

Los medicamentos en la terapéutica

Agustín Iza Stoll¹

Es difícil pensar un sistema de salud sin medicamentos. En la medida que aparecen nuevos medicamentos para resolver o mejorar problemas de salud y asimismo en la medida que se produce el desarrollo económico y se expanden los servicios de salud globalmente, aumentará el uso de fármacos. Según el IMS Institute, el uso global de medicamentos alcanzará 4.5 trillones de dosis en el año 2020 (un aumento de 24% en relación a 2015) que costarán 1.4 trillones de dólares⁽¹⁾.

En el Perú, durante el período 2004-2012, el principal tipo de gasto en salud de los hogares fueron los medicamentos, que absorbieron entre el 43% - 47%. Esta información ha sido consistente con el incremento registrado en el mercado farmacéutico peruano que creció en 49.7% en dólares americanos entre los años 2009 y 2012. El sub mercado o sector retail (farmacias y boticas) mantuvo el primer lugar pasando de 55.2% al 61.8% lo que puede estar asociado a la mayor capacidad adquisitiva de los hogares debido al crecimiento económico sostenido. Aunque disminuyó la participación del Sector Público Institucional del 26.0% al 22.8%, su valor en dólares americanos aumentó en 31.7%. Durante el período 2007-2012, el gasto de medicamentos en el sector público aumentó en 91.5% en dólares americanos, desde 225.6 a 432.1 millones de dólares. No obstante la estructura del 2007 fue similar a la del 2012, con excepción de una mayor participación del MINSA y menor en las regiones; posiblemente debido a una menor capacidad de ejecución presupuestal de estas últimas⁽²⁾.

De manera general, existen dos categorías de compañías involucradas en la producción de una droga: las que producen los ingredientes básicos que se usan en medicina y aquellas que manufacturan el producto final para ser introducido en el mercado y consumido por el paciente. Estas últimas, a su vez, pueden ser catalogadas como innovadoras o

genéricas. Las innovadoras invierten en investigación y desarrollo para descubrir y llevar nuevos medicamentos al mercado. Debido a la gran inversión que realizan para descubrir una nueva droga, estos fármacos reciben un período de exclusividad en el mercado. Cuando este tiempo expira las compañías de genéricos puede llevar al mercado versiones genéricas de las moléculas originales que contienen la misma sustancia activa, producen el mismo efecto terapéutico y se manufacturan con la misma calidad que el producto original. Las empresas que fabrican un medicamento genérico deben proporcionar informaciones relativas a la calidad del medicamento. Los estudios de bioequivalencia son necesarios únicamente para los medicamentos que se absorben en el organismo antes de ser liberados a la corriente sanguínea⁽³⁾.

Un estudio evaluó el valor terapéutico de los 50 medicamentos más vendidos en el mercado privado peruano en el año 2008 basándose en los criterios de Valor Intrínseco Terapéutico y su esencialidad según el Petitorio Nacional de Medicamentos y la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En este se definió el criterio de Valor Intrínseco Terapéutico (VIT) como la capacidad potencial del medicamento para modificar el curso clínico de una enfermedad o condición, de acuerdo a su eficacia y seguridad, suponiendo que se hiciera de él un uso adecuado en términos de indicación, dosis de administración y consideración de las contraindicaciones y limitaciones de uso. Este VIT se puede establecer en cuatro niveles: Valor Elevado: cuenta con datos publicados de eficiencia clínica, Valor Relativo: combinaciones de productos en los que uno de ellos no tiene eficacia comprobada; Valor Dudoso/Nulo: no tienen eficacia comprobada pero tampoco efectos indeseables; y Valor Inaceptable: relación beneficio/riesgo claramente desfavorable.

Tabla I

Valor de ventas del mercado farmacéutico por sectores. Perú, 2007-2012 (a precios de mayorista institucional privado y retail, precios no mercado institucional público, en millones US\$ y %)

SECTORES	2007 DOLARES	2007 %	2012 DOLARES	2012 %
Institucional Público	225.6	27.9	432.1	22.8
Institucional Privado	No determinado		272.0	14.4
Institucional Privado-Otros	No determinado		19.0	1.0
Retail	583.2	72.1	1168.0	61.8
Total	808.8	100	1891.1	100

Adaptado de Cuentas Nacionales de Salud. MINSA. OPS. 2015⁽²⁾

¹Médico Internista Universidad Privada Norbert Wiener.

De acuerdo a esta escala, se encontró que el 52% de los productos se clasifican como de VIT elevado, equivalente a 26 medicamentos; mientras que un 22% (11 productos) cuentan con un VIT relativo, un 24% (12 productos) tienen VIT dudoso, y finalmente 1 producto fue clasificado como de VIT inaceptable; es decir que el 48% de los 50 medicamentos más vendidos en el Perú tienen valor intrínseco terapéutico no elevado. Por consiguiente la población puede estar expuesta a consumir medicamentos de dudosa eficacia terapéutica o poco demostrada. Existen combinaciones de medicamentos que se ubican dentro de los 50 productos más consumidos, pero que no cuentan con VIT elevado y que no están registradas en ninguno de los países de alta vigilancia sanitaria establecidos por las normas vigentes. En el caso del estudio, este hallazgo se extiende a casi el 50% de las combinaciones analizadas⁽⁴⁾.

Un estudio realizado en España, en el que se aplicaron estos mismos criterios, reveló que solo un 54% de todos los medicamentos consumidos en 1980 tenía un potencial terapéutico aceptable; un 22% no tenía ninguna utilidad terapéutica demostrada y algo más de un 20% se consideró inaceptable. Según Capella estos porcentajes podrían ser todavía más altos en los países en los que se aplican criterios menos rigurosos de racionalidad en el registro y de supervisión a otros niveles de la cadena del medicamento⁽⁵⁾.

La definición de lo que constituye un medicamento innovador varía de acuerdo a la perspectiva que se adopte. Desde una perspectiva económica, se considera un medicamento innovador cuando es nuevo y el éxito de la innovación se define en término de ventas, con la presunción de que las ventas altas son un indicador del valor intrínseco de la innovación. Se adjudican patentes a las nuevas medicinas para protegerlas de cualquier innovación, como estructura química nueva o una nueva formulación aun si no se traslada a un beneficio de la salud⁽⁶⁻⁸⁾.

Desde un punto de vista de salud pública, el valor de los fármacos yace en su valor "terapéutico" y los beneficios que pueden generar para los pacientes y para la sociedad, como años de vida salvados, mejor calidad de vida o mejor tolerancia. Una cuestión fundamental es la relación entre innovación y valor. El reto es definir el complejo proceso que es la innovación y entender como este proceso se traduce en términos de beneficios y como posteriormente se valora⁽⁹⁾.

De acuerdo a la organización británica Bio Industry Association (BIA) algunas de las características de la innovación son las siguientes: define un proceso concerniente a la investigación, descubrimiento, experimentación, desarrollo, imitación, y adopción de nuevos productos, nuevos procesos y nuevas características organizacionales; es un continuum y es a menudo multi-dimensional; un descubrimiento o invención que emerge de la investigación básica o aplicada se constituye en innovación si se implementa en el mercado o se usa en el proceso de producción, y se adopta por otros actores distintos a los descubridores⁽¹⁰⁾.

En los productos farmacéuticos, la innovación se categoriza ya sea como "breakthrough" (nueva clase de droga o nuevo mecanismo de acción) o como innovación incremental (modificación de un mecanismo de acción pre existente, aumento de seguridad y perfil de eficacia, nueva formulación/ruta de administración). Ambas versiones son importantes y si bien muchas veces se aspira a la innovación radical o breakthrough, también la innovación incremental puede conducir a mejores beneficios en una variedad de formas. Un ejemplo importante de innovación incremental en la terapia retroviral ha transformado el VIH/SIDA de una enfermedad fatal a una condición crónica⁽¹⁰⁾.

La innovación implica no solo un avance tecnológico sino asimismo trae consecuencias económicas y sociales. El ciclo de vida de la innovación es largo y tiene una interacción multidisciplinaria entre el descubrimiento, el diseño y el uso en el paciente. La innovación farmacéutica puede clasificarse de diversas maneras pero puede considerarse más efectivamente en términos de ganancia de salud, conveniencia del paciente y ganancias sociales. Las ganancias de salud puede involucrar a una nueva enfermedad o una nueva indicación; mejoría en la cantidad y calidad de vida comparada con tratamientos existentes; mejoría más rápida de la salud; menos efectos secundarios y/o mejor tolerabilidad, tratamientos mejorados en poblaciones especiales. Las ganancias del paciente comprenden la mejoría del disconfort, mejoría en estilo de vida, la mejor adherencia al tratamiento. Las ganancias sociales incluyen disminución de los costos de hospitalización, más rápido retorno al trabajo, mayor prevención o menor tiempo de progresión de la enfermedad, menor carga de cuidadores⁽¹¹⁾.

Mientras que la innovación es un proceso que genera mejora y beneficio en los productos (así como los medios para producir y distribuir estos productos), el valor es la medida de estos beneficios. El valor es intrínsecamente subjetivo. El valor trata de capturar los beneficios y estos pueden ser terapéuticos, económicos y sociales. El médico tratante establece el valor del producto considerando la eficacia, seguridad y calidad. El funcionario de salud piensa en términos de valor económico, en que la pregunta central es si los productos farmacéuticos proveen el máximo beneficio de salud con el mínimo costo; y finalmente desde la perspectiva social el valor incluye la universalidad, la igualdad y a quién beneficia. Enfocarse en aspectos clínicos no es suficiente pero tampoco lo es centrarse solo en aspectos económicos. Consecuentemente la relación entre innovación y valor es compleja y se debe considerar desde diferentes niveles. En algunas áreas definir el valor puede incluir datos de morbilidad o mortalidad mientras que en otros la decisión no es tan clara y puede incluir la carga de enfermedad no tratada o el costo de la enfermedad a la sociedad como un todo⁽¹²⁾.

En medicina siempre se tienen que tomar decisiones. Habitualmente hay varias opciones de tratamiento farmacológico que se pueden escoger, incluyendo la opción de no tratar con medicamentos, o de no tratar.

Esas decisiones se toman en dos niveles. La primera es la decisión conjunta del paciente y del profesional de la salud que tiene que decidir cuál de las opciones disponibles es la mejor para el paciente. Esta decisión incluye el estatus actual del conocimiento de las diferentes opciones, particularmente en comparación con otras, la experiencia del profesional y las preferencias del paciente. El segundo nivel se refiere al sistema de salud en general: para que se escoja un medicamento tiene que haber sido aprobado para su comercialización, y debe estar en el petitorio de la institución de salud. Asimismo tiene que ser accesible, es decir, que sea cubierto por un seguro o que el paciente tenga la capacidad económica para adquirirlo. En los últimos años ha sido evidente que se aplican diferentes conceptos para autorizar la comercialización y declarar al medicamento como reembolsable.

Y esto nos trae a la tarea que realizan las organizaciones de Evaluación de la Tecnología de Salud (Health Technology Assessment) que determinan el valor terapéutico que tiene una nueva droga; este es un elemento central que soporta las decisiones tanto a nivel individual como grupal. Comparando una nueva droga con la mejor opción disponible se puede determinar si constituye un avance terapéutico, es decir si se prueba que afecta los puntos finales relevantes para los pacientes y demuestra un nivel significativo de efectividad. No todas las nuevas drogas representan un avance terapéutico. El término **valor terapéutico añadido - VTA** se propuso en el 2001 por la entidad independiente, International Society of Drugs Bulletin, y ha sido incorporado por entidades británicas, francesas y alemanas entre otras, que se enraizan en los métodos de medicina basada en evidencia⁽¹³⁾.

Un elemento central es el foco en los puntos finales relevantes al paciente, que miden como el paciente siente, funciona o sobrevive. Esta definición es más complicada de lo que parece: cambios en parámetros como glicemia, colesterol o presión arterial (también conocidos como "criterios intermedios") no son relevantes para el paciente como tales. Ellos son relevantes cuando se prueba que las complicaciones

"tangibles" de la enfermedad se reducen o se mejora la calidad de vida. Además del tipo de mejora, también la efectividad es importante. Otro elemento central en comprender la naturaleza del avance terapéutico es que el paciente está interesado en la diferencia entre las "mejores opciones". Si está disponible un nuevo tratamiento entonces debe demostrar que es mejor que los existentes⁽¹⁴⁾.

Algunos estudios han determinado la innovación terapéutica de nuevos medicamentos. En Bélgica la determinación del valor terapéutico añadido se basa en siete elementos: eficacia, seguridad, efectividad, aplicabilidad, conveniencia, severidad de la enfermedad y evidencia acumulada. Todos estos factores se evalúan en términos de enfermedad, muerte y calidad de vida⁽¹⁵⁾.

En Canadá, 68 (5.9%) de las 1147 nuevas drogas evaluadas entre 1990 and 2003 se encontraron que constituían un avance real ("breakthrough")⁽¹⁶⁾.

En Francia en el año 2014, Prescrire publicó 249 revisiones independientes, sistemáticas de drogas, que incluían 43 nuevos productos (excluyendo genéricos), 26 nuevas indicaciones de productos existentes, 9 extensiones de indicaciones, 13 nuevas drogas genéricas y 18 cambios de formulación. Solo 3 de estas drogas fueron consideradas de avance terapéutico significativo o mayor para algunos pacientes⁽¹⁷⁾.

Vitry estudió en Australia el valor terapéutico de nuevos medicamentos, usando dos sistemas de clasificación, el sistema de Motola y el sistema the Ahlqvist-Rastad. El sistema Motola, que se usa también en Italia, mide el grado de innovación evaluando la seriedad de la enfermedad, la disponibilidad de tratamientos previos y la extensión del efecto terapéutico, de acuerdo a un algoritmo. Se categorizan como innovación importante, moderada o modesta o con un efecto farmacológico (nuevo mecanismo de acción) o de innovación tecnológica (química o biotecnológica)⁽¹⁸⁾.

Tabla 2

Ranking de Prescrire de nuevos medicamentos y nuevas indicaciones en los últimos 10 años										
Ranking Prescrire	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Bravo	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Avance real	1	1	2	0	0	1	0	1	0	2
Ofrece ventajas	4	8	14	6	3	3	3	3	6	5
Posiblemente útil	20	31	27	25	14	22	13	14	12	15
Nada nuevo	38	69	79	57	62	49	53	42	48	35
No aceptable	19	17	15	23	9	19	16	15	15	19
Juicio reservado	2	8	3	9	6	3	7	7	9	10
Total	64	135	141	120	104	97	92	82	90	87

Adaptado de La Revue Prescrire⁽¹⁷⁾

En el sistema Ahlqvist-Rastad se categoriza en cinco grupos; A: fármacos para condiciones que no tienen tratamiento; B: valor terapéutico añadido; C: valor terapéutico similar; D: valor terapéutico inferior y E: valor terapéutico incierto.

La determinación del valor terapéutico de los nuevos medicamentos aprobados en Australia entre 2005 y 2007 incluyó un total de 59 nuevas drogas/indicaciones. En el sistema de Motola, 31 de los 59 drogas (52.5%) se catalogaron como innovaciones tecnológicas o farmacológicas y 47.5% como innovaciones terapéuticas. Solo una minoría (11.9%) se catalogaron como innovaciones importantes. Usando el sistema Ahlqvist-Rastad, solo un 30% de las drogas se consideraron de valor terapéutico añadido y ninguna para el rubro de drogas para condiciones sin tratamiento actual.

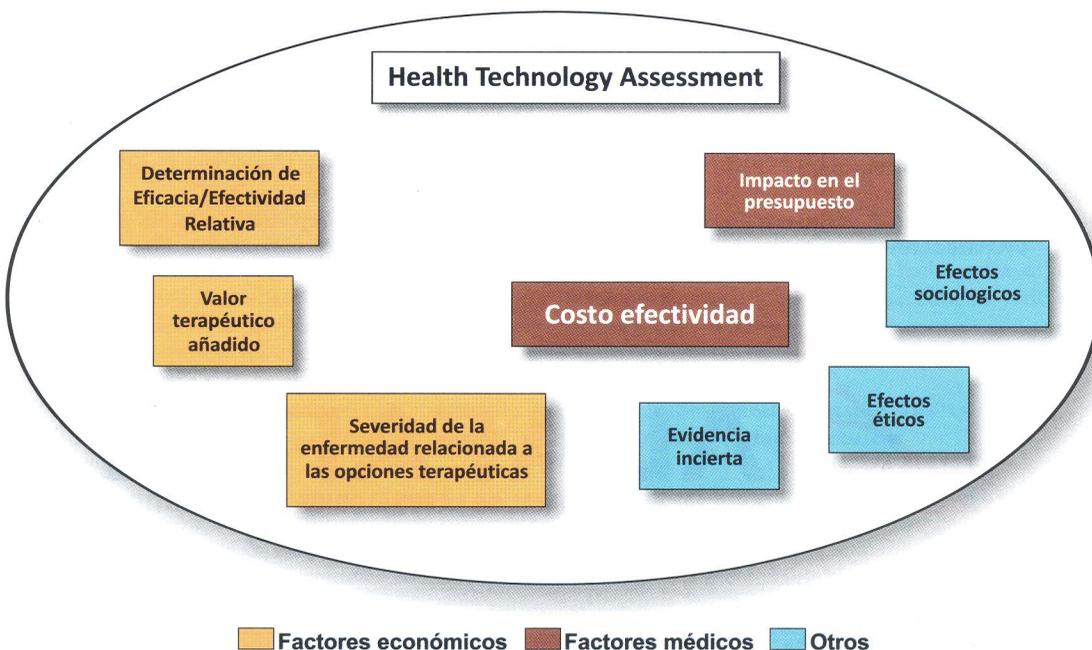
Algunos han opinado que deberían extremarse los criterios para la aprobación de la comercialización incluyendo la demostración de una mínima mejoría terapéutica, especialmente en las enfermedades catastróficas, como el cáncer. El valor terapéutico debería ser el criterio para autorizar la comercialización, a medida que los seguros públicos o privados se han vuelto cada vez más prominentes⁽¹⁹⁾.

El concepto de VTA ha sido propuesto en varias instancias para medir las ventajas terapéuticas de los nuevos productos medicinales. A pesar que la definición no está aprobada universalmente, la definición más aceptada es el valor terapéutico incremental que trae una droga o una

intervención comparada con las mejores opciones terapéuticas disponibles en el mercado. También se puede definir el valor terapéutico en términos de los puntos finales positivos relevantes al paciente y que la determinación niveles relevantes de efectividad, eficacia y seguridad. Algunos autores entienden que la determinación de la eficacia/efectividad relativa (DER) debe ser el arma principal para determinar el valor terapéutico y que se considera parte sustancial de la Evaluación de Tecnologías en Salud, que comprende una amplia evaluación sistemática del ingreso de un nuevo medicamento. Esto incluye elementos económicos como costo efectividad y el impacto sobre el presupuesto de salud así como los efectos éticos y sociológicos tales como la prevalencia de la enfermedad o su impacto sobre un subgrupo particular de pacientes^(20,21).

Los siguientes criterios, que están listados en la siguiente figura, pueden ser usados para evaluar nuevos productos medicinales

En resumen, hablar de los medicamentos en la terapéutica ya no puede ser adecuadamente planteado sin pensar en términos tales como el VTA, que a su vez puede ser medido en términos de resultados o indicadores relevantes para el paciente (ej. menor presión arterial, disminución del tamaño del tumor), resultados clínicos (ej. aumento de supervivencia, desaparición de los síntomas, calidad de años ganados) o una combinación de ambos. Ya sea en las decisiones societales o en las decisiones clínicas, este valor terapéutico, debe tomar en consideración elementos como costo, impacto en el presupuesto, la calidad de la evidencia que lo respalda, y muy en



Adaptado de Towards a Harmonised EU Assessment of the Added Therapeutic Value of Medicines. Committee on Environment, Public Health and Food Safety (ENVI) of the European Parliament. June 2015⁽²²⁾

Figura 1. Criterios usados para evaluar productos farmacéuticos.

Referencias bibliográficas

1. **IMS Institute for Healthcare Informatics**, "Global Medicines Use in 2020. Outlook and implications". www.theimsinstitute.org/en. accesado 20/11/2015
2. **Cuentas nacionales de salud, Perú 1995 - 2012 / Ministerio de Salud. Dirección General de Planeamiento y Presupuesto**. Unidad Funcional de Estudios Económicos en Salud -- Lima: Ministerio de Salud; 2015.
3. **European medicines agency**, "EMA/393905/2006 Rev. 2: Questions and answers on generic medicines," 22 noviembre 2012. www.ema.europa.eu/es. accesado 20 noviembre 2015
4. **Meza E, Megarejo S**. Valor terapéutico de los medicamento más vendidos en el Perú. AIS LAC Serie Investigaciones y monografías No. 31/2010. app.who.int/medicinedocs/documents/s18857es/s18857es.pdf accesado 15 noviembre 2015
5. **Capella D, Laporte JR**. "Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos". Capítulo 4. Principio de epidemiología del medicamento. <http://www.icf.uab.es/pem/cap4.asp>. accesado 15 noviembre 2015
6. **Morgan S, Lopert R, Greyson D**. Toward a definition of pharmaceutical innovation. *Open Medicine* 2008;2(1):4-7.
7. **Ford N, t'Hoën E, von Schoen-Angerer T**. Discussions in Geneva, demonstrations in Delhi: why incentives for drug innovation need reviewing. *Drug Discov Today* 2007;12(9-10):349-351.
8. **Vitry A, et al**. Assessment of the therapeutic value of new medicines marketed in Australia. *J of Pharm Policy and Practice* 2013;6:2. www.jopp.org/6/1/2 acced 25 octubre 2015.
9. **Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E, et al**. Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nat Rev Drug Discov* 2010, 9(4):277-291.
10. **Biological Industry Association** www.bioindustry.org accesado 28/10/2015.
11. **Dosi, G**. (1988) The Nature of the Innovative Process, in Edquist, C. and McKelvey, M. (eds.) www.libra.msra.cn/Publication/3931240. accesado 2 noviembre 2015.
12. **Mestre-Ferrandiz J, Mordoh A, Sussex**. The Many Faces of Innovation. Prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) (2007). OHE Consulting www.ohe.org accesado 2 noviembre 2015.
13. **Atkinson A, et al**. Biomarkers Definition Working Group. "Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework". *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001;69(3):89-95.
14. **Garattini S, Chalmers I**. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ* 2009;338:b1025.
15. **EPPOSI Workshop on the Value of Innovation** (2004) accesado 28 octubre 2015.
16. **Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al**. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005, 331(7520):815-816.
17. **Prescribe International**. April 2015/VOLUME 24 N° 159 Downloaded from english.prescribe.org on 05/11/2015.
18. **Motola D, et al**. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(5):610.
19. **Ahlqvist-Rastad J, et al**. Judging the therapeutic value of drugs: A comparison between L Revue Prescrire and Information, the Bulletin of the Swedish Medical Products Agency *Int J Risk Saf Med* 2004;16(2):83.
20. **International Society of Drug Bulletins (ISDB)**: ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines, Paris 15-16 November 2001. <http://www.isdbweb.org/documents/uploads/Declaration/ISDB-declenglish>. (accesed 25 octubre 2015).
21. **Directive 2004/27/EC** of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Published March 31, 2004.
22. **International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)**. Available at: <http://htaglossary.net/HomePagehttp://inahta.episerverhotel1.net/Glossary/>. (accesed 20 octubre 2015).
23. **Van Wilder P, et al**. Towards a Harmonised EU Assessment of the Added Therapeutic Value of Medicines. Committee on Environment, Public Health and Food Safety (ENVI) of the European Parliament. June 2015 www.europarl.europa.eu/thinktank (accesed Octubre 30, 2015).



ALAFARPE

ASOCIACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS

Innovación, Calidad y Ética

CORREO ELECTRÓNICO:

alafarpe@alafarpe.org.pe

WEB:

www.alafarpe.org.pe