CONSIDERACIONES SOBRE LA INNOVACIÓN INCREMENTAL EN MEDICAMENTOS

Discurso pronunciado por el Dr. Emili Esteve Sala para ingreso como Académico correspondiente en la Real Academia Nacional de Farmacia

Madrid, 23 de febrero de 2021

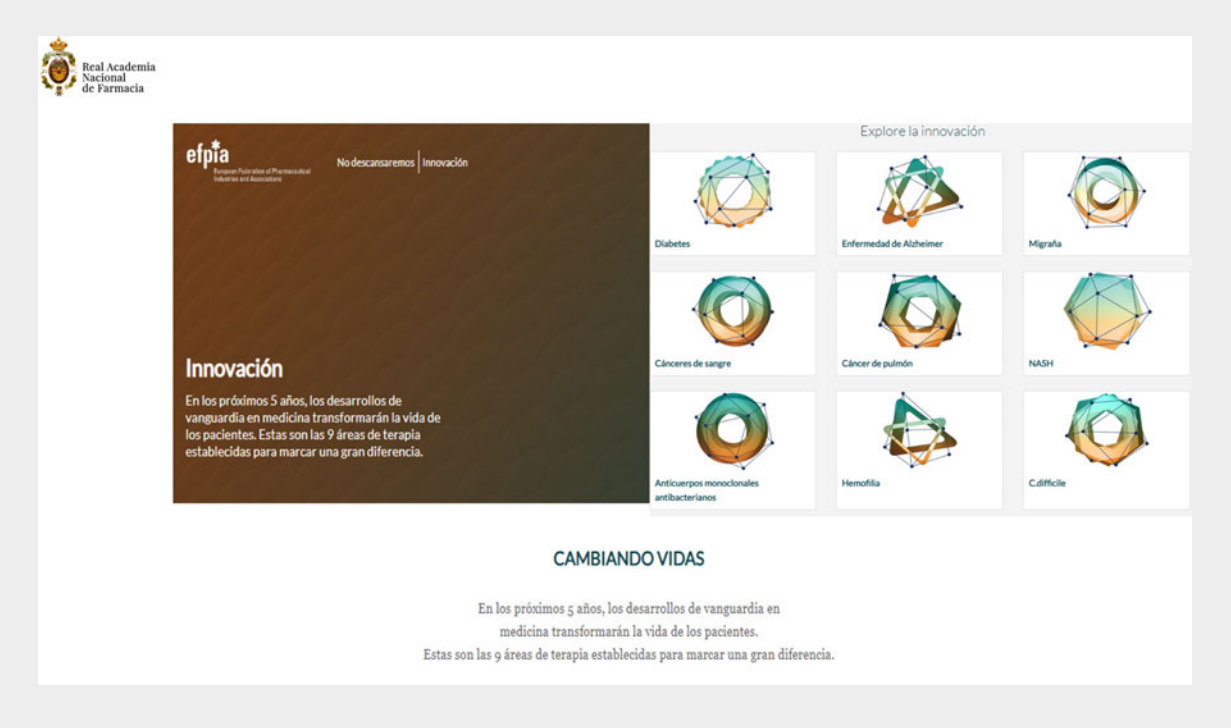
Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia
Excelentísimas señoras y señores académicos
Ilustrísimas señoras y señores académicos correspondientes
Señoras y señores.

Mis primeras palabras son para agradecer a los miembros de la Real Academia Nacional de Farmacia mi elección como académico correspondiente de esta insigne institución.

En particular, a la Doctora Rosa Basante, por haberme ofrecido siempre excelentes consejos basados en su experiencia y buen hacer, al Doctor Ángel María Villar del Fresno que estuvo, hace ya algunos años, en mi tribunal de oposición al Cuerpo de Farmacéuticos de la Sanidad Nacional y con el que me he reencontrado gratamente en esta Academia, y por supuesto, al Doctor Antonio Doadrio, que impulsó mi candidatura, me ha presentado con mucha más brillantez de la que merezco y con el que he mantenido, desde el primer momento, un absoluto entendimiento, haciendo posible la lectura de este discurso.

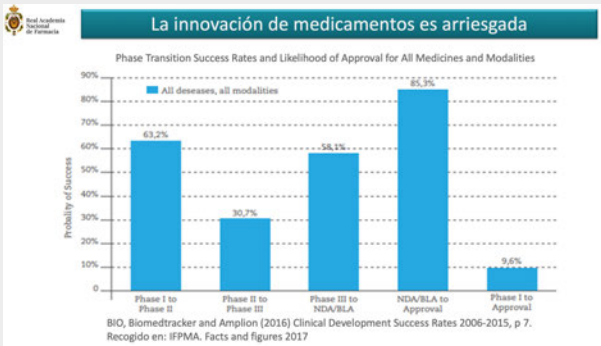
En la vida se suceden hitos profesionales de diversa naturaleza y a veces es difícil encuadrarlos. En mi caso, la incorporación como académico correspondiente de esta Real Academia supone alcanzar un largo anhelo, en el que se mezclan tanto componentes de satisfacción personal como deseos de implicación responsable en todo lo que, modestamente, pueda aportar para beneficio de esta Institución. Me considero un ferviente defensor de las Academias, instituciones que nos recuerdan constantemente el camino que nuestros predecesores siguieron en el pasado, dan voz a las personas que intervienen en el presente y, si tenemos el adecuado empeño, ponen a nuestra disposición los fundamentos para seguir afrontando el futuro. Y todo ello en un marco que es lugar de ciencia, cultura, arte, humanismo y tantas otras disciplinas que conforman nuestro patrimonio y que hoy nos acoge, virtualmente, por evidentes razones de prudencia y de salud pública.

El tema que he escogido, la innovación incremental en medicamentos, creo que permite hacer un repaso a una materia que siempre está presente en esta Academia, la innovación en general y la referida a los medicamentos en particular. Tiene, además, un notable interés para determinados laboratorios farmacéuticos, que ven en la innovación incremental una manera más de dar continuidad a la empresa mediante el desarrollo de nuevos medicamentos, en beneficio de los pacientes y del sistema sanitario.



Con carácter general, la innovación terapéutica alcanzada con el descubrimiento de medicamentos en los últimos años ha supuesto un incremento significativo en la calidad y cantidad de vida de las personas en los países desarrollados. Los nuevos medicamentos, de todo tipo, suponen una herramienta sanitaria indiscutible que va asociada al progreso de la ciencia y al bienestar de los pacientes (1).

Esta innovación radical ha sido determinante en el tratamiento de enfermedades que no tenían una opción adecuada. La innovación radical es, en general, bien vista por parte de todos, pero también difícil de lograr.



La probabilidad de que un fármaco que empieza la fase clínica acabe siendo aprobado por la FDA no llega ni al 10% (2).

Además de arriesgada, la innovación radical es cara. Existen diversas estimaciones publicadas que cifran en unos 2.500 millones de dólares el desarrollo de un nuevo medicamento y es cada vez más costosa, puesto que las exigencias reglamentarias para poder obtener la autorización y registro de un medicamento que comporte una innovación disruptiva se han incrementado significativamente en los últimos años (3).

Esta cantidad limita, desde luego, el número de compañías farmacéuticas que pueden afrontar el reto de presentar a registro y documentar apropiadamente solicitudes con nuevos medicamentos que supongan una innovación radical.

Esto explica, posiblemente, que durante la última década se haya otorgado en EEUU la autorización de comercialización a sólo 410 medicamentos considerados nuevos respecto de la terapia existente, 41 por año de media (4), y aunque el desarrollo de estos nuevos productos sigue produciéndose con intensidad, muchos candidatos nunca llegan a formalizarse como solicitudes de autorización y registro.

Si consideramos los desarrollos de los nuevos medicamentos, éstos se cuentan por miles en determinados campos como la oncología, las enfermedades infecciosas, la inmunología o la neurología y por centenares en otras áreas hasta llegar a cerca de los 8.000 potenciales candidatos (5); sin embargo, los datos reales de autorización que anualmente se producen en Estados Unidos y en Europa se cifran sólo en decenas de medicamentos. No cabe duda de las dificultades que supone comercializar una innovación disruptiva.

Los fracasos no solo cuentan, sino que también cuestan, y no creo que sea posible detraerlos de la ecuación, como señalan alegremente algunos colectivos.

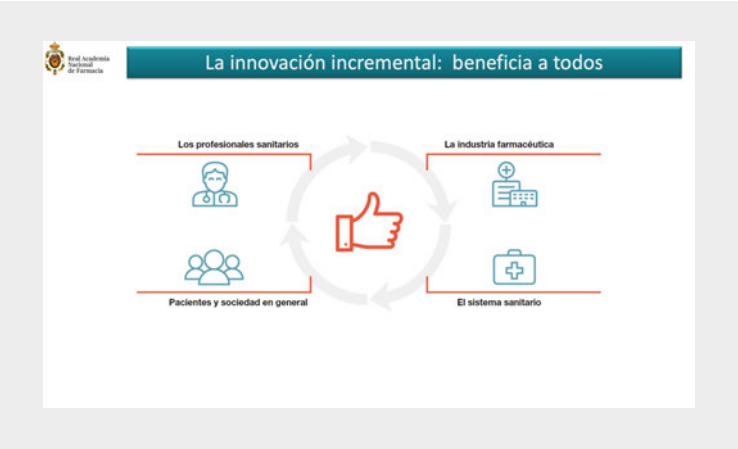
La innovación incremental de medicamentos también puede lograrse, si se me permite la expresión, *"mejorando lo presente"*. Esta mejora, es la base de la denominada innovación incremental, que parte del análisis de la utilización de los medicamentos buscando incorporar una modificación o un nuevo uso que beneficie directamente al paciente y/o al sistema sanitario.

Dado que, en una sesión pública como la presente, una parte del auditorio a quien tengo el honor de dirigirme, no forma parte del ámbito profesional farmacéutico, me he permitido incluir un **vídeo de 2 minutos** de duración, preparado por el Departamento de Comunicación de Farmaindustria para explicar el concepto de innovación incremental en términos muy asequibles.

La innovación incremental de los medicamentos supone mejoras que aportan grandes beneficios y su atractivo deriva directamente de la intencionalidad que tiene de modificar o adaptar un medicamento existente para ofrecer un tratamiento más apropiado bien a todos, bien a un subgrupo de pacientes.

Esto tiene un marcado interés para los profesionales sanitarios porque ven en estas variaciones una mejora en el tratamiento, en el seguimiento, en la disminución de reacciones adversas o en la adherencia, elementos que son de gran trascendencia en el día a día del trato con los pacientes.

La innovación incremental tiene también una excelente acogida desde la perspectiva del paciente, puesto que facilita el tratamiento y en muchos casos abre una expectativa terapéutica, inexistente antes de la comercialización del medicamento que comporta este tipo de innovación.



La innovación incremental también es interesante para el Sistema Nacional de Salud, sobre todo cuando los pacientes tratados con medicamentos que han incorporado mejoras incrementales obtienen mejores resultados de salud y requieren con menor frecuencia del sistema sanitario.

La innovación incremental también tiene su justificación económica. La industria farmacéutica, como cualquier otra industria en la actualidad, debe encontrar formas de reducir riesgos y garantizar retornos. Puesto que el sector farmacéutico tiene un riesgo muy elevado, algunos autores consideran que es más aconsejable para la propia industria y los pacientes que un número relevante de compañías sigan desarrollando mejoras continuas y constantes en medicamentos conocidos (6).

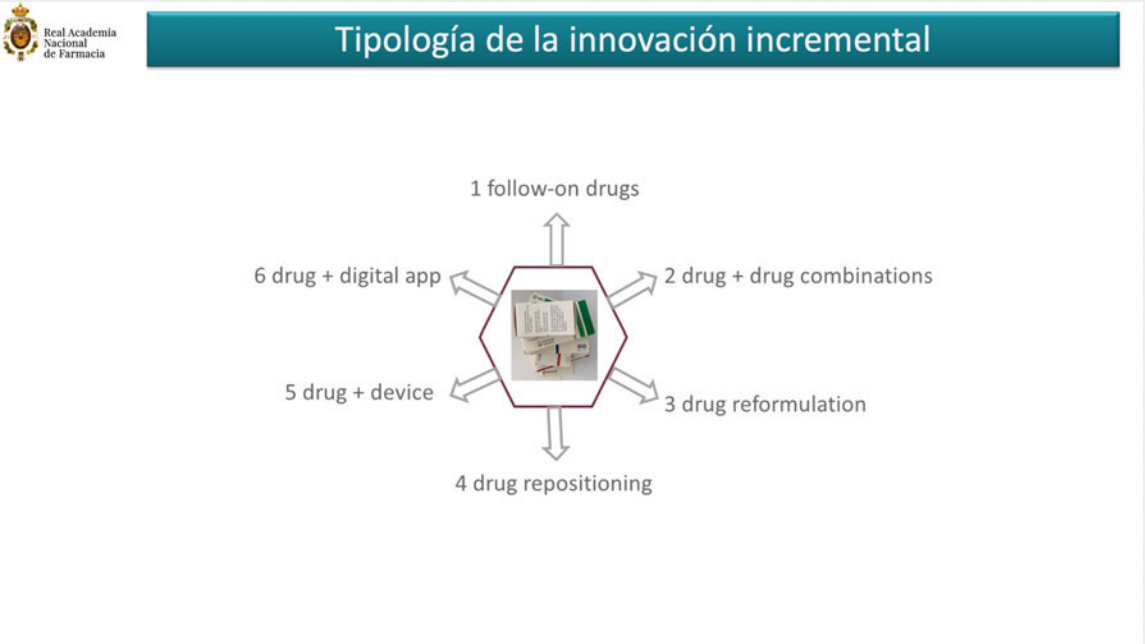
La paradoja se produce cuando estas bondades de la innovación incremental no son percibidas de igual modo por parte de las autoridades competentes encargadas del proceso de precio y financiación. Efectivamente, todo parece indicar que el pagador es mucho más proclive a reconocer la innovación radical que la incremental y es habitual que este tipo de mejoras las consideren insuficientes para obtener el beneficio de la financiación pública.

Además, algunas de estas novedades incrementales y centradas en la persona, aunque se lleguen a financiar, quedan posteriormente “atrapadas”, si se me permite la expresión, en el Sistema de precios de referencia vigente en nuestro país, que no es lo suficientemente flexible para proteger determinadas presentaciones que comportan este tipo de innovación, naturalmente protegidas por patentes, generando una notable litigiosidad (7). Además, estas innovaciones resultan injustamente penalizadas con reducciones de precio que pueden llevar a la inviabilidad económica en su comercialización, a la salida de la financiación pública, a la retirada de la comercialización o a cercenar una futura solicitud de autorización y registro.

La tipología de la innovación incremental no está inequívocamente establecida en la literatura científica. En el año 2019, a petición de la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), una consultora especializada (IQVIA) realizó un informe estructurando en seis categorías la denominada innovación incremental (8).

En dicho informe, a esta innovación se la denominó *innovación terapéutica centrada en las personas*, puesto que una de las principales características de la innovación incremental no es otra que la voluntad que tienen las compañías de tratar de ofrecer soluciones expresamente orientadas a la mejora del individuo, es decir, a reducir los efectos adversos de los medicamentos, mejorar la pauta de administración, favorecer la adherencia al tratamiento, facilitar la administración del medicamento, etc.

Las seis categorías de innovación incremental propuestas son las siguientes:



1. Los medicamentos que siguen al primero de la serie para una determinada categoría de la clasificación ATC.
2. Las nuevas combinaciones a dosis fijas entre principios activos ya comercializados como medicamentos.
3. Las reformulaciones de medicamentos para facilitar su administración a determinados colectivos de pacientes.
4. Los reposicionamientos de medicamentos orientados a indicaciones distintas de las que tuvieran autorizadas.
5. La inclusión de dispositivos de administración para facilitar la aplicación del medicamento.
6. La incorporación de soluciones digitales a los dispositivos de los medicamentos para mejor seguimiento y adherencia al tratamiento.

La primera categoría se refiere a medicamentos seguidores que pueden definirse como los que formulan principios activos químicos o biológicos estructuralmente similares y destinados al tratamiento de la misma indicación mediante un mecanismo de acción comparable a otros medicamentos ya comercializados.

Como es fácil colegir, esta definición abarcaría todo nuevo principio activo químico o biológico aparecido inmediatamente después del primero de la serie. En muchos casos el desarrollo de estos productos ha sido independiente y con posibilidades reales de haber sido los primeros de la serie, y se consideran nuevos medicamentos sin más, pues están avalados por un dossier de registro completo y gozan de una protección de patente comparable al primero de la serie.

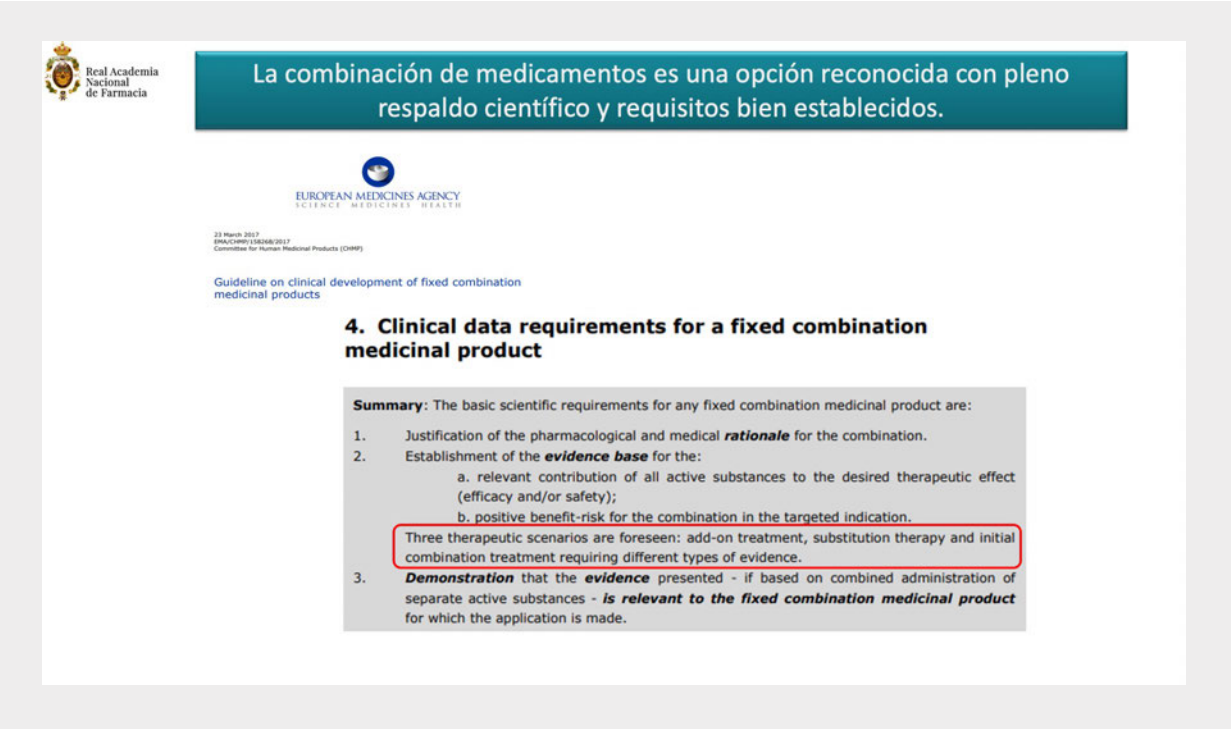
Los medicamentos seguidores han sido algunas veces denostados. Se ha argumentado que no suponen una aportación relevante en terapéutica, pero en la mayoría de los casos esto no ocurre. El primero de la serie puede, o no, ser el mejor y nos conviene tener abundantes medicamentos en la serie, tanto porque alguno puede ser retirado del mercado por razones de farmacovigilancia o puede ser superado, como suele ocurrir, por investigaciones posteriores.

Si revisamos el tratamiento del virus de la hepatitis C en la última década, los primeros medicamentos que se comercializaron formulaban como principio activo telaprevir y boceprevir. Se aprobaron en España hace ahora una década, en 2011. Pues bien, actualmente ninguno de estos dos principios aparece en un medicamento comercializado en nuestro país (9), puesto que han sido desplazados por sus seguidores, demostrando la importancia que tiene seguir investigando.

Tal vez la categoría que más requiere de la protección normativa de entre los medicamentos de innovación incremental seguidores sería la que engloba a aquellos medicamentos formulados con variaciones moleculares que conduzcan a diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa que reivindiquen propiedades diferentes en cuanto a eficacia y/o seguridad. Es una diferenciación legal que permite que el principio activo se considere diferente cuando tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia (10).

Para muchas compañías farmacéuticas este grupo de medicamentos seguidores constituye una verdadera oportunidad, especialmente cuando su aparición se produce como consecuencia de variaciones químicas o biotecnológicas sobre principios activos ya comercializados y fuera de patente. Se trata del desarrollo que pueden iniciar las pequeñas y medianas empresas. En el caso de algunas de ellas puede ser la única oportunidad para lanzar un nuevo medicamento, puesto que la inversión necesaria en este tipo de solicitudes de registro suele ser notablemente inferior con respecto a las innovaciones radicales.

La segunda categoría de medicamentos que comportan una innovación incremental es la que conforman las asociaciones de dos medicamentos previamente autorizados. Debemos excluir de este grupo los casos en los que la combinación contiene un principio activo nuevo, que no ha formado parte de ningún medicamento con anterioridad. En este caso no podemos hablar de una innovación incremental, sino de un nuevo medicamento.



Dentro de la categoría de las combinaciones, la asociación de dos medicamentos A+B tiene también una diferente consideración legal a efectos de protección de registro en función de si la pretensión de la asociación es la mera sustitución o si se pretende una mejora (11).

Tenemos ejemplos de asociaciones a dosis fijas de principios activos en prácticamente todas las áreas de la terapéutica, pero una de las más conocidas han sido las denominadas “polipíldoras”, que se han autorizado combinando principios activos conocidos con objeto de aumentar la adherencia los tratamientos y así proteger mejor a los pacientes. Existe una buena base científica para apoyar las solicitudes basadas en combinaciones a dosis fijas y por ello las agencias reguladoras otorgan las correspondientes autorizaciones de comercialización a este tipo de combinaciones (12).

Desde el punto de vista de la innovación incremental, la reformulación de medicamentos previamente autorizados y comercializados puede clasificarse, a su vez, en dos grupos principales.

El primer grupo de reformulaciones respondería a lo que en el ámbito reglamentario se denominan extensiones de línea, que comportan nuevos desarrollos del medicamento original mediante formas farmacéuticas para ampliar la gama de uso de una determinada marca. Estas extensiones de línea tienen solicitudes basadas en la documentación inicialmente presentada por el titular de autorización de comercialización que se completan, naturalmente, con la documentación pertinente a dicha forma farmacéutica. Formalmente, se trata de una innovación incremental, puesto que amplía las posibilidades de tratamiento del medicamento, pero esta innovación es la que realmente se espera como continuación de la innovación principal y es la que habitualmente realiza el titular de la autorización de comercialización del medicamento innovador.

El segundo grupo de reformulaciones suele aparecer cuando, como consecuencia de necesidades que afloran en el tratamiento habitual, el mismo titular de la autorización de comercialización de un medicamento u otra compañía farmacéutica desarrollan una innovación incremental por cuenta propia o a sugerencia de los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeras, del personal al cuidado de los pacientes, de las asociaciones o incluso de los pacientes a título individual) porque se hubiera detectado la conveniencia de disponer de una determinada forma farmacéutica nueva para facilitar la administración del medicamento, reducir la aparición de efectos adversos, mejorar la eficacia o ayudar a mejorar el seguimiento del tratamiento.

La reformulación puede estar orientada a disminuir la dosis manteniendo los efectos, como ocurre con determinadas formulaciones de itraconazol oral, que nunca deberían prescribirse por principio activo, sino por marca, porque las cápsulas de 50 mg de una determinada marca son comparables a las cápsulas de 100 mg de las restantes presentaciones.

La innovación incremental también puede estar pensada específicamente en las preferencias de los pacientes. Un ejemplo expuesto en diciembre del año 2019 en la Real Academia de Medicina de Cataluña puede ilustrar esta cuestión. Los pacientes afectados de psoriasis pueden ser tratados inicialmente con un análogo sintético de la vitamina D3 asociado a un corticosteroide. Hace más de 20 años una compañía inició la comercialización de uno de estos preparados tópicos en forma de pomada. Naturalmente, esta forma farmacéutica no es la ideal para administrar un medicamento tópico y por ello la compañía obtuvo la autorización posterior para comercializar un gel con el mismo contenido en principios activos. En ambas circunstancias los pacientes tenían que esperar bastantes minutos después de la administración del medicamento para vestirse, y fueron los propios pacientes quienes expusieron este inconveniente. La compañía desarrolló entonces una forma tópica en aerosol que permite cubrir la zona de administración a los pocos minutos, de manera que la autonomía del paciente se ha incrementado.

Lo deseable sería que las formulaciones incrementales, que suponen un avance y obtienen la correspondiente autorización de comercialización, puesto que han documentado mediante estudios clínicos la pertinencia de ser aprobadas, pudieran ser efectivamente consideradas y reconocidas por las autoridades competentes en materia de precio y financiación, con carácter diferencial.

La tercera categoría hace referencia al reposicionamiento de medicamentos, que es otra de las facetas que caracterizan la innovación incremental. Consiste en aprovechar los conocimientos que se tienen sobre un determinado medicamento químico o biológico ya comercializado y proponer su uso para una indicación sustancialmente diferente respecto a la que tiene autorizada.

Para ello, lógicamente, se requiere al laboratorio solicitante que aporte la documentación de registro que sustancie la nueva indicación.

En el caso del reposicionamiento de medicamentos, pueden distinguirse, al menos, dos grandes grupos.

- El primero, cuando el uso de un medicamento en otra indicación distinta a la que tiene autorizada constituye una práctica habitual, de manera que el medicamento se viene empleando en clínica, aunque la ficha técnica autorizada no contemple la indicación. Esta situación no es la deseable y preocupa a las autoridades competentes que buscan una regularización, *de oficio* (13).

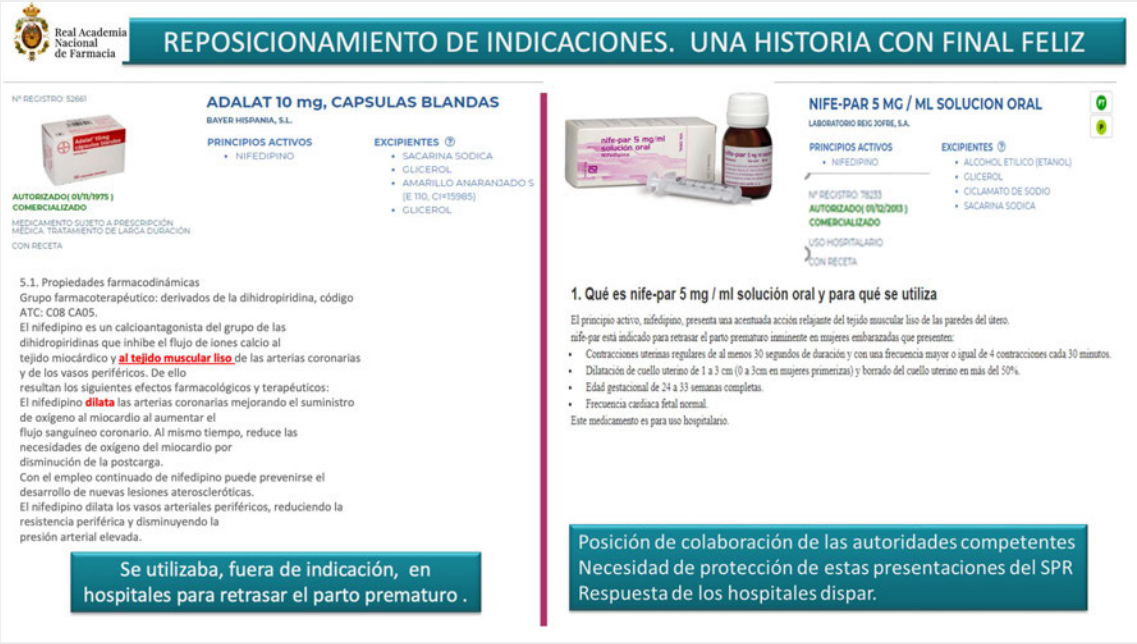
- El segundo de grupo de reposicionamientos no se produciría, sí se me permite la expresión, *de oficio –como el caso anterior-, sino a petición de parte, es decir, cuando un solicitante hiciera un desarrollo expreso para ampliar el uso de un medicamento.*

En España tenemos algunos casos de éxito de reposicionamiento.

Como es sabido, nifedipino es un calcioantagonista del grupo de las dihidropiridinas que inhibe el flujo de iones calcio al tejido miocárdico y al tejido muscular liso. El nifedipino dilata las arterias coronarias mejorando el suministro de oxígeno al miocardio al aumentar el flujo sanguíneo coronario. Las cápsulas blandas de 10 mg de nifedifipino tienen actualmente autorizadas tres indicaciones en el ámbito cardíaco. Dado que nifedifino también inhibe el flujo de iones calcio en los canales lentos del tejido muscular liso de las paredes uterinas, se ha venido utilizando, fuera de indicación, en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, debido precisamente a su actividad farmacológica, que le otorga una acentuada acción relajante del miometrio.

El reposicionamiento de nifedipino ha exigido a la compañía farmacéutica que lo ha solicitado la elaboración de un dossier de registro con la correspondiente documentación sobre calidad, seguridad y eficacia, incluidos los pertinentes estudios, que ha permitido a la AEMPS otorgar la correspondiente autorización de comercialización.

De esta manera, ya no es necesario que en la farmacia del hospital extraigan el contenido de las cápsulas blandas de nifedipino 10 mg para elaborar una preparación, con todas las limitaciones técnicas y legales que supone esta manipulación en algunos casos.



La innovación incremental ha permitido disponer de una presentación comercial de un medicamento que, aunque tenía todo el racional farmacológico, no disponía de una presentación comercializada en nuestro país.

La quinta categoría hace referencia a los dispositivos para facilitar la administración. Muchos se conocen desde antaño y son diversos los adminículos que acompañan a los medicamentos para aplicarlos en una zona óptima o para lograr que el tamaño de partícula sea el adecuado o para distribuir uniformemente el medicamento en una superficie determinada. Pero la aplicación de una tecnología cada vez más sofisticada está transformando la administración de algunos medicamentos.

Un caso reconocido fue la aparición de las denominadas plumas de insulina a mediados de los años 80. En aquel momento, los pacientes diabéticos disponían de viales comercializados de insulinas en sus diferentes formulaciones, pero debían adquirir en las farmacias, por separado, las jeringuillas. Para ese colectivo de pacientes, la aparición de las plumas supuso una diferencia sustancial y, aunque los viales de insulina todavía se comercializan (1,3%), la proporción de plumas en el mercado de farmacia ya supera el 98% de las presentaciones comercializadas.

Del mismo modo, podemos hablar de las plumas de metotrexato, que superan a las jeringas precargadas especialmente en el caso de pacientes con dificultades de manipulación. Igualmente, en el caso de las plumas de apomorfina. Para los pacientes con Parkinson, con dificultades de manipulación asociadas a la enfermedad, las plumas fueron determinantes.

La tecnología aplicada a la administración de medicamentos, pensada para las personas, desde luego contribuye a hacer los tratamientos más cómodos y seguros, incluidos los que, por su naturaleza inyectable, suponen un reto. Existen numerosos ejemplos de ello y Farmaindustria está trabajando en trasladarlos a la sociedad (14).

Pero no sólo los inyectables, los inhaladores también son todo un reto, y una mejora clara para el mejor control de ciertas enfermedades pulmonares.

En algunos de estos medicamentos, la innovación incremental es doble, porque incorporan un dispositivo de administración y porque combinan varios principios activos.

Este es el caso de las combinaciones de inhaladores empleadas en EPOC que reúnen en un mismo medicamento dos o tres principios activos en el dispositivo de inhalación. De esta forma, el paciente, manejando un único dispositivo, puede administrarse la medicación que antes requería el manejo de dos o hasta tres dispositivos distintos, en función del tratamiento, resultándole mucho más fácil seguirlo (15).

Los datos demuestran que este tipo de estrategias benefician no sólo al paciente, sino que también pueden hacerlo respecto al propio sistema sanitario, puesto que los pacientes tratados con este tipo de combinaciones reducen la frecuencia con la que acuden a Urgencias por crisis asmáticas (16).

La sexta y última categoría de medicamentos que aportan una innovación incremental hace referencia a la combinación de un medicamento que ya se encuentra en el mercado y un dispositivo digital orientado específicamente para mejorar la administración, monitorizar el cumplimiento por parte del paciente, comprobar el nivel de adherencia, etc.

Este tipo de innovación no debe entenderse como el futuro, sino como el presente, puesto que existen abundantes aplicaciones que permiten interconectar al paciente con el profesional sanitario y de esta manera minimizar los problemas relacionados con los medicamentos.

Uno de los ejemplos que se ha descrito para ilustrar esta categoría hace referencia a la combinación de levodopa y carbidopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El medicamento en cuestión dosifica pequeños comprimidos (que permiten ajustar adecuadamente la dosis) mediante un dispositivo dosificador que avisa al paciente del momento de las diferentes tomas.

El paciente, simplemente pulsando un botón, vierte en un vaso de agua la dosis apropiada. El valor que aporta esta innovación radica en la mejora en la adherencia, puesto que el dispositivo se programa para avisar de los momentos de administración, disminuye la aparición de efectos adversos puesto que la dosificación resulta más precisa y, por último, las funciones del dispositivo permiten que el paciente informe al médico, de manera que el profesional puede seguir con más facilidad la evolución de la enfermedad. Por otra parte, la experiencia del paciente se describe como muy positiva.

Inicialmente, la decisión de los pagadores en Suecia, que es el primer país donde se ha presentado esta innovación, fue no reembolsar el medicamento con el dispositivo citado. Sin embargo, desde mayo de 2016 ya lo está reembolsando, aunque con restricciones: sólo en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada para los que la terapia convencional no es apropiada para el control de las fluctuaciones motoras (8).

Este tipo de aproximaciones digitales aumentará en los próximos años y es posible que resulten de uso cotidiano, por lo que es fundamental que los requisitos de los pagadores sean públicos, detallados y gocen de amplio consenso.

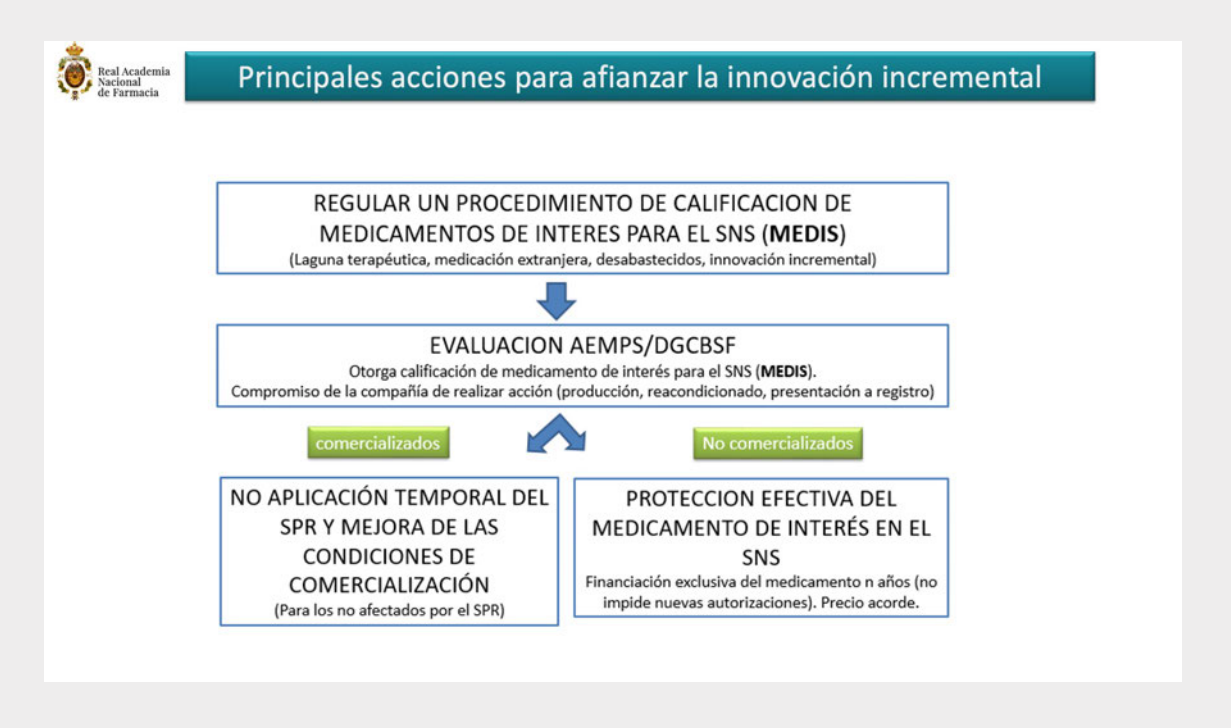
Por ello se requieren diversas acciones para afianzar la innovación incremental.

La innovación es connatural a la industria farmacéutica y, por tanto, las compañías seguirán invirtiendo tanto en el descubrimiento de nuevos medicamentos como en el desarrollo de los existentes. De esta manera, siempre dispondremos de mejoras incrementales como resultado de esta dinámica investigadora propia del sector farmacéutico.

No obstante, determinadas innovaciones pueden tener su viabilidad en juego porque no estén suficientemente valoradas por las autoridades competentes.

En estas circunstancias, si las innovaciones están comercializadas y no son adecuadamente recompensadas tenderán a desaparecer del mercado. Y si las innovaciones están pendientes de desarrollo no verán la luz, puesto que, de hacerlo, no obtendrían suficiente recompensa.

Parece necesario, por lo tanto, establecer un sistema que permita calificar de interés para el Sistema Nacional de Salud aquellas innovaciones incrementales que se consideren adecuadas para los pacientes del sistema público.



Un sistema de calificación de innovación incremental de interés para el sistema público no sería una solución imposible de adoptar en el ámbito de los medicamentos. Existen antecedentes de calificación que han sido adoptados tanto a nivel nacional como comunitario para identificar, por sus características, grupos singulares de medicamentos.

Uno de los ejemplos que permiten ilustrar conceptualmente la calificación de la innovación incremental lo tenemos en el caso de los medicamentos huérfanos: mediante la intervención del Comité de Medicamentos Huérfanos creado en el seno de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), las solicitudes presentadas obtienen una calificación (en este caso la de medicamento huérfano) que tiene una serie de consecuencias directas, por ejemplo, en el ámbito de la futura tramitación y registro y en los incentivos de exclusividad comercial, entre otros (17).

De modo semejante, cuando la Administración sanitaria quisiera fomentar la aparición de una determinada presentación de un medicamento conocido, que considerara necesaria para el sistema, debería ser posible que las solicitudes que se hicieran ajustadas a esta necesidad se beneficiaran de un marchamo de innovación incremental de interés para el sistema público que se tradujera, en definitiva, en un medicamento de interés para el SNS (MEDIS), de manera que, una vez obtenida la autorización, quedara exenta de la penalización que, por el hecho de formular un principio activo previamente autorizado, estaría condenada a tener entrando en el sistema de precios de referencia.

Esta exclusión, para proteger un medicamento del sistema de precios de referencia, se acaba de producir en España con limitaciones, lo que demuestra efectivamente el sentido que tiene el artículo 3 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (18).

Naturalmente, debería preverse este tipo de exclusiones para otros casos concretos para lo cual se necesitaría, en primer lugar, disponer de una regulación que permitiera calificar a los medicamentos de interés para el SNS, y en segundo, un procedimiento para dicha calificación basada en unos criterios objetivos y publicados para que las compañías pudieran emprender nuevos desarrollos siguiendo estas pautas y pudieran presentar las solicitudes con la documentación apropiada. Para la calificación de la innovación incremental de interés para el sistema debería conformarse una comisión integrada por la AEMPS, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia y representantes de profesionales sanitarios, de pacientes e industria. En el caso de presentaciones sin competencia, y por tanto no afectadas por el sistema de precios de referencia, la calificación de interés debería tenerse en cuenta favorablemente en los procedimientos de revisión al alza de este tipo de medicamentos.

Las consecuencias de obtener una calificación de interés para el sistema serían, en el caso de que las presentaciones estuvieran integradas en el sistema de precios de referencia, la exención de la aplicación del sistema mientras perdurara la condición de interés. En el caso de presentaciones sin competencia, y por tanto no afectadas por el sistema de precios de referencia, la calificación de interés debería tenerse en cuenta favorablemente en los procedimientos de revisión al alza de este tipo de medicamentos.

Se trataría, en definitiva, de que en los casos en los que existiera una confluencia entre los intereses del sistema sanitario y los desarrollos de las compañías farmacéuticas se lograra alcanzar una fórmula que protegiera este tipo de presentaciones que comportan una innovación incremental de interés para el SNS.

La protección de estas presentaciones no sólo debería abarcar la innovación incremental de interés para el sistema sanitario, sino también a determinados formatos de medicamentos comercializados que están en franco riesgo de desabastecimiento debido al escaso volumen de comercialización y de precio (19).

En definitiva, las conclusiones que se proponen son dos:

- La primera: Se requiere una normativa que ampare y aporte seguridad jurídica a las iniciativas que se cursen para proteger mediante una calificación aquellas innovaciones incrementales que el sistema sanitario requiere.

- La segunda: La innovación incremental es el tipo de mejora que pueden realizar muchas compañías farmacéuticas y especialmente las pequeñas y medianas que tienen mucho más difícil acceso a las inversiones que comporta la innovación radical. Muchas empresas farmacéuticas radicadas en nuestro país y estratégicamente muy importantes porque ofrecen empleo de calidad y producen un bien esencial, el medicamento, mejorarían con sus aportaciones el arsenal terapéutico y retendrían productos muy necesarios que, lamentablemente, no tienen en la actualidad las condiciones idóneas de viabilidad.

EPÍLOGO

Por último, Señor Presidente, permítame concluir mi exposición como la empecé, con algunos agradecimientos. Y es que hoy, sin duda, es para mí un día muy especial.

En primer lugar, no puedo dejar de tener un sentido recuerdo y un profundo agradecimiento a algunas personas que ya no están con nosotros pero que fueron un referente para mí en el pasado. En el plano personal, a mis padres, que se esforzaron mucho para que mis hermanos y yo tuviéramos las herramientas necesarias para desenvolvernos en la vida con honradez. En el plano profesional, quiero recordar al Dr. Eduardo Albors que me propuso para académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña y al Dr. Francesc Taxonera que me animó en todo momento a dar ese paso; También al Dr. Juan Manuel Reol de Tejada, que me envió manuscrito un ilegible tarjetón que recibí nada más ingresar en el Cuerpo de Farmacéuticos de la Sanidad Nacional, creo que dándome la enhorabuena, y que me ganó para siempre entre sus admiradores desde ese momento y finalmente, con todo mi dolor, a mi querida amiga Regina Múzquiz Vicente-Arche, compañera de oposición, que nos dejó no hace todavía un año, y a la que las circunstancias excepcionales que nos está tocando vivir, le están retrasando el homenaje que bien se merece.

Aprovecho esta tribuna también para hacer llegar mi más afectuoso agradecimiento a mis compañeros de trabajo en Farmaindustria, capitaneados por Humberto Arnés, nuestro Director General. Me gustaría nombrarlos a todos, pero creo que no debo agotar la paciencia del auditorio. También quiero dedicar unas líneas de agradecimiento a los compañeros de las compañías farmacéuticas, algunos de los cuales hoy nos acompañan, desde presidentes actuales y anteriores de la Asociación y de las compañías, a miembros de nuestros grupos de trabajo, demostrando la relevancia que tiene pertenecer a Farmaindustria. Desde luego, mi presencia aquí se debe en gran parte a ellos: decenas, centenares, de reuniones con los mejores expertos de la industria farmacéutica facilitan, como si de un proceso de ósmosis se tratara, el aprendizaje constante y la actualización, imprescindibles en nuestro sector.

Quiero asimismo trasladar mi agradecimiento a mis antiguos compañeros de la Administración sanitaria: de la Agencia, de la DG de Farmacia, de la EMA, de las CCAA. Mis quince años de servicio como funcionario del Cuerpo Farmacéutico de la Sanidad Nacional, me hacen deudor hacia muchas personas que contribuyeron a que tuviera cierto conocimiento de la legislación farmacéutica y suficiente grado de comprensión sobre el funcionamiento de la Administración pública. A ellos, mi especial gratitud.

Tampoco quiero olvidarme de mis colegas profesionales del CGCOF, AESEG, ANEFP, BIOSIM, FEDIFAR, FENIN, SEVeM, SIGRE, AEFI, que hoy nos acompañan y con los que he coincidido durante muchos años en numerosos foros, reuniones y debates, cada uno defendiendo sus respectivas instituciones, pero siempre con la elegancia y la educación que debe presidir este tipo de relaciones. De ellos he aprendido que cualquier cosa puede apreciarse de forma diferentesegún el ángulo desde la que se considere.

Finalmente, quiero agradecer a mis amigos de la carrera dispersos por nuestro país y por el extranjero, y mis amigos “no de la carrera” algunos de los cuales han decidido estar presentes virtualmente, por la indescriptible paciencia que han mostrado conmigo. Si la han tenido hasta ahora, confío en que resistan hasta el final de esta exposición, casi concluida.

Naturalmente, quiero terminar el capítulo de agradecimientos dejando para el final lo que, sin duda, es lo más importante para mí: toda mi familia. En especial a mi mujer, Belén y a mis hijos, Jaime, Nacho y Belén. A todos ellos debo, con la más absoluta certeza, que el trazado del camino recorrido sea el que me haya conducido hoy hasta aquí.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lichtenberg F. Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing OECD and high-income countries, 2000 – 2009. *NBER Working Paper* 18235. Julio 2012. [Última consulta: 07.03.2020]. Disponible en: **https://www.nber.org/papers/w18235.pdf**

2. BIO, Biomedtracker and Amplion (2016) Clinical Development Success Rates 2006-2015, p 7. Recogido en: IFPMA. Facts and figures 2017. [Última consulta: 07.03.2020]. Disponible en: **https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf**

3. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs". *Journal of Health Economics* 47 (2016), 20-33. [Última consulta: 07.03.2020]. Disponible en: **https://dukespace.lib.duke.edu/dspace/bitstream/handle/10161/12742/DiMasi-Grabowski-Hansen-RnD-JHE-2016.pdf;sequence=1**

4. Advancing health through innovation. New drug therapy approvals 2020. U.S. Food and Drug Administration 10903 New Hampshire Ave. Silver Spring, MD 20993. [Última consulta: 21.02.2021]. Disponible en: **https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/new-drug-therapy-approvals-2020**

5. PhRMA (2019) Chart Pack Biopharmaceuticals in Perspective. Washington DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, p 30. [Última consulta: 07.03.2020]. Disponible en: **https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/P-R/PhRMA_2019_ChartPack_Final.pdf**

6. Wertheimer A, Santella T, Pharmaceutical Evolution The Advantages of Incremental Innovation in Drug Development. Competitive Enterprise Institute 2009. Washington, DC [Última consulta: 07.03.2020]. Disponible en: **https://cei.org/sites/default/files/Wertheimer%20and%20Santella%20-%20Pharmaceutical%20Evolution.pdf**

7. Sentencia del Tribunal Supremo. Roj: STS 2955/2017. Sala de lo Contencioso. Madrid. Sección: 4. Fecha: 11/07/2017. [Última consulta: 07.03.2020]. Disponible en: **http://www.poderjudicial.es/search/contenidos.action?action=contentpdf&databasematch=TS&reference=8106554&links=octocog&optimize=20170724&publicinterface=true**

8. Nijhuis T, Guan Q, Tewary V. White Paper Assessing Person-Centered Therapeutic Innovations. IQVIA 2019. [Última consulta: 07.03.2020]. Disponible en: **https://www.efpia.eu/media/413282/assessing-person-centered-therapeutic-innovations-wpa4_web.pdf**

9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Centro de información online de medicamentos. CIMA. [Última consulta: 07.03.2020]. Disponible en: **https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html**

10. Unión Europea. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DO L 311 de 28.11.2001. [Última consulta: 07.03.2020]. Disponible en: **https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_es.pdf**

11. Comisión Europea. Notice to applicants volume 2A Procedures for marketing authorisation. Chapter 1 marketing authorisation. Revisión de julio de 2019. [Última consulta: 07.03.2020]. Disponible en: **https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_en.pdf**

12. Castellano JM, Verdejo J, Ocampo S. et al. Clinical Effectiveness of the Cardiovascular Polypill in a Real-Life Setting in Patients with Cardiovascular Risk: The SORS Study. *Archives of Medical Research*. 2019; 50(1):31-40.

13. STAMP (Working group of the Safe and Timely Access to Medicines for Patients) Revisión de junio de 2019. [Última consulta: 08.03.2020]. Disponible en: **https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/pharm773_repurposing_annex_en.pdf**

14. FARMAINDUSTRIA. Innovación para las personas. Innovación incremental. [Última consulta: 08.03.2020]. Disponible en: **https://www.farmaindustria.es/web/prensa/notas-de-prensa/2019/12/12/farmaindustria - trabaja-en-un-plan-para-fomentar-la-innovacion-incremental-de-los-medicamentos/**

15. Van der Palen J, Moeskops-van Beurden W, Dawson CM, et al. A randomized, open-label, single-visit, crossover study simulating triple-drug delivery with Ellipta compared with dual inhaler combinations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 2515–2523. [Última consulta: 08.03.2020]. Disponible en: **https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110160/**

16. Sicras A, Huerta A, Navarro R et al. Economic impact of delaying initiation with multiple-inhaler maintenance triple therapy in Spanish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019:14 2121–2129. [Última consulta: 08.03.2020]. Disponible en: **https://www.dovepress.com/economic-impact-of-delaying-initiation-with-multiple-inhaler-maintenan-peer-reviewed-article-COPD**

17. Unión Europea. Reglamento (CE) Nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos. DO L 18 de 22.01.2000 [Última consulta: 08.03.2020]. Disponible en: **https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726&from=ES**

18. España. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015. [Última consulta: 08.03.2020]. Disponible en: **https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf**

19. Esteve Sala E, Montes Barroso F, Bel Prieto E, et al. Cross-sectional study on medicinal products without commercial interest (MPWCI) in the Spanish market. *BMJ Open* 2019;9:e023054. doi:10.1136/ bmjopen-2018-023054. [Última consulta: 08.03.2020]. Disponible en: **https://bmjopen.bmj.com/content/9/1/e023054**