Axentiva

La innovación incremental del medicamento

Generando valor para el paciente y el sistema de salud

Mayo 2023

Axentiva

La innovación incremental del medicamento

Generando valor para el paciente y el sistema de salud

farmaindustria

La innovación incremental del medicamento: generando valor para el paciente y para el sistema de salud

Dirección del proyecto

Helena Díaz Cuervo, PhD

Axentiva Solutions SL

Carlos Crespo Palomo, PhD

Axentiva Solutions SL

Documentación

Seila Lorenzo Herrero, PhD

Axentiva Solutions SL

Ángel Morán Aja, MSc

Axentiva Solutions SL

Mónica Cerezales González, PhD

Axentiva Solutions SL

Redacción del informe

Seila Lorenzo Herrero, PhD

Axentiva Solutions SL

Helena Díaz Cuervo, PhD

Axentiva Solutions SL

Diseño y maquetación

Monica Forghani

Axentiva Solutions SL

Promovido por

Farmaindustria

Todo el material incluido en este documento ha sido elaborado por los autores, salvo que se indique lo contrario.

Índice

Resumen ejecutivo 6
¿Qué es la innovación incremental? 10
Contexto: tipos de innovación incremental y sus parámetros de valor 13
Innovación incremental y sus tipos 15
Parametrización del valor 18
El valor de la innovación incremental 20
Mejora en efectividad, seguridad, tolerancia y propiedades farmacocinéticas 21
Mejora en la adherencia 27
Mejora en la calidad de vida 31
Necesidades no cubiertas y medicina individualizada 35
Reducción de costes 41
Reflexiones sobre el paradigma actual 45
Referencias 49
Anexos 59
Tabla 1. Resumen del compendio de casos 60

Índice de figuras

Figura 1. Tipos de innovación incremental según la modificación aplicada al medicamento 16

Figura 2. Valores aportados por la innovación incremental 19

Figura 3. Aportación de valor de una nueva formulación de risperidona inyectable en esquizofrenia 22

Figura 4. Aportación de valor de una nueva formulación de itraconazol en la profilaxis de infecciones fúngicas 23

Figura 5. Aportación de valor de una nueva formulación de posaconazol en la profilaxis de infecciones fúngicas 23

Figura 6. Aportación de valor de una nueva formulación de amikacina en infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas 24

Figura 7. Aportación de valor de una nueva formulación que combina daunorrubicina y citarabina en leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento o con cambios relacionados con mielodisplasia 25

Figura 8. Aportación de valor de una nueva formulación que combina perindopril, amlodipino e indapamida en hipertensión 26

Figura 9. Aportación de valor de una nueva formulación de insulina glargina de acción prolongada en diabetes 28

Figura 10. Aportación de valor de una nueva formulación de insulina icodec/insulina Fc de administración semanal en diabetes 29

Figura 11. Aportación de valor de una nueva formulación que combina aspirina, atorvastatina y ramipril en enfermedad cardiovascular 30

Figura 12. Aportación de valor de un dispositivo inhalador que combina furoato de fluticasona y vilanterol en asma 30

Figura 13. Aportación de valor de una nueva formulación de acetato de glatirámero en esclerosis múltiple remitente recurrente 32

Figura 14. Aportación de valor de una nueva formulación de insulina degludec de acción prolongada en diabetes 32

Figura 15. Aportación de valor de un nuevo dispositivo dispensador de tabletas de levodopa/carbidopa en enfermedad de Parkinson 33

Figura 16. Aportación de valor de un nuevo inhalador que combina budesonida, formoterol fumarato y glicopirronio en enfermedad pulmonar obstructiva crónica ... 34

Figura 17. Aportación de valor de una nueva formulación de loxapina en esquizofrenia y trastorno bipolar..... 36

Figura 18. Aportación de valor de una nueva formulación de apomorfina sublingual en enfermedad de Parkinson 37

Figura 19. Aportación de valor de una nueva formulación de apomorfina inhalada en enfermedad de Parkinson 38

Figura 20. Aportación de valor de una nueva formulación de budesonida en nefropatía por IgA 39

Figura 21. Aportación de valor de una nueva formulación de budesonida en esofagitis eosinofílica 40

Figura 22. Aportación de valor de una nueva formulación de vacuna contra el virus influenza en la prevención de la gripe 422

Figura 23. Aportación de valor de una nueva formulación de budesonida en colitis ulcerosa..... 433

Figura 24. Aportación de valor de una nueva formulación de factor VIII recombinante en hemofilia A 444

Figura 25. Paradoja de la innovación incremental en el marco actual 466

01

Resumen ejecutivo

Resumen ejecutivo

- La innovación incremental hace referencia a aquellas mejoras en el medicamento que, conteniendo principios activos ya autorizados, aportan beneficios clínicos, beneficios para el paciente y beneficios para la sociedad y la salud pública.

- La innovación incremental ha generado alrededor del 40% de los fármacos que han llegado al mercado en la última década, así como una gran parte de los medicamentos estratégicos, según diferentes organizaciones sanitarias. Sin embargo, la actual desincentivación de esta forma de desarrollo por parte de los organismos decisores de la financiación del medicamento pone de manifiesto una falta de reconocimiento del valor que aporta a los pacientes y al sistema de salud y pone en potencial peligro la disponibilidad de medicamentos esenciales para la salud.

- Existen diferentes tipos de innovación incremental. El presente informe se centra en modificaciones en la cantidad de principio activo, modificaciones en la posología, nuevas formulaciones, formas de administración e incorporación de dispositivos de administración, incluyendo tecnologías digitales, y combinaciones de medicamentos.

- En el presente trabajo se ha realizado una descomposición del valor de la innovación incremental en cinco grandes categorías, que reflejan las ventajas que proporciona el nuevo desarrollo de estos medicamentos para la salud de los pacientes, ejemplificándose cada dimensión mediante casos concretos:

Mejoras en efectividad, seguridad, tolerancia y parámetros farmacocinéticos: incluye innovaciones incrementales como la risperidona en formulación de liberación sostenida en esquizofrenia que aporta una mejora en síntomas, como delirios y alucinaciones. En el tratamiento y profilaxis de infecciones fúngicas, una fórmula gastrorresistente de itraconazol y una nueva formulación de liberación controlada de posaconazol contribuyen a alcanzar dosis terapéuticas más rápidamente. La combinación de daunorrubicina y citarabina, mediante una formulación liposomal en el tratamiento de leucemia mieloide aguda, repercute en una mayor supervivencia global a largo plazo. Otras innovaciones presentadas son la encapsulación liposomal de amikacina en fórmula inhalada, que sustituye a la inyectable, para el tratamiento de infecciones pulmonares, y la combinación de perindopril, amlodipina e indapamida en un único comprimido para el tratamiento de la hipertensión.

Mejora en la adherencia: se presentan casos de innovaciones incrementales que contribuyen a una mayor adherencia al tratamiento, como son la combinación de aspirina, atorvastatina y ramipril en una única píldora para la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares; la combinación de furoato de fluticasona y vilanterol mediante un dispositivo inhalador en asma persistente, y avances en insulinas de acción prolongada, así como nuevas formulaciones semanales en desarrollo, para el tratamiento de la diabetes.

Mejora en la calidad de vida: en esclerosis múltiple remitente recurrente, una formulación de acetato de glatirámero, que permite su administración tres veces por semana, en lugar de diariamente, se traduce en mayor calidad de vida debido a un menor impacto de la fatiga en la vida diaria y una mejora en la salud mental. Las formulaciones de insulina de acción prolongada en diabetes repercuten en mejora de la calidad de vida mediante reducción de dolor corporal y mayor vitalidad. Otros ejemplos de mejoras en calidad de vida son la introducción de un dispositivo dispensador de levodopa y carbidopa para la enfermedad de Parkinson, que administra dosis personalizadas, y la combinación de budesonida, glicopirronio y formoterol fumarato en un dispositivo inhalador único para el tratamiento de EPOC.

Necesidades no cubiertas y medicina individualizada: el desarrollo de una formulación inhalada de loxapina como medicación de emergencia para episodios de agitación en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar, además de responder a una necesidad en cuanto a forma de administración, siendo una alternativa a antipsicóticos inyectables, mejora el tiempo de respuesta. La apomorfina en versión inhalada y como film sublingual para episodios en off de la enfermedad de Parkinson, además de cubrir una necesidad con respecto a la autoadministración, presentan diferentes ventajas clínicas. Otros ejemplos son los nuevos usos de la budesonida para enfermedades raras como la nefropatía por IgA y la esofagitis eosinofílica.

Reducción de costes: la introducción de ciertas formulaciones producidas mediante innovación incremental resultan en una reducción del coste sanitario asociado a la enfermedad según los sistemas de salud de diversos países europeos, como es el caso de una nueva vacuna para la gripe administrada como aerosol nasal (Suecia), un factor VIII recombinante de vida media extendida (Países Bajos), una nueva budesonida de liberación prolongada para colitis ulcerosa (Suecia) o la combinación como polipíldora de aspirina, atorvastatina y ramipril en prevención secundaria de accidentes cardiovasculares (España).

- Cabe recalcar que los diferentes valores están interrelacionados, impactando las innovaciones incrementales, a menudo, en más de una dimensión.
- La innovación incremental, en definitiva, puede aportar desarrollos muy relevantes con respecto al fármaco original, suponiendo en muchas ocasiones un gran impacto en la vida de los pacientes y, de manera última, en la sociedad y en el sistema de salud.

02

¿Qué es la innovación incremental?

¿Qué es la innovación incremental?

La innovación es un proceso clave para el progreso de cualquier campo, desde la industria tecnológica hasta el sector social. El sector salud es una de las industrias que mayor inversión realiza en investigación y desarrollo en el contexto internacional actual, destinando a este fin un 12,4% de sus ingresos en ventas netas[1]. Concretamente, la inversión de la industria farmacéutica en investigación y desarrollo se ha ido incrementando de manera significativa a lo largo del presente siglo y fue de unos 41,5 mil millones de euros en Europa en 2021[1–4].

A lo largo de la literatura existe una distinción entre dos tipos de innovación: disruptiva e incremental, aunque en algunos trabajos se realiza una clasificación más minuciosa donde aparecen innovaciones intermedias[5,6]. La innovación farmacéutica incremental está centrada en la modificación y desarrollo complementario de fármacos aprobados por entidades reguladoras[7]. Esta forma de innovación da lugar a una expansión del número de fármacos dentro de una clase terapéutica, un aumento en el número de posologías y formas de administración disponibles y una mejora de las propiedades de fármacos existentes, así como al descubrimiento de sinergias y potenciaciones de principios activos conocidos, entre otras ventajas[8]. Gracias a ello, la industria farmacéutica mediante la innovación incremental aporta beneficios a nivel clínico y económico, así como también para los pacientes y la sociedad. La disponibilidad de múltiples opciones terapéuticas aporta flexibilidad a la hora de escoger el tratamiento que mejor se adapte a las características individuales de cada paciente, pudiendo además facilitar la administración del tratamiento, y proporciona oportunidades terapéuticas a grupos de pacientes con necesidades no cubiertas[9]. Esto puede repercutir positivamente en la calidad de vida del paciente, entre otros, lo que en definitiva supone un avance para el sistema de salud. Asimismo, por ejemplo, la mejora incremental dentro de una clase terapéutica de medicamentos conlleva frecuentemente una reducción del coste asociado a la enfermedad, tanto directo como indirecto, derivado de factores como menor tasa de efectos adversos, eficacia mejorada, menor absentismo laboral del paciente, etc., con el consiguiente ahorro sanitario[10]. En conjunto, esta estrategia de desarrollo del medicamento se puede llegar a traducir en reducción de costes y aumento de eficiencia del manejo en salud, a la vez que atrae por sus características inherentes la atención y el apoyo de los pacientes y profesionales sanitarios[9].

Sin embargo, la percepción del valor añadido de la innovación incremental por parte de organismos reguladores y pagadores difiere de la de los pacientes y los profesionales sanitarios. Los primeros se centran principalmente en los resultados en

eficacia, tolerancia y seguridad y en el coste-efectividad del fármaco, no valorando a menudo, en contextos de igualdad con estos parámetros, los avances en cuanto a la experiencia del paciente y su entorno social, o en la individualización de la medicina, que el usuario final del tratamiento considera fundamental[11].

Debido al papel que juega la innovación incremental en el tejido productivo del sector farmacéutico y en el progreso en medicina, están surgiendo iniciativas desde diversos organismos que promueven mayor visibilidad de estas innovaciones y un cambio en la percepción de la sociedad, al igual que propuestas de mejora en los procedimientos de evaluación sanitaria[9,12–16]. Las empresas farmacéuticas se posicionan a favor de este tipo de avances, ya que corresponde a una evolución constante y lógica del medicamento, y es una opción de desarrollo al alcance de empresas de tamaño pequeño o mediano[7,17]. En conjunto, la innovación incremental permitiría adaptar medicamentos aprobados a necesidades de los pacientes o proporcionar nuevos usos, rentabilizando el producto a nivel sanitario y social, si bien es un desarrollo que requiere inversión adicional por parte de la industria farmacéutica. Esta apuesta también cuenta con el apoyo de los propios pacientes, que en España proponen una participación activa en colaboración con la industria farmacéutica y el diálogo con las administraciones sanitarias para impulsar esta innovación[9].

El objetivo de este informe es examinar la aportación de valor por parte de la innovación incremental de fármacos no solo en el contexto sanitario, sino también en el ámbito socioeconómico, determinando la repercusión que tiene este tipo de medicamento para la vida del paciente y su entorno. Asimismo, se proporciona un compendio actualizado aunque necesariamente limitado de casos, algunos todavía en desarrollo, otros ya comercializados en otros países y la mayoría disponibles en España, que ejemplifican el tejido innovador en este contexto y ponen de manifiesto la relevancia de este tipo de avances para el sistema de salud (Anexo).

03

Contexto: tipos de innovación incremental y sus parámetros de valor

Contexto: tipos de innovación incremental y sus parámetros de valor

El desarrollo de innovaciones en medicamentos ya existentes da respuesta a necesidades sanitarias, genera beneficios clínicos y aumenta el valor de los fármacos, además de tener una repercusión económica para el sector farmacéutico y el sistema de salud. El presente informe se centra en el valor de la innovación incremental y sus distintos parámetros en el contexto actual, ejemplificándolo mediante una serie de desarrollos recientes.

Como paso inicial en la elaboración del presente informe, se llevó a cabo una búsqueda de literatura pragmática sobre innovación incremental, que incluyó la revisión de artículos científicos[5,18,19], así como también de informes oficiales publicados por diferentes organismos[8,10,17] y notas de prensa de interés relacionadas con innovación farmacéutica[7,20,21], tanto de origen nacional como internacional, con el fin de profundizar en el contexto del propio concepto de innovación incremental y determinar las diferentes dimensiones que establecen su valor.

Tras la parametrización de la innovación incremental y su valor, se procedió a realizar una búsqueda dirigida de artículos científicos publicados en los últimos cinco años que describieran aportaciones de valor de medicamentos derivados de innovación incremental en el campo sanitario en general. A continuación, se procedió a realizar una selección de casos en base a la relevancia de la enfermedad diana y el impacto de las ventajas aportadas por la innovación incremental, de manera que se cubriera el mayor espectro posible de tipos de innovación y la mayor cantidad de áreas terapéuticas posibles. A partir de ahí, se construyó cada caso mediante una segunda búsqueda de literatura científica centrada en los casos seleccionados, teniendo en cuenta, además, la información sobre la indicación y posología presente en las fichas técnicas, así como información acerca de la autorización de los fármacos por parte de agencias reguladoras, principalmente la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Este dato se consideró como el año en el que se produjo la innovación incremental, puesto que refleja la introducción del fármaco en el sistema sanitario. Cabe destacar que si bien la búsqueda dirigida de bibliografía se acotó a los últimos cinco años, período en el que se ha demostrado el valor aportado por la innovación y mostrado en el presente informe, este límite temporal no se ha aplicado al año de la innovación.

Innovación incremental y sus tipos

Actualmente no existe una definición establecida de innovación incremental, lo que podría constituir un obstáculo para la adecuada valoración de esta estrategia de desarrollo farmacéutico dentro del sector sanitario. IFPMA (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*) describe la innovación incremental como "el proceso de explorar y mejorar productos disruptivos"[8], mientras que otros autores proporcionan criterios de categorización de la innovación, sin llegar a elaborar una definición. La innovación incremental se considera desde aquella que aporta mejoras discretas en pacientes con necesidades no cubiertas medias o leves[22], hasta una evolución de medicamentos que conceden ventajas moderadas respecto a alternativas terapéuticas existentes o que tienen relevancia en subgrupos de pacientes[23]. De las diferentes fuentes consultadas se deduce que, de manera general, el concepto de innovación incremental hace referencia a modificaciones de fármacos ya existentes y aprobados para su uso clínico[5,16–18,24,25], aportando beneficios clínicos, beneficios para el paciente y/o beneficios para la sociedad y la salud pública.

Además, esta innovación se puede clasificar en distintas clases según la modificación aplicada al medicamento[17,25,26]. En este caso, se han considerado cinco grandes tipos de innovación incremental: modificaciones en la cantidad de principio activo, modificaciones en la posología, nuevas formas de administración e incorporación de dispositivos de administración, incluyendo tecnologías digitales, y combinaciones de medicamentos (Figura 1).

- *Modificaciones en la cantidad de principio activo.* La variabilidad interindividual, la aparición de efectos adversos no descritos o la toxicidad a largo plazo, entre otros factores, pueden afectar negativamente a la actividad terapéutica de un medicamento. Una modificación de las dosis inicialmente indicadas para un fármaco puede ser una solución eficaz para estos contratiempos e incluso una estrategia de medicina personalizada, que tiene por objetivo adaptar el tratamiento a la realidad de cada paciente. En la misma línea, el sector farmacéutico apuesta por la elaboración de fármacos con menor cantidad de principio activo que consigan los mismos resultados que sus predecesores.

- *Modificaciones en la posología*. En ocasiones, de manera posterior a la aprobación y comercialización de un fármaco, se optimiza su régimen de tratamiento mediante innovaciones adicionales dirigidas a maximizar el efecto terapéutico, favorecer la adherencia o incluso disminuir reacciones adversas ya sea en la patología principal o en indicaciones clínicas adicionales.

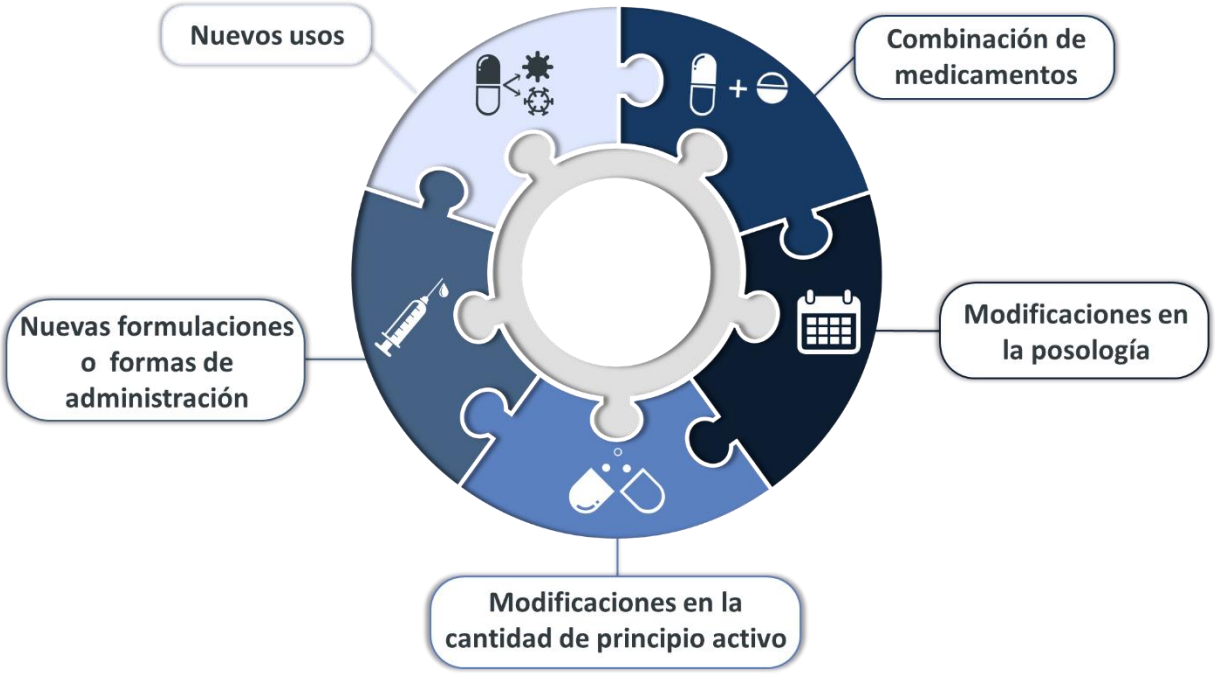

Figura 1. Tipos de innovación incremental según la modificación aplicada al medicamento.

- *Nuevas formulaciones o formas de administración*. El campo de la salud está en constante evolución, lo que incluye la aparición de estrategias novedosas de administración de fármacos que suponen una mejora tanto en parámetros estrictamente clínicos como en parámetros reportados por el propio paciente y su entorno (ej. cuidadores formales o informales), como calidad de vida o satisfacción. Un ejemplo de este tipo de innovación incremental es el uso de dispositivos específicos y aplicaciones informáticas, que pueden facilitar el uso de ciertos tratamientos o favorecer la adherencia[27]. También aparecen nuevas formas de administración basadas en métodos alternativos de encapsulación de fármacos, como polímeros, liposomas u otros sistemas[28], que pueden posibilitar la combinación de medicamentos y mejorar parámetros tales como la biodisponibilidad o absorción del principio activo. Asimismo, cabe destacar dentro de este tipo de innovación el desarrollo de formulaciones modificadas que son mejor recibidas por el paciente.

- *Combinaciones de medicamentos*. El creciente aumento de población polimedicada en países desarrollados, especialmente en individuos de mayor edad (≥65 años)[29], hace crucial la búsqueda de alternativas terapéuticas que reduzcan la carga de medicación. A este respecto, la combinación de varios principios activos formulados en un único producto farmacéutico es una estrategia que ha propiciado mejoras de los resultados en salud en una amplia variedad de patologías. Cabe mencionar que esta innovación incremental está a menudo estrechamente ligada al campo de los dispositivos de administración.

- *Nuevos usos*. Este tipo de innovación incremental se centra en la revalorización de fármacos mediante su empleo en otras indicaciones e incluso el rescate de medicamentos en desuso por su potencial terapéutico en ciertas patologías. Es una estrategia que responde, en su mayoría, a necesidades no cubiertas del sector salud, como puede ser el tratamiento de enfermedades raras. Esta búsqueda de indicaciones adicionales es convencional en la industria farmacéutica y referida por un gran número de investigadores como parte de la evolución incremental en el medicamento[25]. De hecho, hay ciertas clases terapéuticas que cuentan con una amplia ramificación de indicaciones, siendo los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los betabloqueantes ejemplos clásicos[5,25,30]. El compendio de casos recogido en este trabajo cuenta con ciertos ejemplos dentro de esta categoría de innovación por su interés en necesidades no cubiertas.

Como se ha ido apuntando, aunque en el presente informe se establece una clasificación de la innovación incremental en tipos definidos, las distintas modificaciones que se pueden aplicar a los medicamentos en su desarrollo incremental están extensamente relacionadas. Por ejemplo, es frecuente que la introducción de cambios en la cantidad de principio activo conlleve una modificación en la posología del fármaco o viceversa. Asimismo, la implementación de nuevas formas de administración puede posibilitar la combinación de principios activos, simplificar la posología del fármaco o favorecer su uso en una nueva indicación, entre otros. Estos y otros ejemplos de la estrecha relación entre los distintos tipos de innovación incremental aparecen reflejados en el compendio de casos elaborado para este informe (Anexos).

Parametrización del valor

Para poder mostrar la aportación de valor de la innovación incremental en el contexto actual es clave examinar las áreas en las que este tipo de medicamentos pueden marcar la diferencia. Por ello, tomando como base la búsqueda de literatura inicial, se ha profundizado en los factores que conforman el valor de la innovación incremental con el propósito de realizar una parametrización de este concepto.

Es clara la contribución de la innovación incremental en el rendimiento clínico de los fármacos, por lo que este aspecto del valor añadido se ve reflejado ampliamente en la literatura[5,8,17,19,24,26]. Adicionalmente, se han encontrado otros parámetros a los que la evolución incremental del medicamento afecta positivamente, como por ejemplo la conveniencia y conformidad de los pacientes por el tratamiento, la adherencia[5,26,31], la reducción en la carga económica asociada a una enfermedad[17,19,24], el abordaje de una necesidad no cubierta o la adaptación a ciertos grupos de pacientes o individualización[12,18,31]. De esta forma, en el presente trabajo se ha realizado una descomposición del valor de la innovación incremental en cinco grandes categorías, que reflejan las ventajas que proporciona la evolución incremental de los medicamentos a los pacientes y al sistema de sanitario:

- Mejoras en efectividad, seguridad, tolerancia y parámetros farmacocinéticos
- Mejoras en la adherencia
- Mejoras en la calidad de vida
- Necesidades no cubiertas o medicina individualizada
- Reducción de costes

Cabe destacar que los valores generados a través de la innovación incremental del medicamento están sumamente interrelacionados, ya que es bastante común que las mejoras percibidas en una categoría se traduzcan en beneficios en otro valor adicional (Figura 2). Por ejemplo, una mejora en la calidad de vida del paciente podría repercutir positivamente en su productividad laboral, disminuyendo también el absentismo, lo que reduce el coste indirecto de la enfermedad. En la misma línea, una mejora en la adherencia puede conducir a un menor gasto de recursos sanitarios gracias a un uso adecuado de la medicación, que genera el efecto clínico buscado y evita episodios agudos de la enfermedad, que originan altos costes al sistema de salud.

El presente informe se ha centrado en el estudio de cada tipo de parámetro de valor aportado por la innovación incremental en el marco actual, que se ejemplificará mediante casos concretos de fármacos incrementales (Anexo).

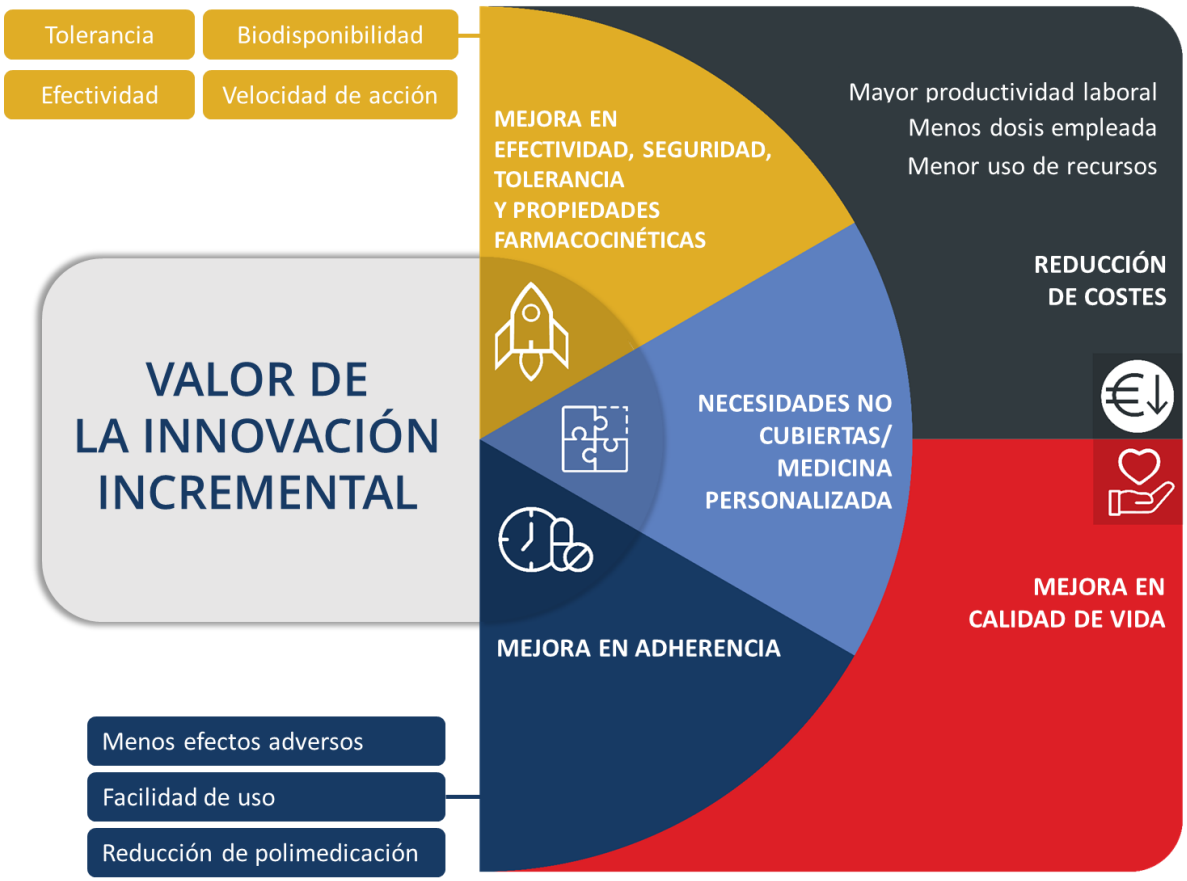

Figura 2. Valores aportados por la innovación incremental.

04

El valor de la innovación incremental

Como ya se ha puesto de manifiesto, la innovación incremental del medicamento puede suponer un impacto tanto en el sistema sanitario como en el ámbito económico y social. En este apartado, se profundizará en las diferentes vertientes del valor aportado por la innovación incremental, ejemplificándolo mediante casos concretos de medicamentos desarrollados en los últimos años mediante esta vía.

Mejora en efectividad, seguridad, tolerancia y propiedades farmacocinéticas

La efectividad, seguridad y la tolerancia de un medicamento son pilares fundamentales que determinan el rendimiento clínico de un tratamiento tanto en el marco de práctica clínica real como en los propios ensayos clínicos. Debido a su importancia, los organismos de evaluación y autorización de fármacos estudian minuciosamente los datos relativos a estos parámetros generados en ensayos clínicos. Sin ir más lejos, la EMA considera como punto clave para la autorización de un fármaco que exista un balance entre los beneficios y los riesgos que conlleva el mismo para la población general[32]. Tras la aprobación de un medicamento, una gran parte de los programas de innovación farmacéutica se centran en potenciar estas propiedades terapéuticas, puesto que tienen un impacto directo en el manejo clínico de una enfermedad. Dichas mejoras se pueden conseguir, a su vez, mediante la optimización de las distintas propiedades farmacocinéticas del fármaco, es decir, biodisponibilidad, distribución, eliminación, etc. Todas ellas pueden ser objeto de una mejora incremental. Por ejemplo, puede ser interesante mantener los niveles terapéuticos de un fármaco en suero durante más tiempo o modificar la tasa de absorción o degradación del medicamento. Las mejoras de este tipo se suelen vincular a una mayor efectividad del tratamiento. No obstante, modificaciones que optimicen estos parámetros también pueden estar orientadas a mejorar la tolerancia y el perfil de seguridad del medicamento, por ejemplo, incrementando su especificidad o limitando su acción a un tejido concreto[5,11,19].

Las innovaciones que modifican la posología para el manejo de las enfermedades psiquiátricas, en las que la adherencia a la medicación es clave, son un buen ejemplo de aportación de valor en términos de eficacia. Cabe destacar la aprobación reciente de una nueva risperidona inyectable para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia (Figura 3). Es una formulación de liberación sostenida con una posología modificada, que permite su administración mensual en lugar de cada dos semanas, espaciando las dosis. Esta risperidona se ha desarrollado mediante tecnología ISM (*In Situ Microimplants*), que facilita la precipitación del principio activo en el sitio de inyección, formando un depósito

que se libera de forma lenta y sostenida[33]. Los ensayos clínicos iniciales con esta risperidona han reportado una mejora significativa en los síntomas de la enfermedad (ej. delirios y alucinaciones, retraimiento social y emocional, etc.), con un perfil de seguridad comparable a otras formulaciones[34–38]. Debido a su reciente aprobación, no existen evidencias sobre potenciales ventajas adicionales aportadas por este fármaco a los pacientes con esquizofrenia, aunque no es descartable que esta modificación en la posología proporcione otros valores, como se ha observado con otras formulaciones antipsicóticas con un intervalo de administración más prolongado[39].

Figura 3. Aportación de valor de una nueva formulación de risperidona inyectable en esquizofrenia. Datos procedentes de cinco ensayos clínicos internacionales[34–38]. PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*; CGI-S, *Clinical Global Impressions-Severity*.

Las innovaciones en el modo de administración de medicamentos para el tratamiento y profilaxis de infecciones fúngicas son otro ejemplo de mejora de propiedades farmacocinéticas como la biodisponibilidad. Mediante la tecnología SUBA (*Super BioAvailability*), que consiste en incluir una dispersión sólida del fármaco en una matriz polimérica[40], se ha obtenido una nueva formulación gastrorresistente de itraconazol que cuenta con menor cantidad del fármaco respecto a la formulación original en cápsulas (Figura 4). Esta forma innovadora se caracteriza por mejor biodisponibilidad del principio activo empleando menos dosis[41,42]. También se demostró que los pacientes que reciben este nuevo itraconazol alcanzan antes concentraciones terapéuticas del fármaco en suero en comparación con itraconazol convencional (media de 6 vs 14 días, respectivamente)[43]. Esta mejora podría suponer mayor velocidad de acción del fármaco y mayor efectividad, como ocurre en el caso de una nueva formulación de liberación

prolongada de posaconazol (Figura 5)[44–48]. El tratamiento con este nuevo posaconazol mejora la concentración de fármaco en plasma, resultando en una mayor proporción de pacientes que alcanzan dosis terapéutica (ej. 92% vs 47%[45])[44,46–48] y reduciendo el número de infecciones fúngicas invasivas[45].

Figura 4. Aportación de valor de una nueva formulación de itraconazol en la profilaxis de infecciones fúngicas. Datos procedentes de dos ensayos clínicos internacionales[41,42] y un estudio observacional prospectivo en Australia[43]. SUBA, *Super Bioavailability*.

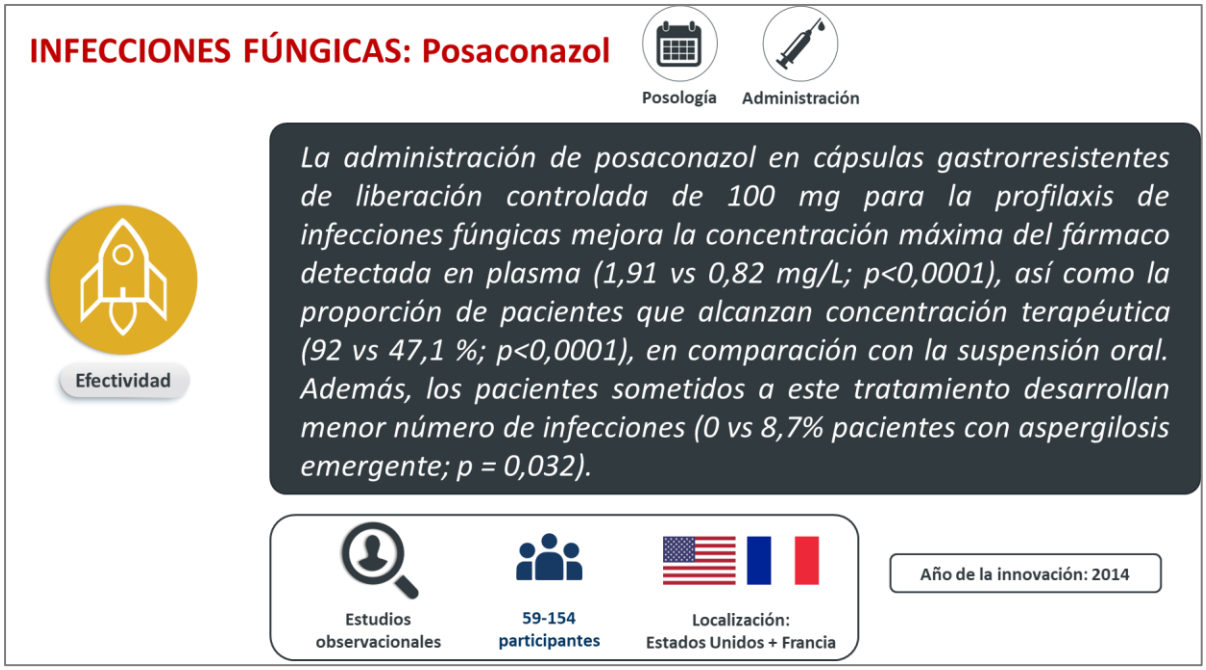

Figura 5. Aportación de valor de una nueva formulación de posaconazol en la profilaxis de infecciones fúngicas. Datos procedentes de dos estudios observacionales retrospectivos en Francia[44,45] y tres en Estados Unidos[46–48].

Otros ejemplos que aportan valor en efectividad empleando nuevas formas de administración se articulan mediante procedimientos de encapsulación en liposomas aplicados a medicamentos ya disponibles, como es el caso de la amikacina, un antibiótico comercializado desde 1976 e indicado para infecciones por micobacterias no tuberculosas, entre otras (Figura 6)[49]. A diferencia de sus análogos previos que se administraban mediante inyección, la nueva formulación permite una administración inhalada mediante un dispositivo específico. En este caso, la innovación incremental incluye la optimización de un dispositivo nebulizador, gracias al cual se reduce el tiempo de inhalación al mínimo posible. El empleo de la nueva formulación de amikacina como adyuvante a la terapia estándar mejora la conversión de los cultivos de los pacientes y aumenta el porcentaje de pacientes que mantienen dicha conversión a largo plazo (aumento del 16,1% a 12 meses) en comparación con el uso exclusivo de terapia estándar[50,51].

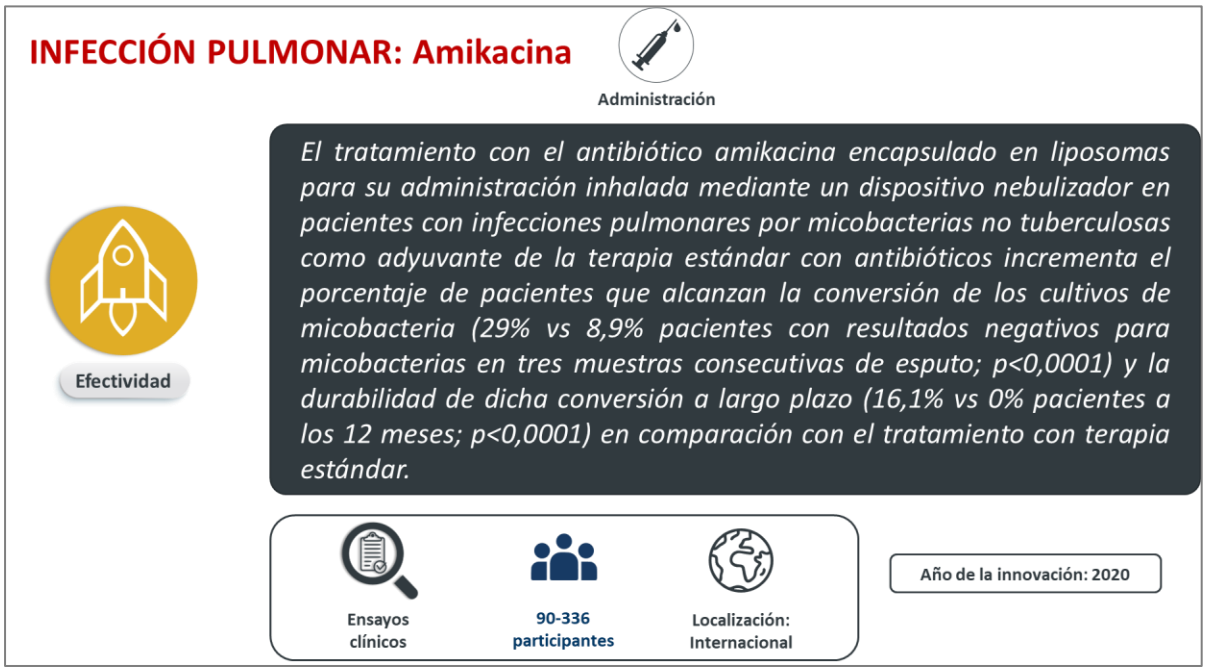

Figura 6. Aportación de valor de una nueva formulación de amikacina en infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas. Datos procedentes de dos ensayos clínicos internacionales[50,51].

La encapsulación en liposomas también puede facilitar la combinación de medicamentos en un único producto, resultando en mejoras en términos de eficacia, como demuestra un fármaco liposomal que combina daunorrubicina y citarabina como principios activos (Figura 7). Esta combinación se emplea en el tratamiento de leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento o con cambios relacionados con mielodisplasia, de nuevo diagnóstico. Diversos ensayos clínicos de fase III han demostrado un aumento de la supervivencia global a largo plazo de los pacientes con

este fármaco frente al uso de formulaciones individuales en combinación estándar (supervivencia estimada del 41,5% vs 27,6 a 1 y del 18% vs 8% a 5 años)[52,53], así como menor tasa de mortalidad y mayor remisión[52]. Además, se ha observado una mejora en efectividad en estudios de práctica real en Europa[54–56]. Cabe mencionar que también incrementa el tiempo libre de síntomas o toxicidad ajustado por calidad (aumento medio del 53,6%)[57], otro indicador de la mejora en eficacia que proporciona este medicamento.

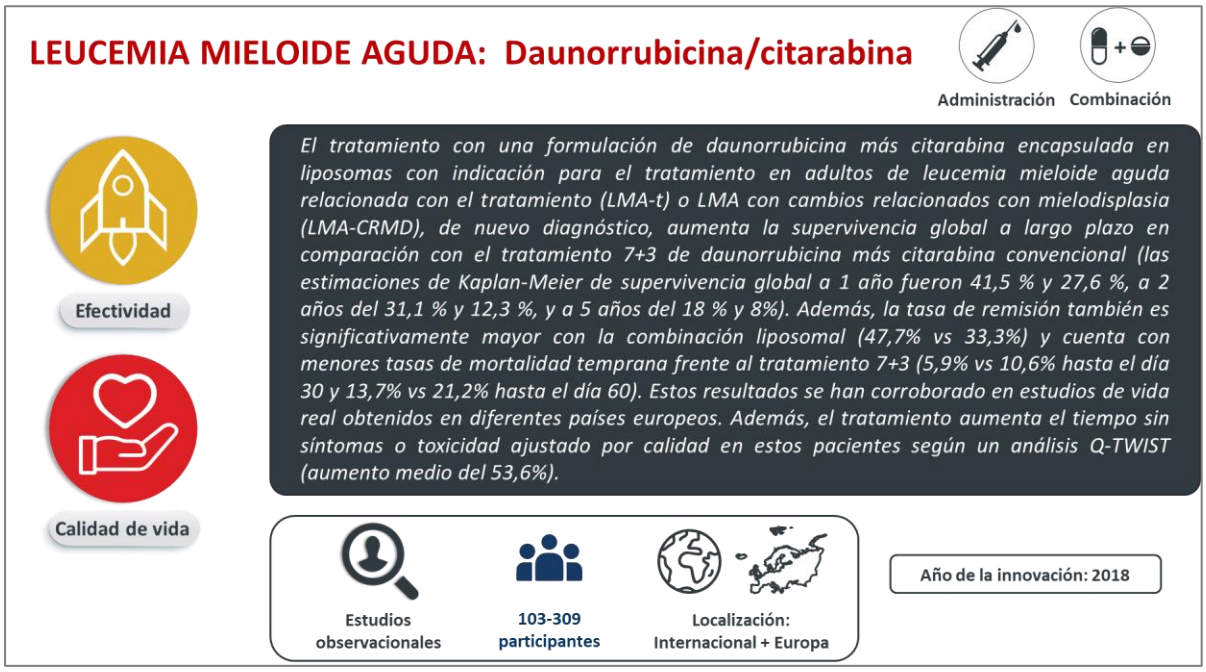

Figura 7. Aportación de valor de una nueva formulación que combina daunorrubicina y citarabina en leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento o con cambios relacionados con mielodisplasia, de nuevo diagnóstico. Datos procedentes de tres ensayos clínicos internacionales[52,53,57] y tres estudios observacionales retrospectivos en Europa (Alemania, Francia e Italia)[54–56]. Q-TWIST, *Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity*.

Otro claro ejemplo de combinación de medicamentos que aporta valor en efectividad corresponde al campo de la hipertensión, con una formulación que incluye perindopril, amlodipino e indapamida (Figura 8). Esta formulación en un comprimido facilitaría la adherencia a las guías clínicas de hipertensión en pacientes no controlados, para los que se recomienda terapia triple. En hipertensión moderada no controlada, este fármaco ha demostrado una mayor velocidad de acción que los hipertensivos estándar, con una mejora en el control de la presión arterial desde las primeras 24h tras su administración[58,59]. Asimismo, este tratamiento es más efectivo reduciendo la hipertrofia del ventrículo izquierdo (aumento del 13% de pacientes que presentan regresión a 14 meses)[60]. La triple combinación también reduce la tasa de mortalidad y de eventos cardiovasculares, según un estudio en vida real[61].

Figura 8. Aportación de valor de una nueva formulación que combina perindopril, amlodipino e indapamida en hipertensión. Datos procedentes de un ensayo clínico internacional[58], uno en Grecia[62] y dos estudios observacionales prospectivos[59,60] y un estudio de práctica real en Italia[61,63].

Mejora en la adherencia

La adherencia hace referencia al grado en el que el comportamiento de un paciente coincide con recomendaciones terapéuticas establecidas por los profesionales sanitarios y acordados con el propio paciente[64,65]. Este es un aspecto fundamental en la práctica clínica, ya que el grado de adherencia a un tratamiento puede tener un mayor impacto en la enfermedad que el empleo de un medicamento respecto a otro[65]. Una baja adherencia se asocia al empeoramiento del control de la enfermedad y a un aumento del coste en salud[66]. Conlleva complicaciones en el ámbito clínico y psicosocial para el paciente, con el consiguiente empeoramiento de su calidad de vida y el gasto innecesario de recursos sanitarios.[65,66]

La falta de adherencia es un problema a nivel mundial, puesto que aparece en enfermedades dispares, independientemente de la gravedad de la misma y del sistema de acceso a recursos sanitarios[65]. La tasa de adherencia es sumamente variable en función de la patología, siendo considerablemente menor en los pacientes con enfermedades crónicas. Se estima que solo un 50% de estos pacientes se adhieren a la medicación en países desarrollados[65]. Los factores implicados en esta falta de adherencia son múltiples e incluyen desde variables demográficas y psicológicas hasta elementos sociosanitarios[64,65,67]. En concreto, los factores relacionados con el propio medicamento, como efectos adversos, polimedicación o formas de administración invasivas, entre otros, pueden provocar un rechazo y una pérdida de adherencia por parte del paciente. Es en este punto en el que la innovación incremental del medicamento puede suponer una diferencia, implementando estrategias que faciliten el uso del fármaco, reduzcan la carga de pastillas, simplifiquen la administración o incorporen sistemas de recordatorio, por ejemplo[8,68,69]. Además, la mejora en adherencia, a su vez, puede repercutir en otros valores, como la satisfacción y conveniencia del tratamiento o, sin ir más lejos, la efectividad en el manejo de la enfermedad.

Los fármacos de uso crónico, como la insulina, son ejemplos claros en los que la innovación incremental, a lo largo de los años, se ha dirigido hacia mejoras en la conveniencia en su uso y, por lo tanto, su adherencia, bien sea a través de cambios en el modo de administración o la posología. Tras las primeras insulinas de acción prolongada, se han desarrollado formulaciones de segunda generación que tienen mejores perfiles farmacocinéticos y mayor duración del control glucémico. Un representante de este grupo es la insulina glargina de 300 unidades/mL (Figura 9), un análogo con una modificación en el punto isoeléctrico que favorece su cristalización en hexámeros en la zona de inyección, lo que resulta en una liberación de insulina más

sostenida en el tiempo[70]. A este respecto, el tratamiento con insulina glargina mejora la adherencia y persistencia de pacientes con diabetes, hasta el punto de que aquellos pacientes que comienzan a usar esta formulación tienen significativamente menor probabilidad de abandonar el tratamiento (13-34% menos probable)[71,72]. Este valor aportado podría ser una consecuencia de la mayor conveniencia y satisfacción observadas con la nueva formulación[73,74].

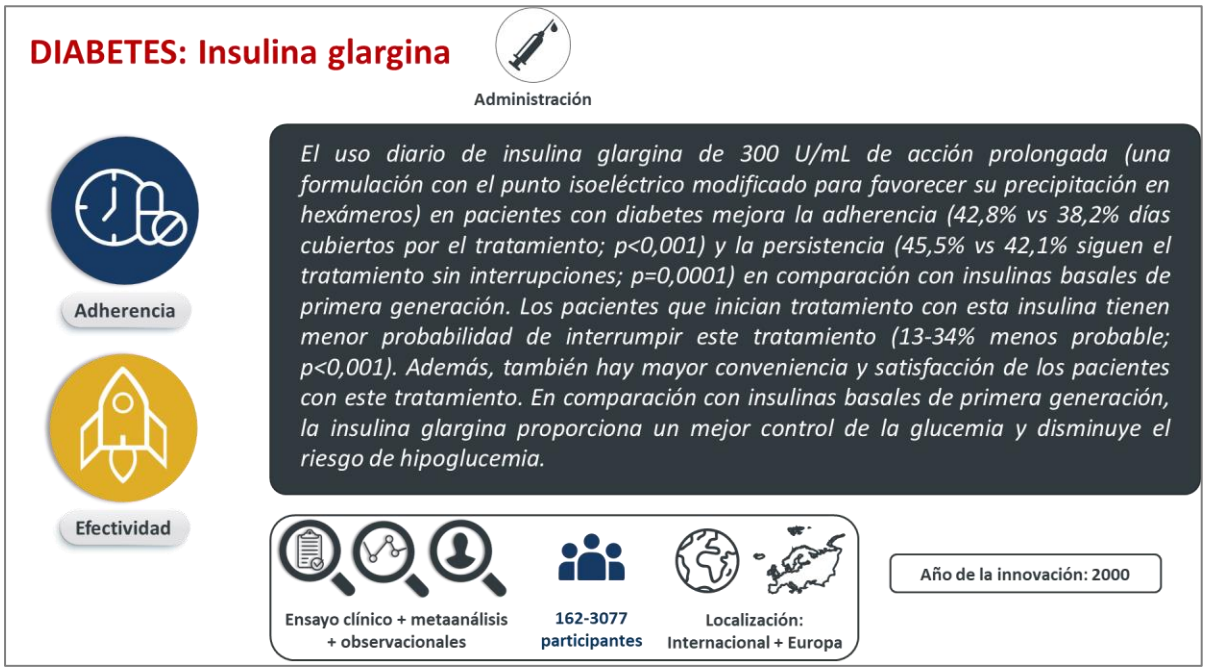

Figura 9. Aportación de valor de una nueva formulación de insulina glargina de acción prolongada en diabetes. Datos procedentes de dos estudios observacionales retrospectivos en Estados Unidos[71,72], dos estudios prospectivos observacionales europeos (Países Bajos y Bélgica)[73,74], un metaanálisis[75] y un ensayo clínico internacional[76].

El arsenal terapéutico contra la diabetes se está expandiendo aún más con el desarrollo de insulinas de administración semanal, que se encuentran en fase de ensayo clínico (NCT04450394, NCT04770532) (Figura 10)[77,78]. Actualmente, existen dos formulaciones de insulina semanal, insulina icodec e insulina Fc, que presentan una vida media extendida respecto a formulaciones anteriores[79,80]. Hasta la fecha únicamente existen resultados de su eficacia clínica[81,82], pero sería lógico pensar que esta evolución incremental en la que se modifica la posología de la insulina puede constituir una estrategia eficaz para favorecer la adherencia de pacientes con diabetes.

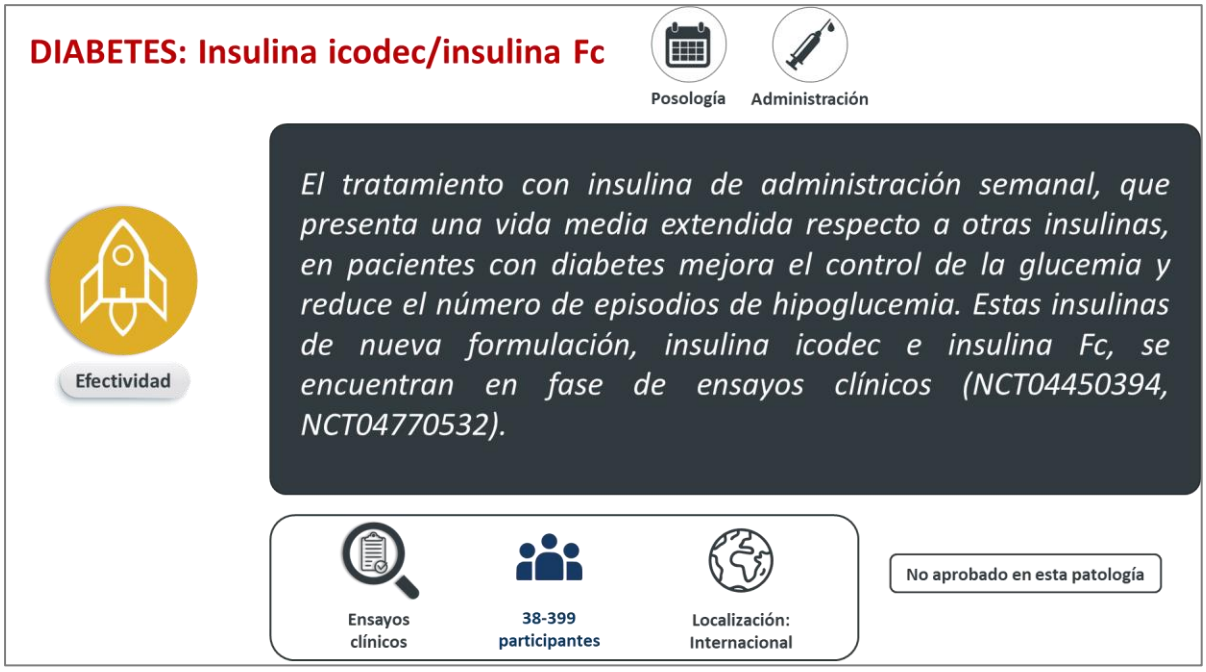

Figura 10. Aportación de valor de una nueva formulación de insulina icodec/insulina Fc de administración semanal en diabetes. Datos procedentes de cuatro ensayos clínicos internacionales[79–82].

Las innovaciones dirigidas a combinar medicamentos que se prescriben juntos para reducir la carga del paciente al tomar varios comprimidos de forma crónica, como ocurre en el campo de los fármacos cardiovasculares, constituyen un recurso indispensable que aporta valor en adherencia[83]. En España, se ha desarrollado una polipíldora, indicada para la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares, que agrupa tres principios activos clásicos: aspirina, atorvastatina y ramipril (Figura 11). Además de reducir la presión arterial y el riesgo cardiovascular[84], los pacientes tratados con la polipíldora aumentan significativamente su adherencia (57,7% vs 41,1% pacientes adherentes), persistencia y satisfacción con el tratamiento en comparación con la administración de formulaciones individuales[84,85]. Además, estos pacientes muestran preferencia por la nueva formulación en una única pastilla (el 72,8% de los pacientes tratados con las formulaciones individuales cambiaría a la polipíldora)[85].

Otro ejemplo claro del valor aportado en adherencia por este tipo de estrategias corresponde al ámbito de las enfermedades respiratorias, para las que se ha invertido en el desarrollo de nuevos dispositivos que permiten dispensar una combinación de varios principios activos. Es el caso de un inhalador que combina furoato de fluticasona y vilanterol para el tratamiento de pacientes con asma persistente (Figura 12), que disminuye la tasa de abandono y mejora la adherencia al tratamiento (rango de aumento de 5,3-10,8% días cubiertos por el tratamiento), según estudios en práctica real[86,87].

También se observa un mayor porcentaje de pacientes persistentes respecto a otras combinaciones de uso estándar (69% vs 53-57% pacientes)[87].

Figura 11. Aportación de valor de una nueva formulación que combina aspirina, atorvastatina y ramipril en enfermedad cardiovascular. Datos procedentes de dos estudios observacionales retrospectivos[84,85], un estudio de coste-efectividad[88] y un estudio de costes en práctica real[89], todos realizados en España. MMAS, *Morisky Medication Adherence Scale*; TSQM, *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*.

Figura 12. Aportación de valor de un dispositivo inhalador que combina furoato de fluticasona y vilanterol en asma. Datos procedentes de dos estudios observacionales retrospectivos internacionales[86,87], un análisis *post-hoc*[90] y un estudio de coste-consecuencia según el sistema de salud de España[91]. ICS, *Inhaled corticosteroid*; LABA, *long-acting beta2 agonist*.

Mejora en la calidad de vida

La calidad de vida es un concepto multidimensional que refleja el estado físico, social y emocional del individuo. En el ámbito sanitario se habla de la calidad de vida relacionada con la salud, un término que hace referencia al efecto de la enfermedad y su tratamiento en las distintas dimensiones (física, psicológica y social) según la percepción del paciente[92,93]. Este parámetro es uno de los resultados en salud reportados por el paciente que se han implementado en el estudio clínico del medicamento, siguiendo las recomendaciones de organismos sanitarios[92,93]. Tal es su trascendencia que un empeoramiento en la calidad de vida puede suponer la desestimación de un tratamiento si este supera al beneficio clínico aportado[94]. En contraposición, la calidad de vida puede demostrar valor adicional en medicamentos que han resultado no inferiores a productos análogos o cuya ventaja clínica es reducida[94]. En general, una mejora en la calidad de vida del paciente es un hito a alcanzar que forma parte del éxito del manejo de una enfermedad. La innovación incremental es un recurso de gran utilidad para el desarrollo de productos que, manteniendo o potenciando su efectividad clínica, supongan una diferencia en la calidad de vida del paciente. Adicionalmente, al igual que ocurre con otros valores, esta mejora puede repercutir positivamente a otros niveles, como minimizando costes indirectos derivados de la productividad laboral[10].

Como ejemplo común de innovaciones incrementales que proporcionan mejoras en la calidad de vida, se pueden señalar casos en los que se produce un cambio en la posología o en la forma de administración para el tratamiento de patologías crónicas con un impacto importante en el paciente, como la esclerosis múltiple o diabetes. En esclerosis múltiple remitente recurrente, se ha comercializado una nueva formulación de acetato de glatirámero que supone un cambio en la posología, pasando del tratamiento diario clásico a la administración del fármaco únicamente 3 veces por semana (Figura 13)[95]. El tratamiento con este análogo incremental mejora la calidad de vida asociada a la enfermedad, gracias a un menor impacto de la fatiga en la vida diaria y una mejora en la salud mental[96]. Cabe destacar que también se ha registrado mayor satisfacción y conveniencia hacia esta nueva formulación, parámetros interrelacionados con la calidad de vida[96]. La innovación incremental también proporciona valor en calidad de vida a los pacientes con diabetes gracias al avance en las formulaciones de insulina de acción prolongada. Entre ellas destaca la insulina degludec, un análogo modificado mediante un proceso de acetilación que permite su precipitación en multihexámeros, con la consiguiente absorción lenta y continuada del principio activo (Figura 14)[97]. Los pacientes tratados con esta insulina reportan una mejora en su calidad de vida, fundamentalmente

asociada a una reducción del dolor corporal y una mayor vitalidad, y también mayor satisfacción con el tratamiento[98–100].

Figura 13. Aportación de valor de una nueva formulación de acetato de glatirámero en esclerosis múltiple remitente recurrente. Datos procedentes de un ensayo clínico internacional[96]. MSQLI, *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory*; MS-TAQ, *Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire*; MSQ, *Minnesota Satisfaction Questionnaire*; TSQM, *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*.

Figura 14. Aportación de valor de una nueva formulación de insulina degludec de acción prolongada en diabetes. Datos procedentes de dos metaanálisis[99,100], un estudio observacional prospectivo en España[98] y cuatro estudios de coste-efectividad europeos (Países Bajos, Suecia, Bulgaria y España)[101–104]. SF, *Short Form Health Survey*; VAS, *Visual Analogue Scale*.

De igual forma, a menudo se consiguen mejoras en la calidad de vida de los pacientes mediante la combinación de medicamentos en productos farmacéuticos únicos o la optimización de dispositivos de administración del fármaco. A este respecto, se ha desarrollado un sistema para tratar la enfermedad de Parkinson que consiste en un dispositivo dispensador electrónico de tabletas de levodopa/carbidopa programable por parte del profesional sanitario para ajustar las dosis del fármaco (Figura 15). Los pacientes tratados con esta nueva forma de administración personalizada reportan una mejora clínicamente significativa de la calidad de vida específica de la enfermedad[105].

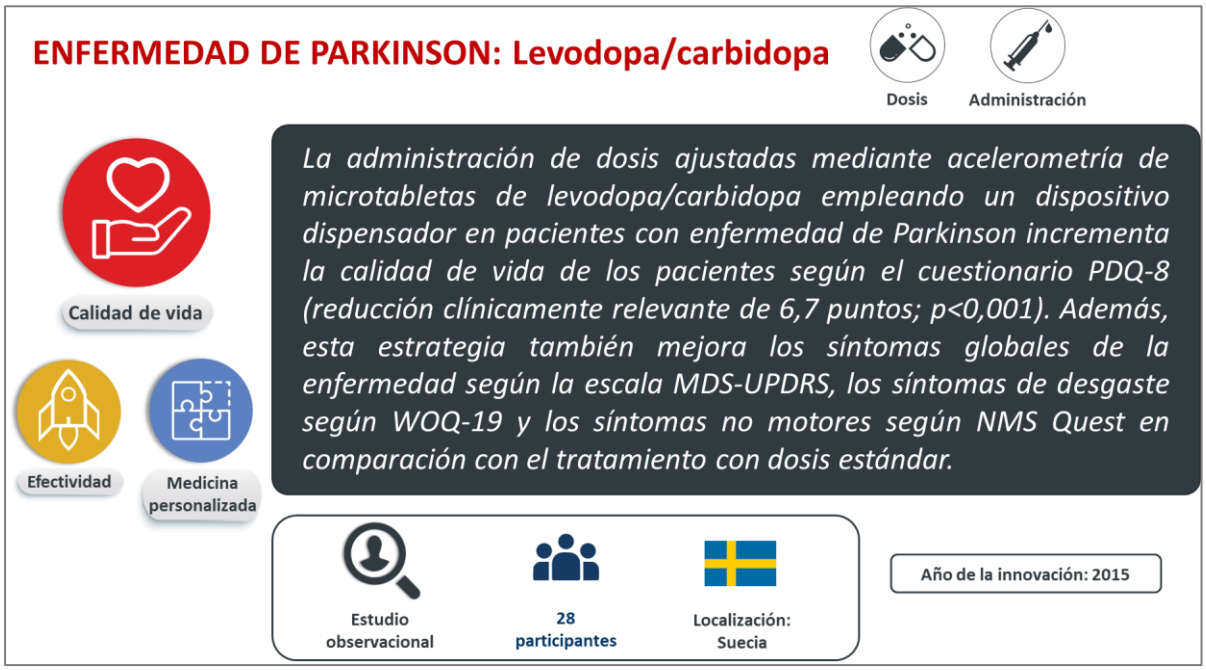

Figura 15. Aportación de valor de un nuevo dispositivo dispensador de tabletas de levodopa/carbidopa en enfermedad de Parkinson. Datos procedentes de un estudio observacional prospectivo en Suecia[105]. PDQ, *Parkinson's Disease Questionnaire*; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; WOQ, *Wearing-Off Questionnaire*; NMS, *Non-Motor Symptoms*.

La calidad de vida de pacientes con enfermedades respiratorias, como es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), también se ha visto mejorada gracias a las innovaciones incrementales en dispositivos. Recientemente, se ha autorizado el uso de un dispositivo inhalador que integra tres fármacos clásicos: budesonida, glicopirronio y formoterol fumarato (Figura 16). El tratamiento con esta combinación en pacientes con EPOC no controlada mejora su calidad de vida global, incluyendo síntomas e impacto de la enfermedad y actividad diaria, a medio y largo plazo (24 y 52 semanas)[106].

Figura 16. Aportación de valor de un nuevo inhalador que combina budesonida, formoterol fumarato y glicopirronio en enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Datos procedentes de un ensayo clínico internacional[106]. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SGRQ, *St. George's Respiratory Questionnaire*.

Necesidades no cubiertas y medicina individualizada

Según la EMA, una necesidad médica no cubierta se define como aquella condición para la que no existen métodos de diagnóstico, prevención o tratamiento adecuado[107]. Asimismo, un fármaco también puede responder a una necesidad no cubierta cuando constituye una ventaja terapéutica importante para el paciente respecto a tratamientos ya existentes[107]. En 2020, la Comisión Europea incluyó las necesidades no cubiertas como un área prioritaria de la estrategia farmacéutica[108], poniendo de manifiesto la importancia de abordar este problema a través de la innovación del medicamento, puesto que proporcionar una solución a este tipo de necesidades supone un avance en el campo sanitario que mejora los resultados en salud. Las necesidades no cubiertas pueden identificarse para una enfermedad específica, destacando el ámbito de las enfermedades raras, donde aproximadamente un 95% ni siquiera cuenta con tratamientos aprobados[108]. No obstante, una necesidad no cubierta también puede corresponder a un paciente o grupo de pacientes concreto dentro de una patología, con lo que suelen estar estrechamente relacionadas con estrategias de medicina personalizada. La innovación incremental es un sistema eficaz para proveer soluciones a este tipo de necesidades, como se ejemplificará a continuación.

La innovación incremental puede proporcionar solución a necesidades no cubiertas a través de la modificación de la forma de administración de medicamentos, como muestra el desarrollo de una nueva formulación de loxapina inhalada para enfermedades psiquiátricas (Figura 17). El uso de esta nueva forma de loxapina como medicación de emergencia para episodios de agitación en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar controla rápidamente los síntomas de dicha agitación (ej. impulsos incontrolados, tensión u hostilidad), observando un efecto terapéutico desde los 10 minutos tras la administración[109–111]. Esta loxapina también mejora el tiempo de respuesta (reducción media de 15 minutos) y el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento (14% vs 4%) respecto a otros antipsicóticos inyectables.[109–111] Además, reduce el uso de medicación de rescate y disminuye la necesidad de aplicar medidas de contención al paciente (empleadas en una media de 1,8% vs 19,8%) respecto a tratamientos inyectables y orales[112]. Esto se correlaciona con una mayor satisfacción de estos pacientes con la nueva forma de administración de loxapina[111]. En conjunto, esta innovación resuelve de forma más eficiente los estados de agitación en este tipo de patologías psiquiátricas, reduciendo el riesgo de lesiones en los pacientes y cuidadores.

Además, el empleo de una formulación inhalada puede suponer una ventaja gracias a una mayor disposición potencial del paciente a este tipo de administración[109].

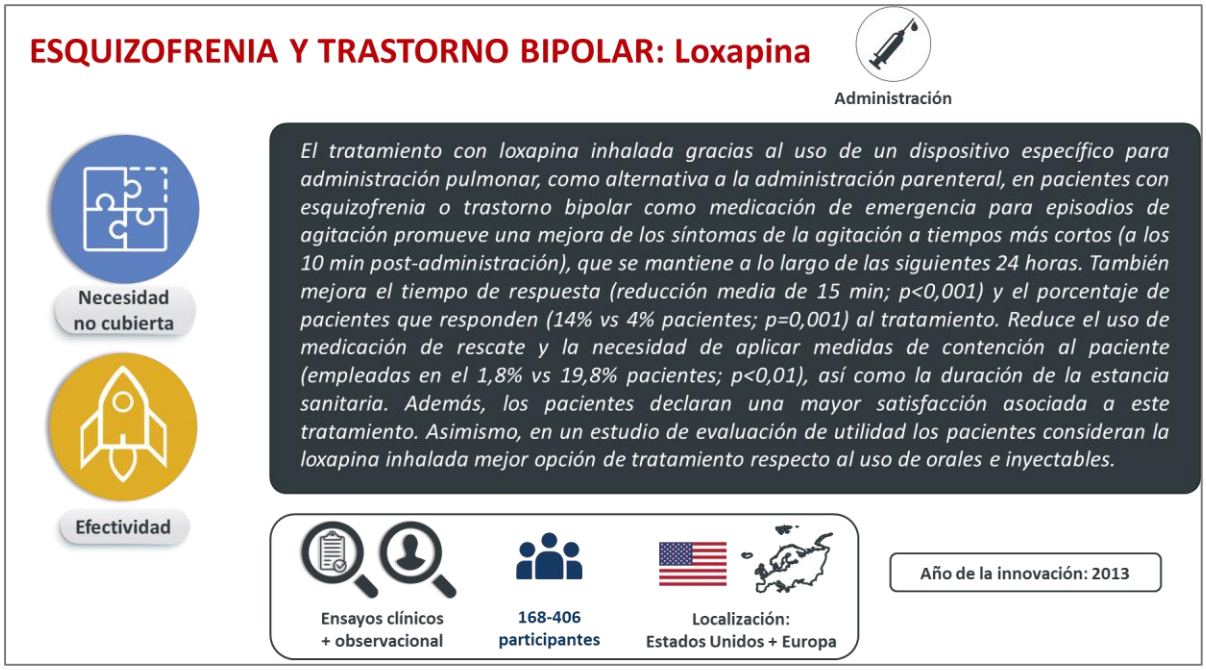

Figura 17. Aportación de valor de una nueva formulación de loxapina en esquizofrenia y trastorno bipolar. Datos procedentes de dos ensayos clínicos en Estados Unidos[109,110] y uno en Europa[111], un estudio observacional retrospectivo en Estados Unidos[112] y un análisis de utilidad en Suecia y Dinamarca[113].

La apomorfina es un caso claro de una modificación en la forma de administración del medicamento para adaptarse a necesidades no cubiertas asociadas a los episodios en off de la enfermedad de Parkinson. A pesar de existir tratamientos indicados para estos episodios en off, la duración de la respuesta al tratamiento es reducida, con el consiguiente control irregular de los síntomas y la necesidad de tomar medicación constante[114]. La apomorfina ha sufrido innovaciones incrementales consecutivas que buscan responder estas necesidades, así como facilitar la autoadministración del medicamento en este tipo de pacientes. Este fármaco ha pasado de ser un medicamento inyectable en consulta, a aparecer en versión autoinyectable y, más recientemente, como film sublingual (Figura 18) y en formulación inhalada (Figura 19). El tratamiento con la nueva formulación en film ha conseguido mejores resultados en los síntomas motores y disminuye el tiempo diario en off respecto a levodopa inhalada (reducción de 1,32 vs 0,01 horas)[115], lo que ha llevado a su aprobación por la FDA en 2020. Aunque actualmente no está aprobado por la EMA, se encuentra en ensayo clínico de fase III en Europa (NCT03391882)[116]. Por su parte, la nueva formulación de apomorfina inhalada tiene mayor velocidad de absorción comparado con la forma inyectable (concentración máxima alcanzada en 2 vs 30 minutos)[117,118]. En la misma línea, es un tratamiento que controla los síntomas motores de los episodios en off de forma rápida, detectándose el efecto

desde los 10 minutos tras la administración[117,119]. Esta nueva apomorfina se encuentra en fase de ensayo clínico, con miras a su aprobación en Europa. Otro ejemplo en enfermedad de Parkinson, esta vez relativo a medicina personalizada sería el caso anteriormente mencionado del dispositivo dispensador electrónico de tabletas de levodopa/carbidopa programable (Figura 15). Este nuevo tratamiento aborda la pérdida de efectividad a largo plazo de la levodopa mediante la personalización de las dosis en cada paciente, produciendo a su vez un mejora la sintomatología global, incluyendo los síntomas motores y de desgaste asociados a esta patología, en comparación con el tratamiento con dosis estándar[105].

Figura 18. Aportación de valor de una nueva formulación de apomorfina sublingual en enfermedad de Parkinson. Datos procedentes de un estudio observacional retrospectivo en Estados Unidos y Canadá[115] y un estudio de coste-efectividad en Estados Unidos[120]. UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

Figura 19. Aportación de valor de una nueva formulación de apomorfina inhalada en enfermedad de Parkinson. Datos procedentes de dos ensayos clínicos en Países Bajos[117,118] y un ensayo clínico en Reino Unido[119]. UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

El nuevo uso de fármacos previamente aprobados en otras patologías es una innovación incremental bastante frecuente para el abordaje de necesidades no cubiertas en enfermedades que carecen de tratamiento. Este es el caso de dos formulaciones novedosas de budesonida, que se han catalogado como medicamentos huérfanos debido a su indicación en enfermedades raras, la nefropatía por IgA y la esofagitis eosinofílica. La nefropatía por IgA es una patología crónica en la cual la función del riñón se va deteriorando progresivamente hasta producirse fallo renal. Es la glomerulonefritis más frecuente en todo el mundo, con una incidencia en España de 6,2 casos por millón de habitantes[121]. Esta enfermedad no contaba con estrategias terapéuticas eficaces hasta la aprobación de una budesonida de liberación prolongada[122]. Asimismo, el tratamiento con esta nueva formulación de budesonida ha mostrado eficacia en pacientes con nefropatía por IgA (Figura 20), donde mejora la sintomatología a medio y largo plazo (por ejemplo, mejora un 27% y 48% la ratio proteína/creatinina a 9 y 12 meses, entre otros factores)[123].

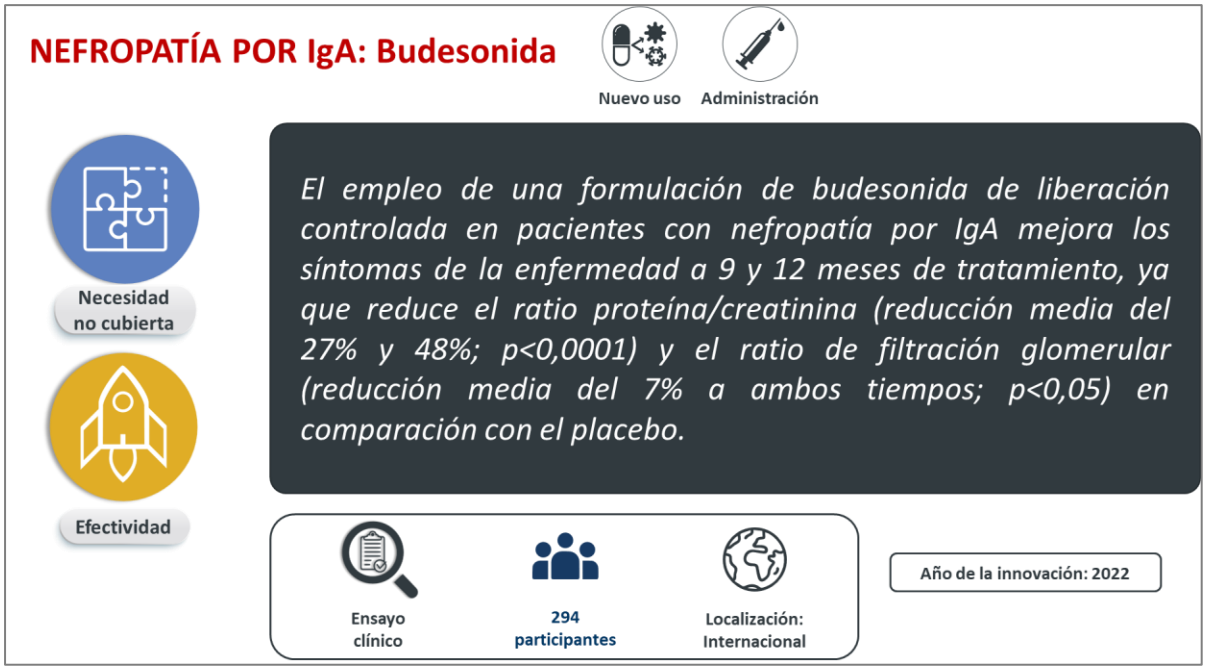

Figura 20. Aportación de valor de una nueva formulación de budesonida en nefropatía por IgA. Datos procedentes de un ensayo clínico internacional[123].

La esofagitis eosinofílica se caracteriza por una inflamación crónica y una disfunción del esófago, que dificulta la deglución de alimentos. Además, es una patología cuya una incidencia y prevalencia globales van en aumento, con 6,6 y 34,4 casos por 100.000 habitantes en 2019, respectivamente[124], subrayando la necesidad de encontrar tratamientos efectivos. En Europa, la esofagitis eosinofílica carecía de medicamentos para su tratamiento hasta la aprobación de una nueva forma de budesonida en comprimidos bucodispersables (Figura 21)[125]. El empleo de esta nueva formulación de budesonida en pacientes con esofagitis eosinofílica mejora la calidad de vida, a nivel psicosocial, emocional y relacionada con la ingesta, e induce remisión de la enfermedad (>70% pacientes en remisión a 48 semanas)[126–128]. Cabe resaltar que los pacientes muestran alta satisfacción por el tratamiento (>90% pacientes están satisfechos o muy satisfechos)[126].

Figura 21. Aportación de valor de una nueva formulación de budesonida en esofagitis eosinofílica. Datos procedentes de dos ensayos clínicos en Alemania[126,127]. EoE-QoL-A, *Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Scale for Adults*.

Reducción de costes

El valor de un medicamento está determinado por el beneficio clínico y social que aporta a los pacientes, parámetros que a su vez pueden suponer un determinado impacto económico para el sistema sanitario. Este valor está estrechamente relacionado con otros valores de la innovación incremental introducidos anteriormente, como por ejemplo la mejora en la adherencia del paciente al tratamiento. El coste de un medicamento comprende gastos directos, donde se incluyen el precio del propio fármaco y el uso de recursos sanitarios (consultas, hospitalización, etc.), pero también comporta costes indirectos, representados principalmente por la productividad laboral del paciente[10]. La aprobación de fármacos innovadores puede suponer un ahorro de costes en todos estos aspectos, por ejemplo, reduciendo el gasto hospitalario debido a una menor tasa de complicaciones de la enfermedad, disminuyendo la carga de cuidados personales (formales o informales) que requiere un paciente o aumentando la productividad laboral gracias a un estado de salud mejorado[10,129]. El desarrollo de modificaciones incrementales que reduzcan el gasto, manteniendo o mejorando la efectividad, suponen un atractivo para el sistema de salud y podrían inclinar la balanza hacia el uso de un medicamento concreto.

La reducción en el coste sanitario de una enfermedad se puede conseguir a través de las innovaciones incrementales en la forma de administración, como ocurre con la prevención de la gripe. Se ha aprobado el uso de una vacuna tetravalente de virus influenza atenuados que se administra mediante un aerosol nasal, a diferencia de las vacunas clásicas contra este virus, que son inyectables (Figura 22). El uso de esta vacuna en aerosol es una estrategia de tratamiento satisfactoria (según el 83,3% de los responsables de los niños vacunados) y fácil de emplear (según el 60,7% de los profesionales sanitarios)[130]. Según el sistema de salud de Finlandia, la vacunación de niños (desde 2 a <18 años) con esta nueva formulación reduce el coste total de la enfermedad a 20 años en comparación con vacunas de virus inactivados, gracias a una disminución del número de infecciones sintomáticas, consultas de atención primaria y hospitalizaciones, entre otros (medias estimadas de 35.600, 5.300 y 170, respectivamente)[131]. Además, el uso de esta vacuna aumenta los años de vida ajustados por calidad y es un tratamiento coste-efectivo para este país europeo.

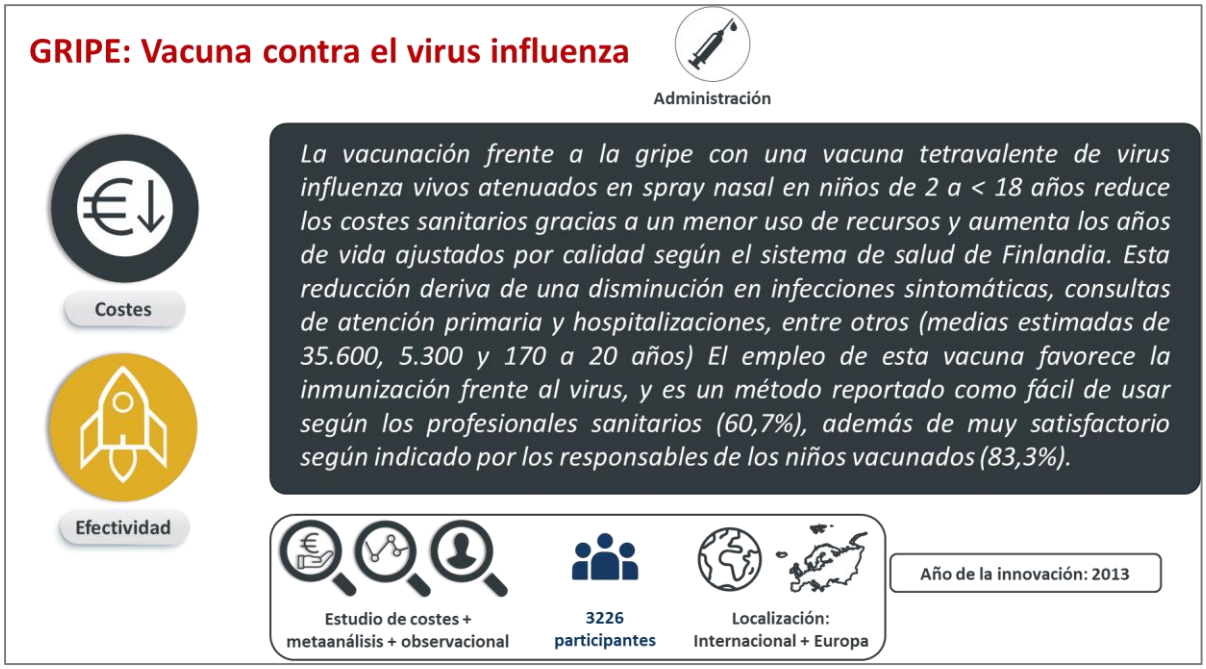

Figura 22. Aportación de valor de una nueva formulación de vacuna contra el virus influenza en la prevención de la gripe. Datos procedentes de un estudio de coste-efectividad en Finlandia[131], un metaanálisis internacional[132] y un estudio observacional retrospectivo en Italia[130].

Los costes asociados a la colitis ulcerosa se han visto disminuidos gracias al desarrollo de una nueva forma de administración de budesonida con una posología modificada. Esta formulación se ha producido mediante tecnología MMX (*MultiMatriX*), que consiste en la inclusión del principio activo en cápsulas recubiertas de un polímero resistente al pH gástrico, con la consiguiente liberación controlada y sostenida del fármaco en el colon (Figura 23)[133]. El tratamiento con este fármaco en pacientes con colitis ulcerosa suave a moderada supone una reducción del coste por paciente (ahorro de 366€) a 5 años según el sistema sanitario de Países Bajos[134]. Este ahorro resulta de un menor uso de recursos sanitarios, principalmente debido a que deja de ser necesaria la administración de medicación suplementaria. Según un estudio de coste-efectividad realizado en Polonia, el tratamiento con esta nueva formulación de budesonida también ahorra costes (1.885€ por paciente a 20 años) gracias a una disminución en la tasa de efectos secundarios[135].

Figura 23. Aportación de valor de una nueva formulación de budesonida en colitis ulcerosa. Datos procedentes de un estudios de coste-efectividad en Países Bajos[134], un estudio de coste de tratamiento en Polonia[135], un ensayo clínico internacional[136] y un estudio observacional prospectivo europeo[137]. SIBDQ, *Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*.

El tratamiento de la hemofilia A con factor VIII recombinante constituye otro caso de innovación incremental en la forma de administración que aporta valor en costes (Figura 24). Actualmente, se comercializa un factor VIII recombinante que presenta vida media extendida mediante la fusión de la proteína con un fragmento Fc. Esta nueva formulación da lugar a una modificación en la posología, disminuyendo la frecuencia de inyección, al mismo tiempo mejorando la eficacia[138,139]. En Suecia, el uso de este factor profiláctico en pacientes con hemofilia A severa, en comparación con factor VIII convencional, aumenta los años de vida ajustados por calidad y reduce los costes de la enfermedad a lo largo de la vida del paciente (ahorro estimado de 800.000€ a 70 años), debido a un menor índice de hemorragias y disminución de la frecuencia de inyección del fármaco[139].

El coste de la enfermedad se puede reducir mediante la combinación de medicamentos en un único producto, como se ha reportado para la polipíldora que contiene aspirina, atorvastatina y ramipril, empleada en prevención cardiovascular (Figura 11). Según el sistema sanitario español, el tratamiento con la polipíldora reduciría el gasto sanitario a 10 años en comparación con los monocomponentes (reducción de 509.861€ por cada 1.000 pacientes), ahorro derivado de una menor incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (11 y 46 eventos por cada 1.000 pacientes)[88]. Además, se observa un aumento en los años de vida y en los años de vida ajustados por calidad con este tratamiento.[88] Estos datos coinciden con un estudio de costes en práctica

real en España, donde el empleo de la polipíldora supone menor coste total, correspondiente a una reducción en el uso de recursos sanitarios, en comparación con otras estrategias estándar de tratamiento[89].

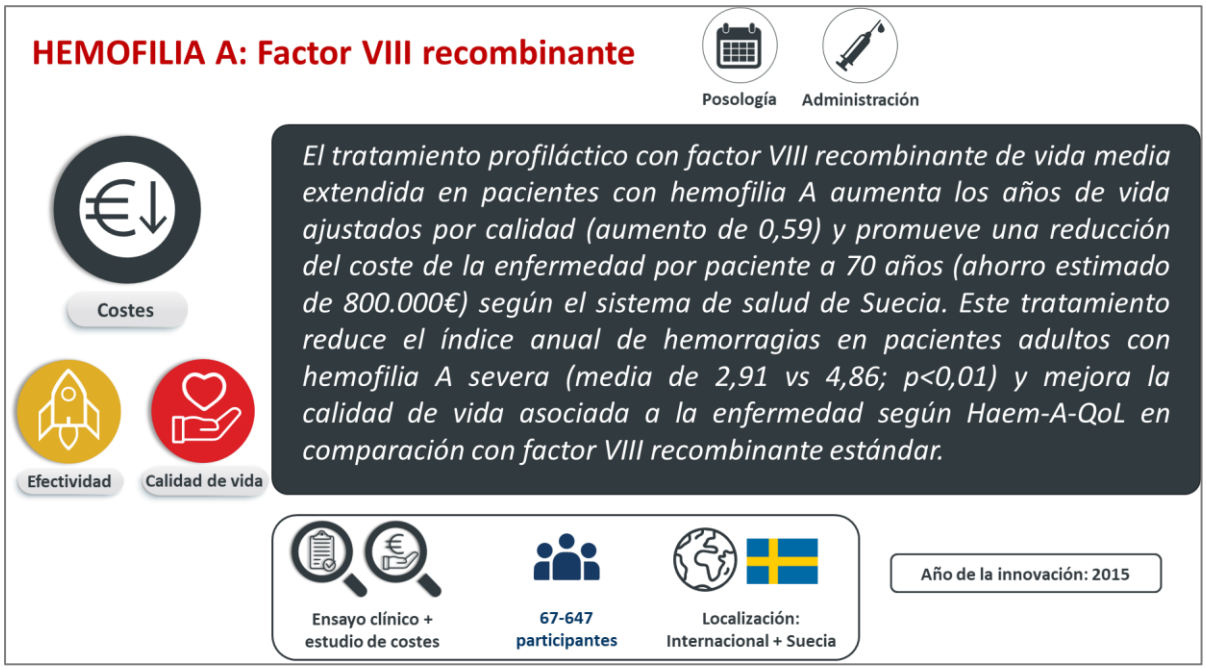

Figura 24. Aportación de valor de una nueva formulación de factor VIII recombinante en hemofilia A. Datos procedentes de un estudio de coste-utilidad en Suecia[139] y un ensayo clínico internacional[140].

05

Reflexiones sobre el paradigma actual

En el presente informe se aborda la innovación incremental entendida como desarrollos adicionales de medicamentos existentes, que incluyen nuevas formas de administración o formulaciones, combinación de medicamentos, modificaciones en la posología o en la cantidad de principio activo y nuevos usos de la medicación.

Un gran volumen de la innovación médica está representado actualmente por este tipo de innovaciones[8]. En torno a un 40% de los fármacos que han llegado al mercado en la última década han surgido de la innovación incremental, siendo este porcentaje notablemente superior (65%-70%) si únicamente se compara la autorización de productos disruptivos e incrementales (excluyendo de los primeros las aprobaciones de fármacos ya existentes para su uso en nuevas indicaciones dentro de la misma área terapéutica)[11]. Además de su peso en términos de volumen e inversión, según un estudio de 2006, el 63% de los fármacos incluidos en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) correspondía a fármacos evolucionados a partir un producto previamente aprobado para su uso clínico[141]. De forma similar, la AEMPS ha elaborado una lista de medicamentos estratégicos para el sistema sanitario en el que aparecen 541 productos farmacéuticos correspondientes solo a 295 principios activos, apuntando a una alta representación de medicamentos procedentes de innovación incremental[142].

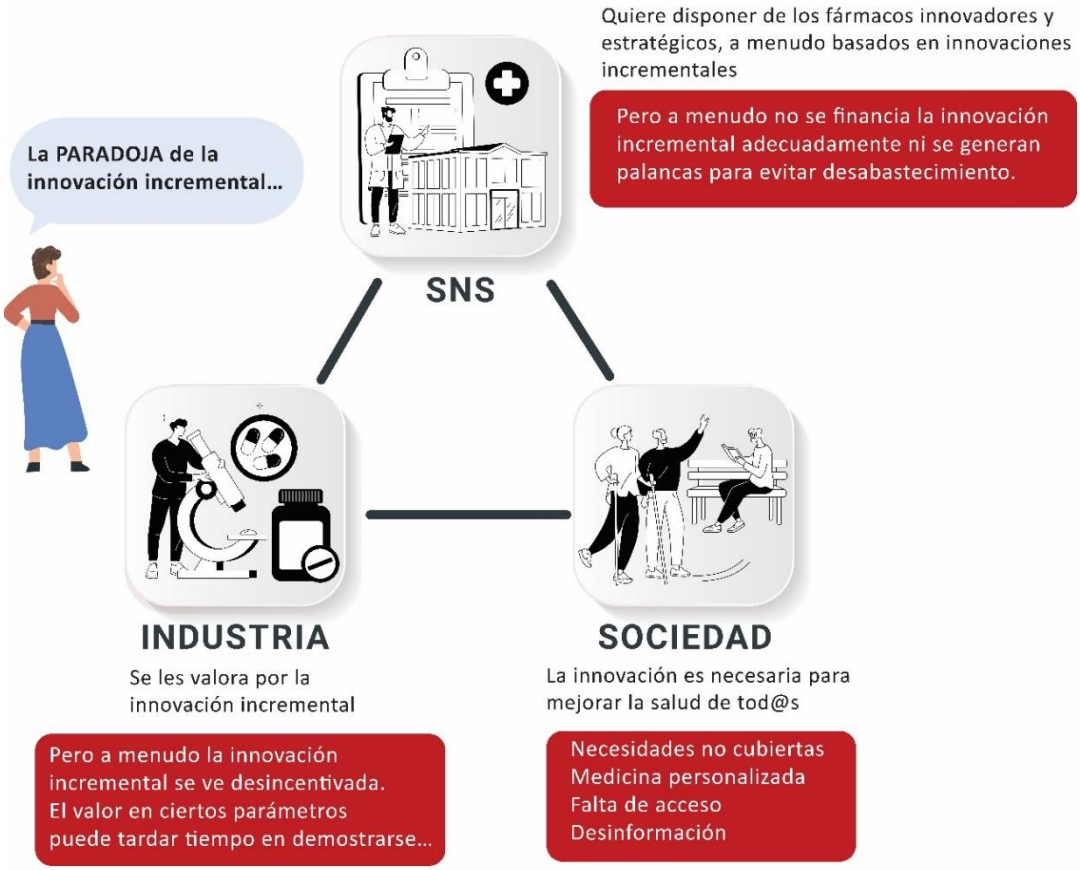

Figura 25. Paradoja de la innovación incremental en el marco actual.

La innovación incremental es clave tanto en el mantenimiento y adaptación de medicamentos esenciales como en la personalización de la medicina y juega un papel central para la EMA, tal y como lo ha reflejado en su estrategia para las agencias de evaluación[143]. Sin embargo, a día de hoy, en numerosas ocasiones no existe un reconocimiento adecuado de este tipo de mejoras terapéuticas por parte de los organismos decisores de la financiación, lo que puede desincentivar su desarrollo[7,144]. A menudo, el desarrollo incremental se identifica con un gasto innecesario de recursos derivado de replicar productos existentes o con un afán por extender la protección de una patente y retrasar la salida al mercado de medicamentos genéricos[5,8,19,144]. Esta concepción pone en segundo plano los beneficios atribuidos al fármaco incremental, alegando poca o ninguna ventaja clínica de estas innovaciones respecto a medicamentos aprobados[8]. En consecuencia, un alto porcentaje de las innovaciones incrementales obtienen recomendaciones de reembolso negativas por parte de las agencias de evaluación de tecnología sanitaria (en torno a un 25% en Europa entre 2011 y 2017)[11]. Esto repercute negativamente en los acuerdos de precios, pudiendo conseguir un reembolso limitado en comparación con productos disruptivos[11,31,145]. Cabe señalar que paradójicamente, algunas innovaciones incrementales, particularmente nuevos usos de medicamentos existentes, no se llegan a reflejar en la ficha técnica, si bien se emplean en la práctica habitual e incluso, se llegan a utilizar como comparadores en las evaluaciones económicas.

En España, el sistema de precios de referencia a menudo equipara aquellos fármacos que proceden de innovación incremental, sobre los que se ha llevado a cabo un desarrollo clínico, a fármacos que son simplemente nuevas ediciones de presentaciones ya aprobadas con el mismo principio activo, lo cual puede desincentivar la incorporación del medicamento incremental al sistema sanitario, así como el interés de la industria farmacéutica en potenciar este tipo de desarrollos[7]. A este respecto, el anteproyecto de modificación de la Ley de Garantías ya contempla un cambio del sistema de precios de referencia para valorar las aportaciones que supongan un beneficio incremental en la utilización de medicamentos[146]. No obstante, será necesario esperar al completo desarrollo de la ley para determinar si estos aspectos son finalmente incorporados.

La innovación incremental responde al objetivo de satisfacer necesidades no cubiertas o mejorar la experiencia del paciente y, como se ha reflejado en este informe, a menudo requiere de un intenso proceso de innovación y desarrollo. Este proceso está orientado, por ejemplo, a optimizar dispositivos específicos o técnicas de combinación o liberación novedosas, que pueden permitir ventajas tan significativas como la administración conjunta de varios medicamentos (véase ejemplos en leucemia mieloide

aguda, enfermedades cardiovasculares y respiratorias en figuras 7, 8, 11, 12 y 16), conseguir cobertura de un tratamiento crónico con administraciones espaciadas en el tiempo (véase ejemplos en esquizofrenia, diabetes y esclerosis múltiple, en figuras 3, 10 y 13) o la autoadministración de medicaciones en situaciones de emergencia (véase ejemplos en esquizofrenia, trastorno bipolar y enfermedad de Parkinson en figuras 17 y 18).

El concepto de valor en innovación incremental, tal y como se ha expuesto a lo largo del informe, es asimismo multidimensional, pudiendo abarcar desde mejoras en efectividad, tolerancia y adherencia, como impactar sobre necesidades no cubiertas, medicina individualizada, calidad de vida y reducción de costes. Aunque en el informe se ha tratado cada parámetro de valor de forma separada para así subrayar su relevancia con ejemplos concretos, cabe recalcar la interconexión que existe a menudo entre ellos de manera frecuente. Así, por ejemplo, una mayor tolerancia es frecuente que se traduzca en una mayor adherencia o efectividad que, a su vez, se puede reflejar en una reducción de costes, gracias a la disminución del uso de recursos sanitarios derivado de un control más eficiente de la enfermedad. Basándonos en datos reales, en España se estima que un aumento del 10% sobre las tasas de adherencia de 4 enfermedades de alta incidencia, supondría ahorros de más de 500 millones de euros en costes sanitarios directos[10].

En consecuencia, mientras que para innovaciones muy recientes se suelen reportar únicamente mejoras o mantenimiento en efectividad o tolerancia, claves en el proceso de aprobación, con el paso de los años es común que se evidencien aportaciones de las innovaciones incrementales en otras áreas. Un ejemplo claro de esto, desarrollado en nuestro país, es la polipíldora para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, que ha demostrado valor tanto en adherencia y efectividad, como en calidad de vida y costes, incluyendo datos de vida real[84,85,88,89].

En definitiva, la innovación incremental puede aportar desarrollos muy relevantes con respecto al fármaco original, suponiendo en muchas ocasiones un gran impacto en la vida de los pacientes y, de manera última, en la sociedad y en el sistema de salud. Por lo tanto, dado el contexto regulatorio actual y en línea con los objetivos del anteproyecto de modificación de la Ley de Garantías[146] parece importante buscar fórmulas que permitan establecer incentivos adecuados para aquellas innovaciones incrementales de interés para el sistema sanitario, así como garantizar su acceso ágil y homogéneo en las diferentes comunidades autónomas.

06

Referencias

1. EFPIA. R&D intensity. https://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-rd/rd-intensity/.
2. EFPIA. Pharmaceutical R&D expenditure in Europe, USA and Japan. https://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-rd/pharmaceutical-rd-expenditure-in-europe-usa-china-and-japan/.
3. EFPIA. R&D in Europe. https://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-rd/rd-in-europe/.
4. EFPIA. Estimated costs of bringing a new entity to market. https://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-rd/estimated-costs-of-bringing-a-new-entity-to-market/.
5. Globerman S & Lybecker KM. The Benefits of Incremental Innovation. Focus on the Pharmaceutical Industry. (2014).
6. Weber. Evaluación, financiación y regulación de los medicamentos innovadores en los países desarrollados. (2017).
7. Innovación incremental de los medicamentos: mejoras que aportan grandes beneficios - FarmaIndustria. https://www.farmaindustria.es/web/prensa/notas-de-prensa/2021/02/09/innovacion-incremental-de-los-medicamentos-mejoras-que-aportan-grandes-beneficios/.
8. IFPMA. Incremental Innovation: Adapting to patient needs. (2013).
9. Farmaindustria. Por qué los pacientes reclaman más apoyo a la innovación incremental de medicamentos. https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2021/08/sept_innova_incremental.pdf (2021).
10. Fundación Weber. El valor del medicamento desde una perspectiva social. (2021) doi:10.37666/L12-2021.
11. IQVIA. White paper: Assessing Person-Centered Therapeutic Innovations. Are usage experience and outcome benefits from Person-Centered Therapeutic Innovations appropriately valued? (2019).
12. Kaló, Z. *et al.* Development of a core evaluation framework of value-added medicines: report 2 on pharmaceutical policy perspectives. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* **19**, 1–8 (2021).
13. Petykó, Z. I. *et al.* Development of a core evaluation framework of value-added medicines: report 1 on methodology and findings. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* **19**, 1–9 (2021).
14. Farmaindustria trabaja en un plan para fomentar la innovación incremental de los medicamentos - FarmaIndustria. 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. World Economic Forum. Financing and Implementing Innovation in Healthcare Systems: A Component of the Precision Medicine Readiness Principles. (2021).
16. Johnson, T. J. & Brownlee, M. J. Development and innovation of system resources to optimize patient care. *American Journal of Health-System Pharmacy* **75**, 465–472 (2018).
17. GlaxoSmithKline Communications and Government Affairs. GSK Public policy positions. Incremental Innovation. (2019).
18. Ponzianelli, A. *et al.* Acta Scientific Pharmacology Incremental Innovation and its Value in Health Care System. (2021).
19. Petkantchin V. The advantages of incremental pharmaceutical innovation. (2012).

20. Incremental innovation: improve approved drugs to optimize their effectiveness - Archyde. https://www.archyde.com/incremental-innovation-improve-approved-drugs-to-optimize-their-effectiveness/?amp.
21. Pharma Industry Outlines Opportunity for Incremental Innovation to Improve Global Health. https://www.pharmtech.com/view/pharma-industry-outlines-opportunity-incremental-innovation-improve-global-health.
22. Morgan, S., Lopert, R. & Greyson, D. Toward a definition of pharmaceutical innovation. *Open Medicine* **2**, e4 (2008).
23. Soto Álvarez, J. Grado de innovación de los nuevos medicamentos: propuesta de criterios que deben tenerse en cuenta para su valoración. *Med Clin (Barc)* **132**, 481–483 (2009).
24. US-India Business Council. The Value Of Incremental Pharmaceutical Innovation: Benefits For Indian Patients and Indian Business. (2009).
25. Berndt, E. R., Cockburn, I. M. & Grépin, K. A. The impact of incremental innovation in biopharmaceuticals: drug utilisation in original and supplemental indications. *Pharmacoeconomics* **24 Suppl 2**, 69–86 (2006).
26. Esteva Salà, E. Considerations regarding incremental drug innovation. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* 185–194 (2021) doi:10.53519/ANALESRANF.2021.87.02.07.
27. Pérez-Jover, V., Sala-González, M., Guilabert, M. & Mira, J. J. Mobile Apps for Increasing Treatment Adherence: Systematic Review. *J Med Internet Res* **21**, (2019).
28. Lammari, N. *et al.* Encapsulation methods of active molecules for drug delivery. doi:10.1016/B978-0.
29. Hernández-Rodríguez, M. Á. *et al.* Evolution of polypharmacy in a spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **29**, 433–443 (2020).
30. Hanif, K., Bid, H. K. & Konwar, R. Reinventing the ACE inhibitors: some old and new implications of ACE inhibition. *Hypertens Res* **33**, 11–21 (2010).
31. Petykó, Z. I., Inotai, A., Holtorf, A. P., Brixner, D. & Kaló, Z. Barriers and facilitators of exploiting the potential of value-added medicines. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* **20**, 229–236 (2020).
32. How EMA evaluates medicines for human use | European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines#assessment-process-section.
33. ISM. https://rovi.es/ism.
34. Llaudó, J. *et al.* Phase I, open-label, randomized, parallel study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of one intramuscular injection of risperidone ISM at different dose strengths in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (PRISMA-1). *Int Clin Psychopharmacol* **31**, 323–331 (2016).
35. Carabias, L. A. *et al.* A phase II study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of Risperidone ISM multiple intramuscular injections once every 4 weeks in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* **33**, 79–87 (2018).
36. Correll, C. U. *et al.* Efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM® in schizophrenic patients with an acute exacerbation. *npj Schizophrenia 2020 6:1* **6**, 1–9 (2020).
37. Walling, D. P. *et al.* The Steady-State Comparative Bioavailability of Intramuscular Risperidone ISM and Oral Risperidone: An Open-Label, One-Sequence Study. *Drug Des Devel Ther* **15**, 4371–4382 (2021).

38. Filts, Y. *et al.* Long-term efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM® in the treatment of schizophrenia: Results from a 12-month open-label extension study. *Schizophr Res* **239**, 83–91 (2022).
39. Mahlich, J., Olbrich, K., Wilk, A., Wimmer, A. & Wolff-Menzler, C. Time to Treatment Discontinuation in German Patients with Schizophrenia: Long-Acting Injectables versus Oral Antipsychotics. *Clin Drug Investig* **41**, 99–113 (2021).
40. SUBA® Bioavailability Technology - Mayne Pharma Group Limited. https://www.maynepharma.com/innovation/specialty-technologies/suba-bioavailability-technology/.
41. Rauseo, A. M. *et al.* Bioavailability of Single-Dose SUBA-Itraconazole Compared to Conventional Itraconazole under Fasted and Fed Conditions. *Antimicrob Agents Chemother* **65**, (2021).
42. Thompson, G. R., Lewis, P., Mudge, S., Patterso, T. F. & Burnet, B. P. Open-Label Crossover Oral Bioequivalence Pharmacokinetics Comparison for a 3-Day Loading Dose Regimen and 15-Day Steady-State Administration of SUBA-Itraconazole and Conventional Itraconazole Capsules in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother* **64**, (2020).
43. Lindsay, J. *et al.* Serum levels, safety and tolerability of new formulation SUBA-itraconazole prophylaxis in patients with haematological malignancy or undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **72**, 3414–3419 (2017).
44. Launay, M. *et al.* Posaconazole Tablets in Real-Life Lung Transplantation: Impact on Exposure, Drug-Drug Interactions, and Drug Management in Lung Transplant Patients, Including Those with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* **62**, (2018).
45. Leclerc, E. *et al.* Prevention of Invasive Aspergillus Fungal Infections with the Suspension and Delayed-Release Tablet Formulations of Posaconazole in Patients with Haematologic Malignancies. *Scientific Reports 2018 8:1* **8**, 1–5 (2018).
46. Durani, U. *et al.* Retrospective Comparison of Posaconazole Levels in Patients Taking the Delayed-Release Tablet versus the Oral Suspension. *Antimicrob Agents Chemother* **59**, 4914–4918 (2015).
47. Cumpston, A. *et al.* Superior Serum Concentrations with Posaconazole Delayed-Release Tablets Compared to Suspension Formulation in Hematological Malignancies. (2015) doi:10.1128/AAC.00581-15.
48. Wass, E. N., Hernandez, E. A. & Sierra, C. M. Comparison of the Efficacy of Posaconazole Delayed Release Tablets and Suspension in Pediatric Hematology/Oncology Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* **25**, 47–52 (2020).
49. Torok, M. E., Moran, E. & Cooke, F. Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology. 1–7 (2016) doi:10.1093/MED/9780199671328.001.0001.
50. Griffith, D. E. *et al.* Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease: Sustainability and Durability of Culture Conversion and Safety of Long-term Exposure. *Chest* **160**, 831–842 (2021).
51. Winthrop, K. L. *et al.* Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Mycobacterium avium Complex Lung Disease: A 12-Month Open-Label Extension Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc* **18**, 1147–1157 (2021).
52. Lancet, J. E. *et al.* Cpx-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* **36**, 2684–2692 (2018).
53. Lancet, J. E. *et al.* CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid

leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol* **8**, e481–e491 (2021).
54. Rautenberg, C. *et al.* Real-world experience of CPX-351 as first-line treatment for patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* **11**, (2021).
55. Chiche, E. *et al.* Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort. *Blood Adv* **5**, 176–184 (2021).
56. Guolo, F. *et al.* CPX-351 treatment in secondary acute myeloblastic leukemia is effective and improves the feasibility of allogeneic stem cell transplantation: results of the Italian compassionate use program. *Blood Cancer Journal 2020 10:10* **10**, 1–11 (2020).
57. Cortes, J. E. *et al.* Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease or Toxicity (Q-TWiST) analysis of CPX-351 versus 7 + 3 in older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML. *J Hematol Oncol* **14**, 1–9 (2021).
58. Mourad, J. J., Amodeo, C., De Champvallins, M., Brzozowska-Villatte, R. & Asmar, R. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Hypertens* **35**, 1481–1495 (2017).
59. Mazza, A. *et al.* Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. *Adv Ther* **34**, 975–985 (2017).
60. Mazza, A. *et al.* Long-term effect of the perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination on left ventricular hypertrophy in outpatient hypertensive subjects. *Biomed Pharmacother* **120**, (2019).
61. Borghi, C. *et al.* A real-world analysis of pharmacoutilization and outcomes of patients on perindopril/amlodipine/indapamide free vs single-pill combination in Italy. *J Hypertens* **41**, e310 (2023).
62. Tsioufis, K., Douma, S., Kallistratos, M. S. & Manolis, A. J. Effectiveness and Adherence to Treatment with Perindopril/Indapamide/Amlodipine Single-Pill Combination in a Greek Population with Hypertension. *Clin Drug Investig* **39**, 385–393 (2019).
63. Borghi, C. *et al.* Adherence to Triple Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine: Findings from Real-World Analysis in Italy. *Adv Ther* (2023) doi:10.1007/S12325-023-02451-Y.
64. Stegemann, S. EMA workshop. What do we need to consider to ensure medication adherence of older adults. (2012).
65. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. (2003).
66. Osterberg, L. & Blaschke, T. *Adherence to Medication*. *The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UNIVERSITY OF ILLINOIS on* vol. 353 www.nejm.org (2005).
67. Julius, R. J., Novitsky, M. A. & Dubin, W. R. Medication adherence: A review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract* **15**, 34–44 (2009).
68. Kini, V. & Michael Ho, P. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA* **320**, 2461–2473 (2018).
69. Changing the Pill: Tackling Medication Adherence Through Innovative Technology | National Center for Advancing Translational Sciences. https://ncats.nih.gov/pubs/features/changing-the-pill-tackling-medication-adherence-through-innovative-technology.
70. Furman, B. L. Glargine Insulin. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* 1–2 (2007) doi:10.1016/B978-008055232-3.61824-0.

71. Wright, E. E. *et al.* Real-world persistence, adherence, health care resource utilization, and costs in people with type 2 diabetes switching from a first-generation basal insulin to a second-generation (insulin glargine 300 U/mL) vs an alternative first-generation basal insulin. *J Manag Care Spec Pharm* **28**, 592–603 (2022).
72. Zhou, F. L. *et al.* Hypoglycaemia and treatment patterns among insulin-treated patients with type 2 diabetes who switched to insulin glargine 300 units/mL versus other basal insulin in a real-world setting. *Endocrinol Diabetes Metab* **2**, e00073 (2019).
73. Wieringa, T. H., De Wit, M., Twisk, J. W. & Snoek, F. J. Improved diabetes medication convenience and satisfaction in persons with type 2 diabetes after switching to insulin glargine 300 U/mL: results of the observational OPTIN-D study. *BMJ Open Diabetes Res Care* **6**, e000548 (2018).
74. Colin, I. M., Alexandre, K., Bruhwyler, J., Scheen, A. & Verhaegen, A. Patient-Reported Outcomes with Insulin Glargine 300 U/mL in People with Type 2 Diabetes: The MAGE Multicenter Observational Study. *Diabetes Ther* **11**, 1835–1847 (2020).
75. Ritzel, R. *et al.* Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **20**, 541–548 (2018).
76. Home, P. D. *et al.* New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care* **38**, 2217–2225 (2015).
77. Novo Nordisk's once-weekly insulin hits goals in phase 3 trials. https://www.fiercebiotech.com/biotech/onwards-novo-nordisks-once-weekly-insulin-marches-after-hitting-goals-pair-phase-3-trials.
78. Philis-Tsimikas, A. *et al.* Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab* **25**, (2023).
79. Nishimura, E. *et al.* Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care* **9**, e002301 (2021).
80. Heise, T. *et al.* Basal Insulin Fc (BIF), A Novel Insulin Suited For Once Weekly Dosing For The Treatment of Patients With Diabetes Mellitus. *J Endocr Soc* **5**, A329–A329 (2021).
81. Bajaj, H. S. *et al.* Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* **44**, 1586–1594 (2021).
82. Frias, J. P. *et al.* Once Weekly Basal Insulin Fc (BIF) is Safe and Efficacious in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Previously Treated With Basal Insulin. *J Endocr Soc* **5**, A448–A449 (2021).
83. Marcum, Z. A. & Gellad, W. F. Medication Adherence to Multi-Drug Regimens. *Clin Geriatr Med* **28**, 287 (2012).
84. González-Juanatey, J. R. *et al.* The CNIC-Polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study. *Int J Cardiol* **361**, 116–123 (2022).
85. Cosin-Sales, J. *et al.* Evaluating patients' satisfaction and preferences with a secondary prevention cardiovascular polypill: The Aurora Study. *J Comp Eff Res* **10**, 975–985 (2021).
86. Averell, C. M. *et al.* Medication adherence in patients with asthma using once-daily versus twice-daily ICS/LABAs. *Journal of Asthma* **58**, 102–111 (2021).

87. Parimi, M. *et al.* Persistence and Adherence to ICS/LABA Drugs in UK Patients with Asthma: A Retrospective New-User Cohort Study. *Adv Ther* **37**, 2916–2931 (2020).
88. Barrios, V. *et al.* Usefulness of a Cardiovascular Polypill in the Treatment of Secondary Prevention Patients in Spain: A Cost-effectiveness Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* **70**, 42–49 (2017).
89. Cordero, A. *et al.* The real-world cost and health resource utilization associated to the CNIC-polypill compared to usual care. *Eur Heart J* **42**, (2021).
90. Kerwin, E. *et al.* Fluticasone furoate/vilanterol once daily improves night-time awakenings in asthma patients with night symptoms: Post hoc analyses of three randomized controlled trials. *J Asthma* **55**, 890–897 (2018).
91. Vallejo-Aparicio, L. A. *et al.* Cost–consequence analysis of fluticasone furoate/vilanterol for asthma management in Spain: an analysis based on the Salford Lung Study in asthma. *The European Journal of Health Economics* **21**, 7 (2020).
92. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. (2009).
93. European Medicines Agency. Report - Oncology Working Party Health Related Quality of Life (HRQoL) workshop. (2012).
94. Fayers, P. M. & Machin, D. *Quality of Life: The assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes*. (2016).
95. McKeage, K. Glatiramer Acetate 40 mg/mL in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Review. *CNS Drugs* **29**, 425–432 (2015).
96. Cutter, G. *et al.* Satisfaction and adherence with glatiramer acetate 40mg/mL TIW in RRMS after 12 months, and the effect of switching from 20mg/mL QD. *Mult Scler Relat Disord* **40**, (2020).
97. Muñoz Torres, M. Degludec, a new ultra-long-acting basal insulin for the treatment of diabetes mellitus type 1 and 2: Advances in clinical research. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* **61**, 153–159 (2014).
98. Lecumberri, E. *et al.* Quality-of-life and treatment satisfaction in actual clinical practice of patients with Type 1 diabetes mellitus (T1DM) and hypoglycemia treated with insulin degludec. *https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1419172* **34**, 1053–1059 (2018).
99. Freemantle, N., Evans, M., Christensen, T., Wolden, M. L. & Bjorner, J. B. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* **15**, 564–571 (2013).
100. Freemantle, N. *et al.* Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36®) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. *Diabetic Medicine* **30**, 226–232 (2013).
101. Evans, M., Moes, R. G. J., Pedersen, K. S., Gundgaard, J. & Pieber, T. R. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U300 in the Netherlands: Evidence From a Randomised Controlled Trial. *Adv Ther* **37**, 2413–2426 (2020).
102. Jendle, J. *et al.* Real-world cost-effectiveness of insulin degludec in type 1 and type 2 diabetes mellitus from a Swedish 1-year and long-term perspective. *J Med Econ* **23**, 1311–1320 (2020).
103. Russel-Szymczyk, M., Valov, V., Savova, A. & Manova, M. Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U100 in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Bulgaria. *BMC Endocr Disord* **19**, 1–10 (2019).
104. Mezquita-Raya, P., Darbà, J., Ascanio, M. & Ramírez de Arellano, A. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with insulin glargine u100 for

the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus - from the Spanish National Health System perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* **17**, 587–595 (2017).
105. Johansson, D. *et al.* Individualization of levodopa treatment using a microtablet dispenser and ambulatory accelerometry. *CNS Neurosci Ther* **24**, 439–447 (2018).
106. Martinez, F. J. *et al.* Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. *Respir Med* **185**, 106509 (2021).
107. European Medicines Agency. Unmet medical need; definitions and need for clarity. (2017).
108. European Commission. Pharmaceutical Strategy for Europe. (2020).
109. Lesem, M. D. *et al.* Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *The British Journal of Psychiatry* **198**, 51–58 (2011).
110. Kwentus, J. *et al.* Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord* **14**, 31–40 (2012).
111. San, L. *et al.* PLACID study: A randomized trial comparing the efficacy and safety of inhaled loxapine versus intramuscular aripiprazole in acutely agitated patients with schizophrenia or bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology* **28**, 710–718 (2018).
112. McDowell, M. *et al.* Clinical Outcomes in Patients Taking Inhaled Loxapine, Haloperidol, or Ziprasidone in the Emergency Department. *Clin Neuropharmacol* **42**, 23–26 (2019).
113. Jørgensen, T. R., Emborg, C., Dahlen, K., Bøgelund, M. & Carlborg, A. The effect of the medicine administration route on health-related quality of life: Results from a time trade-off survey in patients with bipolar disorder or schizophrenia in 2 Nordic countries. *BMC Psychiatry* **16**, 1–8 (2016).
114. LeWitt, P. A. & Chaudhuri, K. R. Unmet needs in Parkinson disease: Motor and non-motor. *Parkinsonism Relat Disord* **80**, S7–S12 (2020).
115. Thach, A. *et al.* Indirect comparison of apomorphine sublingual film and levodopa inhalation powder for Parkinson's disease 'OFF' episodes. *https://doi.org/10.2217/cer-2021-0178* **11**, 285–295 (2022).
116. Sunovion Pharmaceuticals Inc. Sunovion and BIAL Enter European Licensing Agreement for Apomorphine Sublingual Film for the Treatment of Parkinson's Disease OFF Episodes. https://news.sunovion.com/press-releases/press-releases-details/2021/Sunovion-and-BIAL-Enter-European-Licensing-Agreement-for-Apomorphine-Sublingual-Film-for-the-Treatment-of-Parkinsons-Disease-OFF-Episodes/default.aspx (2021).
117. Thijssen, E. *et al.* A Randomized Trial Assessing the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy During Morning Off of AZ-009. *Movement Disorders* **37**, 790–798 (2022).
118. Thijssen, E. *et al.* Safety and pharmacokinetics of multiple dosing with inhalable apomorphine (AZ-009), and its efficacy in a randomized crossover study in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* **97**, 84–90 (2022).
119. Grosset, K. A., Malek, N., Morgan, F. & Grosset, D. G. Inhaled apomorphine in patients with 'on-off' fluctuations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinic and home based, parallel-group study. *J Parkinsons Dis* **3**, 31–37 (2013).
120. Thach, A. *et al.* Cost-Effectiveness of Apomorphine Sublingual Film as an 'On-Demand' Treatment for 'OFF' Episodes in Patients with Parkinson's Disease. *J Health Econ Outcomes Res* **8**, 110–120 (2021).
121. Espinosa Hernández, M. & Ortega, R. Nefropatía IgA . *Nefrología al Día. Sociedad Española de Nefrología* (2021).

122. European Medicines Agency. EU/3/20/2336: Orphan designation for the treatment of primary IgA nephropathy. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202336.
123. Barratt, J. *et al.* Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int* **103**, (2023).
124. Navarro, P. *et al.* Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* **49**, 1116–1125 (2019).
125. European Medicines Agency. EU/3/13/1181: Orphan designation for the treatment of eosinophilic oesophagitis. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131181.
126. Straumann, A. *et al.* Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* **159**, 1672-1685.e5 (2020).
127. Lucendo, A. J. *et al.* Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* **157**, 74-86.e15 (2019).
128. Miehlke, S. *et al.* A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* **65**, 390–399 (2016).
129. Wertheimer, A. & Santella, M. Pharmacoevolution : the advantages of incremental innovation. *IPN Working Papers on Intellectual Property, Innovation and Health. International Policy Network.* (2005).
130. Gasparini, C. *et al.* Nasal spray live attenuated influenza vaccine: the first experience in Italy in children and adolescents during the 2020-21 season. *Ital J Pediatr* **47**, (2021).
131. Nagy, L., Heikkinen, T., Sackeyfio, • Alfred & Pitman, • Richard. The Clinical Impact and Cost Effectiveness of Quadrivalent Versus Trivalent Influenza Vaccination in Finland. *Pharmacoeconomics* **34**, (2016).
132. Perego, G. *et al.* Safety and efficacy of spray intranasal live attenuated influenza vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccines (Basel)* **9**, (2021).
133. Nardelli, S., Pisani, L. F., Tontini, G. E., Vecchi, M. & Pastorelli, L. MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. *Therap Adv Gastroenterol* **10**, 545 (2017).
134. Gherardi, A., Roze, S., Kuijvenhoven, J., Ghatnekar, O. & Yip Sonderegger, Y. L. Budesonide with multi-matrix technology as second-line treatment for ulcerative colitis: evaluation of long-term cost-effectiveness in the Netherlands. *J Med Econ* **21**, 869–877 (2018).
135. Bierut, A. *et al.* Economic implications of budesonide MMX® advantage in ulcerative colitis treatment over systemic steroids: budesonide MMX® decreases ulcerative colitis treatment costs. *Value in Health* **19**, A314–A315 (2016).
136. Travis, S. P. L. *et al.* Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* **63**, 433–441 (2014).
137. Danese, S. *et al.* A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX® (Cortiment®MMX®) for active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* **7**, 1171–1182 (2019).

138. Iorio, A. *et al.* Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products. *Haemophilia* **23**, 408–416 (2017).
139. Henry, N. *et al.* Cost-utility analysis of life-long prophylaxis with recombinant factor VIIIFc vs recombinant factor VIII for the management of severe hemophilia A in Sweden. *J Med Econ* **21**, 318–325 (2018).
140. Wyrwich, K. W. *et al.* Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* **22**, 866–872 (2016).
141. Cohen, J., Cabanilla, L. & Sosnov, J. Role of follow-on drugs and indications on the WHO Essential Drug List. *J Clin Pharm Ther* **31**, 585–592 (2006).
142. Medicamentos estratégicos | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-estrategicos/#listado.
143. European Medicines Agency & Heads of Medicines Agencies. European medicines agencies network strategy to 2025 - Protecting public health at a time of rapid change. (2020).
144. Horgan, D. *et al.* Towards Better Pharmaceutical Provision in Europe - Who Decides the Future? *Healthcare 2022, Vol. 10, Page 1594* **10**, 1594 (2022).
145. Laermann-Nguyen, U., Backfisch, · Martin & Backfisch, M. Innovation crisis in the pharmaceutical industry? A survey. *SN Business & Economics* **1**, (123AD).
146. Ministerio de Sanidad & Gobierno de España. Anteproyecto de modificación de la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (2022).

07

Anexos

Tabla 1. Resumen del compendio de casos

Valor	Otros valores aportados por la innovación	Caso	Tipo de innovación incremental	Año de autorización por la EMA
Mejora en efectividad, seguridad, tolerancia y propiedades farmacocinéticas		ESQUIZOFRENIA: Risperidona	Modificación en la posología/ Nueva forma de administración	2022
		INFECCIONES FÚNGICAS: Itraconazol	Modificación en la cantidad de principio activo/ Nueva forma de administración	2013
		INFECCIONES FÚNGICAS: Posaconazol	Modificación en la posología/ Nueva forma de administración	2014
		INFECCIÓN PULMONAR: Amikacina	Nueva forma de administración	2020
		LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: Daunorrubicina/ citarabina	Nueva forma de administración/ Combinación de medicamentos	2018
		HIPERTENSIÓN: Perindopril/ amlodipino/ indapamida	Combinación de medicamentos	2018 (AEMPS)
		DIABETES: Insulina icodec/ insulina Fc	Modificación en la posología/ Nueva forma de administración	No aprobado

Continuación Tabla 1

Mejora en la adherencia		DIABETES: Insulina glargina	Nueva forma de administración	2000
		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: Aspirina/ atorvastatina/ ramipril	Combinación de medicamentos	2014
		ASMA: Furoato de fluticasona /vilanterol	Nueva forma de administración/ Combinación de medicamentos	2013
Mejora en la calidad de vida		ESCLEROSIS MÚLTIPLE: Acetato de glatirámero	Modificación en la posología/ Modificación en la cantidad de principio activo	2015
		DIABETES: Insulina degludec	Nueva forma de administración	2013
		ENFERMEDAD DE PARKINSON: Levodopa/carbidopa	Modificación en la cantidad de principio activo/ Nueva forma de administración	2015
		EPOC: Budesonida/glicopirronio/formoterol fumarato	Nueva forma de administración/ Combinación de medicamentos	2020

Continuación Tabla 1

Necesidades no cubiertas o medicina individualizada		ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO BIPOLAR: Loxapina	Nueva forma de administración	2013
		ENFERMEDAD DE PARKINSON: Apomorfina sublingual	Nueva forma de administración	2020 (FDA)
		ENFERMEDAD DE PARKINSON: Apomorfina inhalada	Nueva forma de administración	No aprobado
		NEFROPATÍA por IgA: Budesonida	Nuevo uso/ Nueva forma de administración	2022
		ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA: Budesonida	Nuevo uso/ Nueva forma de administración	2018
Reducción de costes		GRIPE: Vacuna contra el virus influenza	Nueva forma de administración	2013
		COLITIS ULCEROSA: Budesonida	Modificación en la posología/ Nueva forma de administración	2016 (AEMPS)
		HEMOFILIA A: Factor VIII recombinante	Modificación en la posología/ Nueva forma de administración	2015
		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: Aspirina/ atorvastatina/ ramipril	Combinación de medicamentos	2014

Axentiva Solutions S.L.
Para Farmaindustria

Este documento es confidencial.