo que constituye cada elemento de comparación. Este es el origen de un debate muy particular, el que se pregunta hasta qué punto el parecido entre copia y referencia es suficiente como para permitir llamar biosimilar al primero, e incluso intercambiar las especialidades. Un debate real, a veces pretencioso, que necesita ser abordado desde un punto de vista científico y sobre el que se reclama una legislación nítida y sin ambigüedades.

La imposibilidad de lograr una molécula exactamente igual a la original es sólo una de las desventajas de los principios activos biológicos. Mientras que las moléculas pequeñas sólo pueden despertar al sistema inmune si se combinan como haptenos con moléculas de mayor envergadura, los medicamentos biológicos, como proteínas que son, se hacen visibles *per se* a la inmunidad⁴. De este modo, la más mínima diferencia entre biosimilar y original puede determinar dos perfiles de inmunogenicidad radicalmente diferentes, que pueden oscilar entre la total ausencia de respuesta hasta la aparición de serias reacciones anafilácticas.

Estas dudas sobre la seguridad de nuevos medicamentos biológicos se fundamentan no solo en la evidencia científica más básica sobre el sistema inmune, sino también en hechos como el repunte en la incidencia de aplasia pura de la serie roja por el uso de Eprex®, versión original de la epoetina α y que posteriormente serviría como referencia para sus primeros biosimilares en Europa⁴. A finales de los noventa se decide sustituir uno de sus excipientes, la albúmina humana, por polisorbato 80, en respuesta a una creciente preocupación por el pico de incidencia del llamado *mal de las vacas locas*, causado por el prión de Creutzfeldt-Jakob. Con la nueva formulación, el número de casos de aplasia se dispara, si bien aún hoy no queda claro si se debió a una desestabilización del principio activo con el nuevo excipiente, a fallos en el almacenaje o a una simple

interacción negativa entre el polisorbato 80 y algún componente de goma del dispositivo de administración. Sea como fuere, y tras llevar a cabo algunos cambios (como un mayor control de las condiciones de almacenamiento o la sustitución de las partes de goma por piezas de teflón) las aguas volvieron a su cauce y el medicamento sigue a la venta en nuestros días. Hay que tener en cuenta que en este caso no se trata de un biosimilar, sino de un producto original, y que estudios posteriores llevados a cabo por la EMA⁴ sobre todas las eritropoyetinas comercializadas han demostrado que no existe una mayor incidencia de efectos adversos con su uso tras la introducción de las especies biosimilares. Por tanto, partamos de la idea de que la cuestión de la inmunogenicidad ha de ser tenida en cuenta para cualquier biológico (incluidos los de marca original), no solo para los biosimilares.

A pesar de lo comentado, la inmunogenicidad es sumada a otras cuestiones de seguridad y eficacia que se suponen dirimidas en el momento de la aprobación de un biosimilar, uno de los argumentos que esgrimen quienes se posicionan en contra de la intercambiabilidad entre biosimilares y biológicos de marca original. Si nos atenemos a la legislación existente para genéricos (entre ellas la española¹⁵), la intercambiabilidad entre dos especialidades implicaría que el farmacéutico pudiera dispensar una u otra en función de una serie de condiciones e independientemente de cuál de ellas haya sido prescrita. De este modo, si una prescripción se realiza por principio activo, el farmacéutico dispensará la presentación de menor precio de su agrupación homogénea, la que contiene las presentaciones intercambiables de los medicamentos financiados con el mismo principio activo, dosis, forma farmacéutica y vía de administración².

Esta normativa es hoy solamente aplicada a los genéricos. En origen, la EMA deja un gran vacío legal a este respecto. Según Thomas Lönngren, director ejecutivo de esta entidad entre 2001 y 2010, no sería posible garantizar que los biosimilares sean intercambiables, y por ello se deja a cada nación legislar al respecto¹⁶. España decidió en contra de esta medida, apareciendo cualquier medicamento biológico como excepción a la normativa en la Orden SCO/2874/2007¹⁵ junto a los medicamentos de estrecho margen terapéutico por cualquier otra vía que no sea intravenosa, los medicamentos de especial control médico (ECM) y los inhalatorios con acción en el aparato respiratorio. Por rizar el rizo, es importante comentar que la norma es clara en

relación a la actividad del farmacéutico en oficinas de farmacia, pero no alude a la propia del farmacéutico clínico en el ámbito hospitalario. En 2008, la Directora de la AEMPS remite una carta a Farmaindustria en la que, a modo de opinión personal, se muestra a favor de la extrapolación de esta normativa a la Farmacia Hospitalaria, algo bien recibido por la patronal, quien lo utiliza para posicionarse en contra del intercambio¹⁷. Tras el revuelo generado, la Directora General de Farmacia remite otra misiva, en este caso a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), en oposición a la anterior. Juegos de cartas aparte, en la actualidad en España el biosimilar tiene difícil el intercambio: mientras que en las oficinas de farmacia no es posible realizarlo, en los hospitales debe ser la Comisión de Farmacia y Terapéutica (y no el farmacéutico en solitario) la que, en base a la evidencia existente, decida a favor o en contra de la sustitución de una especialidad por otra biosimilar (o viceversa).

Sin embargo, como manifiestan algunos autores¹⁸, cabe preguntarse por qué si los biosimilares son tan parecidos a su referencia como para otorgarles la misma denominación e incluso incurrir en delitos contra la propiedad intelectual, no se los considera como tal a la hora de valorar la opción del intercambio. La respuesta a esta pregunta podría estar, una vez más, en la defensa de los intereses de las firmas innovadoras en el campo del biológico, que estarían buscando generar influencia en materia regulatoria para minar la penetración en el mercado de estas especialidades. La industria del medicamento biológico y biotecnológico fue la primera en oponerse a los términos *biogénico* y *copia biológica*, sugerentes de equivalencia, en favor del actualmente utilizado, *biosimilar*, que más bien insinúa un parecido mayor o menor.

Mientras las reglas del juego siguen dictándose con el partido ya empezado, son muchas – y contradictorias – las voces que tienen algo que decir sobre los biosimilares y su intercambiabilidad. Algunas corrientes de opinión, sin dejar de considerar adecuado un nivel de exigencia elevado para demostrar el carácter biosimilar, creen que se está generando un clima de inseguridad alrededor de estos medicamentos que favorece los intereses de las titulares de los fármacos de referencia. Dicha inseguridad se basa en las dudas vertidas sobre la idoneidad de los procesos de fabricación y purificación y sobre el grado de similitud, si bien pueden considerarse resueltas en el momento en que la EMA resuelve la autorización a favor del biosimilar. En relación a la inmunogenicidad, se

alude muchas veces a la posibilidad de que, respecto al original, el biosimilar pueda producir este problema, pero se trata de un argumento que cae por su propio peso ya que, a priori, la probabilidad de reacción es la misma con cualquier proteína de nueva síntesis y aún no probada en el ser humano, sea o no innovadora.

En el lado opuesto se encuentran las voces más críticas con el biosimilar, que, casualidad o no, son las que más intereses económicos tienen al respecto. En el marco del XI Seminario sobre Industria Farmacéutica y Medios de Comunicación, celebrado en Pontevedra a finales de 2014, el Director General de Farmaindustria reconoce que los biosimilares supondrán un ahorro para el sistema sanitario, pero «*no son ni iguales ni intercambiables*»¹⁹. En la misma línea se expresó el director del Departamento Técnico de la patronal de la industria farmacéutica española, quien afirmó que «*son otros medicamentos, se parecen mucho pero son distintos, mal llamados biosimilares*». Farmaindustria cree necesario que el médico considere estos aspectos a la hora de prescribir medicamentos biológicos y no se centren sólo en aspectos *economicistas*, e invita a las administraciones a tener en cuenta estas diferencias al establecer sus procedimientos de compra ya que, según consideran, pueden darse limitaciones en el acceso de los pacientes a la innovación, e incluso producirse pérdidas de eficacia y riesgos sanitarios. Reconocen, eso sí, que el biosimilar alcanzará una cuota de mercado determinada y terminarán moviendo a las compañías innovadoras a bajar el precio de sus productos.

En la misma línea, pero quizás con mayor moderación e imparcialidad, se manifiesta la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO), que en su web se define como una agrupación de empresas, asociaciones, universidades y centros nacionales cuya actividad está relacionada con la biotecnología. En las conclusiones de su *Documento de Posicionamiento de Biosimilares*¹⁶ remarcan que, por sus diferencias, la sustitución de un innovador por un biosimilar «*puede tener imprevisibles consecuencias clínicas*», por lo que sería necesaria evaluar ampliamente la seguridad de cada uno de ellos tanto con los datos clínicos obtenidos en su desarrollo como con un adecuado sistema de farmacovigilancia. Apuestan por que la EMA mantenga los altos estándares de calidad, eficacia y seguridad que tiene fijados en la actualidad, y que siga permitiendo la extrapolación de indicaciones sólo en los casos donde se cumplan y sean demostrados

todos los requerimientos científicos. Sí que aluden a la cuestión de la inmunogenicidad, e inciden en que sería útil la existencia de denominaciones propias para cada biosimilar para facilitar la farmacovigilancia. Respecto al tema de la sustitución automática, se muestran en contra a la luz de que *«no hay una base científica sólida que avale un seguro intercambio entre los productos biológicos con el mismo principio activo»*.

Lo curioso de este debate es que todas las precauciones a tomar con los medicamentos biológicos sólo se centran en el peligro de inmunogenicidad y reacciones adversas derivados de la intercambiabilidad entre el biosimilar y su referencia, y que pasa inadvertido el hecho de que, desde hace ya muchos años, esto mismo se ha hecho reiteradamente entre diferentes biológicos *de autor* durante la práctica clínica diaria. Ejemplo de ello es el cambio de filgrastim a pegfilgrastim (versión pegilada del anterior, con una vida media muy superior) para el tratamiento y profilaxis de la neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia, o también el caso de los pacientes con enfermedades reumatológicas, que viran continuamente entre biológicos. Evidentemente, nada hay que dudar sobre la seguridad de estos medicamentos, que han pasado el filtro de control de ensayos clínicos regulados; entonces, ¿por qué sí se duda de la seguridad de los biosimilares si estos también han pasado dicho control regulatorio?

Y tras plantear el debate y dejarlo tal y como está en la actualidad (abierto), es digno de mención que, en EEUU, la FDA sí que ha dado una definición de intercambiable, y los resultados de su aplicación serán recogidos por el mencionado *Purple Book*. Según la administración americana, un producto biológico podrá intercambiarse con uno de referencia si ha sido aprobado como biosimilar y se espera el mismo resultado clínico en *todos* los pacientes. Si esta última condición no se cumple el cambio estará supeditado a validación por el prescriptor y no se dejará a la decisión exclusiva del farmacéutico.

Conclusiones.

1. El todavía novedoso concepto de biosimilar puede suponer, al igual que lo hicieron los genéricos, una revolución en el mercado del medicamento; al generar competencia, provocarán la reducción del precio de acceso a la innovación, lo que sería bien recibido por los pacientes, representados en nuestro país por los sistemas sanitarios que la costean.
2. Las innegables diferencias entre lo pequeño y lo grande, entre los genéricos y los biosimilares, son reales, existen. Al no tratarse de un clon exacto de la molécula original, a la mínima diferencia los biosimilares deben quedar sujetos a las dudas sobre la analogía en su eficacia y seguridad respecto a sus originales. Por ello, las agencias del medicamento han planteado (o están planteando en estos momentos, como ocurre con la FDA) unos requerimientos a la altura de las circunstancias para sacar al mercado un biosimilar, siendo necesario corroborar tanto seguridad y eficacia mediante ensayos clínicos.
3. Mientras que la intercambiabilidad entre genéricos está más que clara existe una gran controversia entre los biosimilares, no estando permitida o regulado en muchas legislaciones de nuestro entorno. Sin embargo en Estados Unidos esta intercambiabilidad puede llegar a ser una realidad.

Bibliografía:

- 1 World Health Organization. Programmes – Trade, foreign policy, diplomacy and health. GenericDrugs. (Consultado el 16 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/>
- 2 Asociación Española de fabricantes de sustancias y Especialidades farmacéuticas Genéricas (AESEG). Medicamentos genéricos – Definiciones. (Consultado el 16 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.aeseg.es/es/definiciones-medicamentos-genericos>
- 3 Obach Vidal, R; PeraireGuitart, MC. Ensayos de bioequivalencia. En: DomenechBerrozpe, J; Martínez Lanao, J; Plá Delfina, JM. Biofarmacia y Farmacocinética Volumen II: Biofarmacia. Madrid, Ed. Síntesis. 1999; 57-76.
- 4 Lucio, SD; Stevenson, JG; Hoffman, JM. Biosimilars: implications for health-system pharmacists. Am J HealthSystPharm. 2013; 70(22): 2004-17.
- 5 De Mora, F. Medicamento biosimilar. ¿Qué es y qué no es? En: Libro Blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible. Madrid, Ed. Fundación Gaspar Casal. 2014; 37-60.
- 6 Ju, C. Assessing biosimilarity and interchangeability of biosimilar products under the Biologics Price Competition and Innovation Act. En: Sitio web de Generics and BiosimilarsInitiative (GABI). (Consultado el 21 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://gabi-journal.net/assessing-biosimilarity-and-interchangeability-of-biosimilar-products-under-the-biologics-price-competition-and-innovation-act.html?print>
- 7 Ruíz, S. Normativa legal europea sobre medicamentos biosimilares. En: Libro Blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible. Madrid, Ed. Fundación Gaspar Casal. 2014; 61-80.
- 8 Biosimilars approved in Europe. En: Sitio web de Generics and Biosimilars Initiative (GABI). (Consultado el 21 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>
- 9 Ledford, H. First biosimilar drug set to enter US market. *Nature*. 2015; 517:253-4.
- 10 Schattner, E. Why the FDA panel's nod to Sandoz's filgrastim (Zarzio) is good news for patients. En: Forbes. (Consultado el 19 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.forbes.com/sites/elaineschattner/2014/06/13/the-fault-in-our-stars-a-movie-about-young-cancer-patients-does-well/>
- 11 Mulcahy, AW; Predmore, Z y Matcke, S. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States. En: Sitio web de la RAND Corporation. (Consultado el 19 de Febrero de 2015). Disponible en: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND_PE127.pdf
- 12 Food and Drug Administration. Biosimilars. (Consultado el 19 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>
- 13 Colbert, RA; Cronstein, BN. Biosimilars: the debate continues. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(10):2848-50.
- 14 Gaffney, A. In mayor move on biosimilar interchangeability, FDA establishes new 'Purple Book'. En: Sitio web de RegulatoryAffairsProfessionalSociety. (Consultado

- el 21 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2014/09/09/20246/In-Major-Move-on-Biosimilar-Interchangeability-FDA-Establishes-New-Purple-Book/#>
- 15 España. 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. Boletín Oficial del Estado, 5 de Octubre de 2007, núm. 239, pp. 40495-6. (Consultado el 16 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>
- 16 Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO). Documento de posicionamiento de biosimilares. (Consultado el 23 de Febrero de 2015). Disponible en: http://www.asebio.com/es/documents/DOCUMENTOPOSICIONAMIENTODEBIOSIMILARESASEBIO_vf.pdf
- 17 Dorantes Calderón, B. Controversia sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico. FarmHosp. 2009; 33(4): 181-2.
- 18 Editorial: Building a wall against biosimilars. Nat. Biotech. 2013; 31(4):264. (Consultado el 23 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2550>
- 19 Europa Press. Farmaindustria alerta de los riesgos de intercambiar medicamentos biosimilares ya que “no son idénticos”. En: Infosalus. (Consultado el 23 de Febrero de 2015). Disponible en: <http://www.infosalus.com/actualidad/noticia-farmaindustria-alerta-riesgos-intercambiar-medicamentos-biosimilares-ya-no-son-identicos-20141128185125.html>

Capítulo 6:

6. ¿Cómo fomentar la innovación?: estrategias, inversión I+D, colaboración público-privada. La compra innovadora.

En momentos como el actual de crisis económica y escasez de recursos las prioridades en cuanto a inversión en innovación parecen languidecer frente a la necesidad imperante de la reestructuración presupuestaria. Sin embargo también es verdad que la tesitura actual puede tomarse como una oportunidad de cambio en la manera de gestionar los presupuestos e incluso revolucionar la manera en la que las administraciones realizan la compra pública de bienes o servicios.

Como compra innovadora podemos entender como aquella dedicada a la adquisición de bienes y servicios novedosos que se van a introducir por vez primera en el mercado. Tanto la creación como la adquisición de innovación puede acarrear un riesgo tanto para el proveedor (el cual invierte recursos esperando el éxito de dicha innovación) como para el comprador de dicha innovación (invierte también recursos con la premisa de obtener mejores resultados que con otros productos convencionales)

Así pues se puede llegar a la conclusión que para fomentar la creación de innovación debe haber una buena simbiosis en la gestión de riesgos entre ambos actores que consiga la modernización de servicios y bienes en beneficio de toda la sociedad.

En el año 2007 la Comisión Europea publicó la “Guía sobre cómo tratar con soluciones innovadoras en materia de contratación pública”. Este documento recoge una serie de buenas prácticas a tener en cuenta a la hora de realizar Compra Pública Innovadora, como son:

- Ser un cliente inteligente, informando lo antes posible de sus necesidades y empleando un equipo de contratación bien entrenado y con habilidades en gestión de compra pública y contratos.
- Consultar con el mercado antes de realizar la licitación, efectuando si acaso consultas previas que en modo alguno alteren la concurrencia posterior.
- Involucrar desde el principio a todos los agentes interesados, asegurando su participación a lo largo de todo el proceso.

- Permitir la creatividad del mercado, especificando las necesidades que desea cubrir aceptando alternativas.
- Buscar la solución de mayor valor en conjunto y no sólo la más barata, considerando otros aspectos como la fiabilidad o los costes de mantenimiento a lo largo de la vida útil del producto.
- Emplear en el proceso los medios electrónicos, pues ofrecen grandes ventajas como la accesibilidad a información uniforme y de calidad o la reducción de costes frente a la transmisión física de datos (soporte papel), entre otras.
- Decidir cómo gestionar los riesgos, identificándolos, evaluando su impacto y nombrando a los responsables de su gestión. Este punto es importante, pues habrá que considerar los riesgos, desde obtener una solución por debajo de las expectativas o, incluso, no obtención de solución. Es imprescindible introducir el análisis del riesgo en la negociación, para que todas las partes puedan tener claro cómo se va a actuar a continuación y, así, garantizar el retorno de la inversión.
- Usar acuerdos contractuales para incentivar la innovación a través de los derechos de propiedad intelectual. No sólo se debe garantizar la inversión pública; si no se protegiera el beneficio del desarrollador, si únicamente tuviera riesgos, no estaría en absoluto motivado a participar en la Compra Pública Innovadora.
- Desarrollar un plan de implementación con infraestructura y recursos. Dicho plan deberá igualmente efectuar el seguimiento y la evaluación de los contratos.
- Evaluar también las políticas diseñadas y las medidas tomadas para llevarlas a cabo, haciendo partícipes de la evaluación a todos los agentes participantes, tanto públicos como privados.

Posteriormente se desarrolló una guía española⁽¹⁾ sobre compra innovadora e incluso este tipo de compra aparece como excepción excluida del Real Decreto Legislativo 3/2011 de 14 de noviembre, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Contratos del Sector Público.

6.1. Tipos de compra innovadora:

6.1.1. Compra Pública Pre-comercial

Contratación de servicios de I+D de modo colaborativo entre la administración y múltiples empresas del sector privado, con el fin de satisfacer una demanda pública. En sucesivas fases eliminatorias según eficacia y eficiencia, se definirá la mejor solución a dicha demanda (solución que hasta el momento no se encuentra en el mercado).

Mediante el diálogo entre las empresas candidatas y la administración se irán negociando los distintos aspectos del contrato así como los objetivos finales y de cada etapa del proyecto. A lo largo del tiempo los aspirantes irán recibiendo contraprestaciones en función a los resultados obtenidos. También en caso de haber incumplimiento de dichos objetivos se pueden plantear y negociar sanciones al respecto. De este modo en cada etapa se consigue reducir el riesgo de la administración ante el plausible fracaso del proyecto. Como queda claro este tipo de contratación se basa en el reparto de riesgos y beneficios, la administración no posee la exclusiva de explotación en cuanto a los resultados de la investigación, sino que se comparte con las empresas (**Figura 1**).

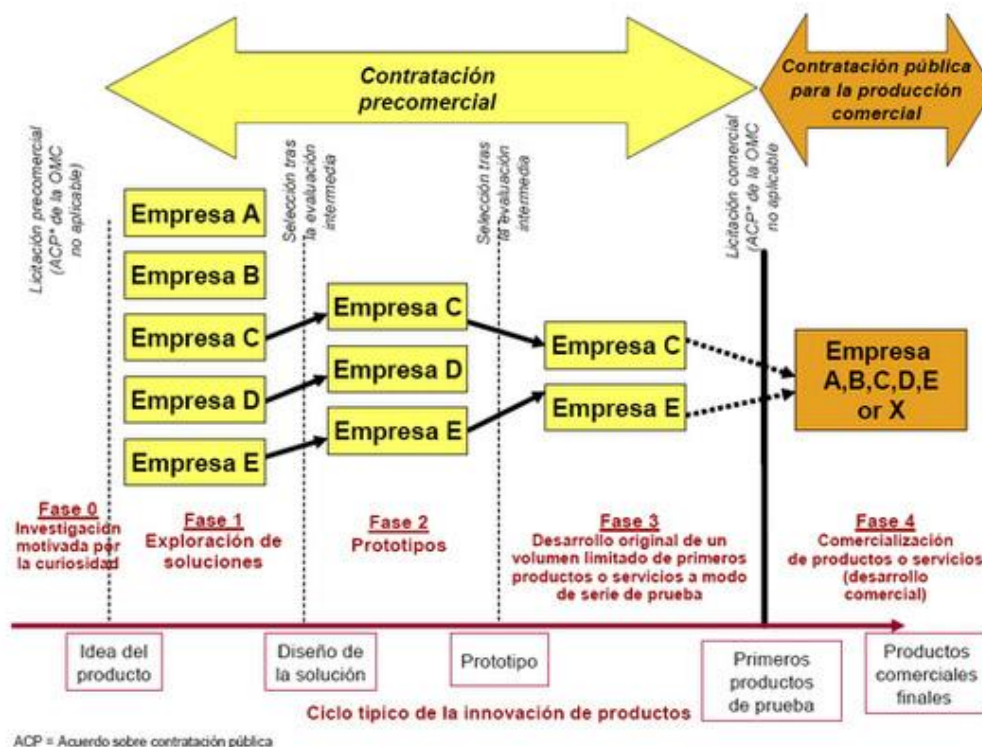


Figura 1. Esquemas de compra innovadora⁽²⁾

6.1.2. Compra Pública de Tecnología Innovadora (CPTI)

Consiste en la compra de un bien o servicio que, por emplear nueva tecnología o una mejora sustancial de la existente (dicha tecnología deberá desarrollarse dentro de un plazo de tiempo relativamente corto), que cumpla con los requisitos de demanda desde el sector público. Se podrá realizar por dos procedimientos diferentes:

- **Procedimiento ordinario**, ya sea éste abierto, restringido o negociado.
- **Diálogo Competitivo**, contratos de colaboración público-privada para satisfacer las necesidades públicas que no pueden ser atendidas por las otras modalidades de contratación tipificadas, pues se trata del procedimiento por el cual el ente público dirige un intercambio de opiniones con los candidatos seleccionados, previa solicitud de los mismos a participar.

6.1.3. Gestión de propuestas no solicitadas

Aparte de los casos anteriores, puede considerarse la gestión de todas las sugerencias e ideas que, surgidas a partir de la detección de necesidades potenciales en la Administración Pública por parte de empresas privadas, permitan una mejora en la prestación de los servicios públicos.

6.2. Compra innovadora en el campo la salud y el medicamento:

Aunque la trayectoria de la compra innovadora en el ámbito del medicamento es más bien escasa si existen algunas posibles áreas de colaboraciones como es el caso de las de la búsqueda de biomarcadores que puedan beneficiarse tanto de la realización de nuevos test diagnósticos como del tratamiento con un fármaco experimental.

Como ejemplo de ello el proyecto SUMMA, llevado a cabo por la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO), con el apoyo del Ministerio de Industria, Energía y Turismo a través del programa “Agrupaciones Empresariales Innovadoras” y con el patrocinio de Merck, en colaboración con la Red de Entidades Gestoras de Investigación Clínica Hospitalaria y Biosanitaria (REGIC) y con la Plataforma de Mercados

Los objetivos de dicho trabajo fueron:

- Conocer mejor la percepción de los expertos clínicos y los gestores sanitarios sobre estos avances y su implantación en el sistema nacional de salud.
- Identificar posibles áreas de desarrollo de nuevas categorías de producto que respondan a necesidades no cubiertas en dos áreas –oncología y hematología– pioneras en el uso de estas tecnologías.
- Testar el interés de múltiples tecnologías que se han desarrollado o están en proceso de desarrollo en España.

Para ello se realizó una encuesta, (en la que han participado 64 líderes de opinión en oncología y 19 gerentes de 46 hospitales españoles), para determinar la percepción de los mismos respecto a la madurez y grado de penetración de estas tecnologías, impacto en eficacia y costes. También se ha tratado de valorar el conocimiento e interés de los encuestados respecto al posible uso, para promover estas tecnologías, de instrumentos novedosos de fomento de la innovación desde la demanda pública (compra pública innovadora) que es una de las líneas de actuación prioritaria para la Unión Europea (Horizon 2020), Gobierno de España y administraciones autonómicas en sus políticas de I+D+i.

En los resultados de dicho estudio se constató el desconocimiento acerca de estos nuevos procedimientos de compra innovadora (más del 80% de los casos) así como el interés sobre algunas tecnologías ya desarrolladas en el área de la hematología y oncología.

Desde ASEBIO se está trabajando para intentar llevar a cabo proyectos de compra innovadora asociados con varias comunidades autónomas. También desde la administración central recientemente el director del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria ha apostado por el inicio de este tipo de contratos a partir del año 2015 con el objetivo de compartir conocimientos entre la administración pública y la industria farmacéutica⁽³⁾

A nivel de las comunidades autónomas también existen experiencias relacionadas con el impulso a la innovación a través de las compras innovadoras.

En Galicia los proyectos de Hospital 2050 e innova saúde⁽⁴⁾ cuyo propósito es modernizar la administración sanitaria cuentan con apoyo de la unión europea en forma de financiación a través de los fondos FEDER.

Los objetivos fundamentales Hospital 2050 son:

- Reducir el tiempo de estancia del paciente en el recinto. Para ello debe recibir todos los servicios que precisa en la misma instancia y de manera secuencial ininterrumpida, priorizando todos los actos que forman parte del proceso del paciente una vez que este comienza.
- Trasladar los procesos de hospitalización a otros escenarios como pueden ser el domicilio del paciente u otras unidades de atención ambulatoria. El Hospital debe convertirse cada vez más, en un ámbito donde se presten servicios especializados de diagnóstico y tratamiento y menos de estancia. De esta forma también mejora la calidad de vida del paciente, el centro del sistema.

Para ello cuenta con el desarrollo de los siguientes sub-objetivos.

- Creación de un sistema de gestión inteligente de las urgencias hospitalarias
- Fomentar la mejora en la trazabilidad integral de los pacientes y recursos
- Robotización hospitalaria
- Hospital auto- sostenible
- Desarrollo de la habitación inteligente
- Hospitalización innovadora y digitalización segura
- Preservación de la información clínica

A su vez el proyecto innova saúde tiene como objetivo desarrollar soluciones innovadoras en el campo de la asistencia al paciente. Entre sus sub-objetivos se encuentran:

- Atención Diagnóstico-Terapéutico Móvil
- Hospital en casa
- Hogar digital asistencial
- Sistema inteligente de alertas multinivel
- Sistemas de diagnóstico asistido.
- Espacio-Innovación en servicios asistenciales
- Central de imagen médica
- Tele asistencia multi-especialidad
- Paciente experto 2.0
- Central de simulación médica avanzada
- Profesional 3.0
- Historia clínica digital.

Otro ejemplo a nombrar es el caso del Centro de Innovación y Desarrollo Biotecnológico de Vacunas de Andalucía, que mediante el desarrollo de la compra innovadora en colaboración con compañías biotecnológicas del sector pretende dotar a España de capacidad de abastecimiento de vacunas contra la gripe estacional o pandémica.

Otro ejemplo es el del programa vasco de atención al paciente crónico (kronikbasque)⁽⁵⁾. Dicho programa fue promovido por la administración sanitaria vasca con el objetivo de favorecer la implantación de las estrategias frente a la cronicidad en el país vasco y las redes sanitarias y lograr producción científica competitiva y de calidad en el campo de la cronicidad.

Uno de los proyectos desarrollados a través de la colaboración público-privada y fomento de la compra innovadora fue el llamado TEK1 (proyecto de telemonitorización de pacientes crónicos basado en la tecnología Kinect de Microsoft) en el que participaron Osakidetza, Accenture y Microsoft.

TEK1 pretende mejorar la calidad de vida de los pacientes crónicos proporcionándoles una herramienta para controlar su condición clínica. Para ello se fomentaba por un lado la reducción de las agudizaciones y recaídas anticipándose a ellas al proveer de información clínica en tiempo real y por el otro se potenciaba la sensación de

seguimiento continuo que el paciente percibe al poder comunicarse cuando lo necesite con los profesionales sanitarios.

Además también se posibilitaba la realización de ejercicios guiados de rehabilitación, gracias a las capacidades de detección de movimientos en tres dimensiones de Kinect (controlador capaz de detectar el movimiento e interactuar con el usuario).

Esta plataforma sirve de comunicación sanitario – paciente, en la que el este recibe mensajes de los profesionales, que pueden contener vídeos o imágenes formativas. Se puede enviar mensajes de voz al equipo médico e incluso realizar videoconferencias. Las posibles utilidades de dicho programa son:

- Consultar las alertas clínicas autogeneradas a partir de la información recibida y evaluar la necesidad de intervenir para detener posibles procesos agudos.
- Establecer umbrales clínicos personalizados por paciente, para la generación de las alertas en función de la situación particular de cada paciente
- Compartir / discutir con otros profesionales acerca de ciertos síntomas, tratamientos, etc.
- Comprobar el seguimiento del tratamiento por parte de los pacientes, tanto en la administración de la medicación como en la correcta realización o no de los ejercicios.
- Realizar planes de tratamiento: ejercicios programados y recomendados, recordatorio de medicación, recomendaciones de estilo de vida, etc.
- Educación sanitaria: enfermedades, estilo de vida,... etc

La experiencia comenzó de modo experimental en el año 2012 con paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) siendo seleccionados 50 pacientes que habían tenido 2 ingresos en el año anterior o 3 ingresos en los dos años anteriores. La variable objetivo a mejorar fue mejorar la calidad de vida de estos pacientes y reducir los reingresos hospitalarios de los mismos. Con la implantación de este programa se consiguió disminuir el coste por hospitalización de los pacientes involucrados en TEKI en más de 4000 € por paciente lo que ha supuesto un ahorro total de más de 128.000 € en el periodo de estudio lo que extrapolado a un año serían más de 300.000 €.

Conclusiones:

1. La inversión en innovación ha de presentarse como la solución en tiempos de crisis entendiéndola como motor del desarrollo económico que consiga mayores cotas de bienestar social.
2. La colaboración público privada mediante la herramienta de la compra innovadora puede servir para fomentar la innovación de un modo provechoso para ambas partes, en el que los riesgos y conocimientos sean compartidos.
3. El secreto del éxito de dicha colaboración está en la negociación adecuada y el establecer equilibrios así como un espíritu colaborativo para el bien de ambas parte.
4. Este tipo de compra revoluciona el concepto clásico de compra pública al diseñar con anterioridad el producto o estrategia necesaria para satisfacer una determinada demanda.
5. En nuestro país ya existen experiencias de este tipo de compra, destacando dentro del campo de la salud las del programa de la cronicidad en el País Vasco o de la gestión sanitaria eficiente en el Servicio Gallego de Salud.

Bibliografía:

1. Guía sobre compra innovadora. Ministerio de ciencia e innovación. 2011.
Disponible en:
http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Innovacion/FICHEROS/Políticas_Fomento_Innv./Guia.CPI.pdf
2. Figura tomada de compra innovadora Cantabria. Disponible en
<http://cpicantabria.com/>. Fecha de consulta: 01/04/2015
3. La compra innovadora en 2015. Redaccion Medica 2014. Disponible en:
<http://www.redaccionmedica.com/noticia/la-compra-publica-innovadora-en-2015-2775>. Fecha de consulta: 01/04/2015
4. Proyecto Innosaude y Hospital 2050. Servicio Gallego de Salud (SERGAS).Disponible en:
http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=60433. Fecha de consulta: 15/03/2015.
- 5 .Asociación Centro de Excelencia Internacional en Investigación sobre Cronicidad-Kronikgune. Proyecto atención sanitaria al paciente crónico.
Disponible en: <http://kronikgune.org/>. Fecha de consulta: 03/03/2015

