

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA Y SU APORTACIÓN A LA SALUD

POR LA ACADÉMICA NUMERARIA ELECTA

ILMA. SRA. D.^a TRÁNSITO SALVADOR GÓMEZ

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 28 DE ABRIL DE 2016

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y SECRETARIO DE LA ACADEMIA
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2016

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA Y SU APORTACIÓN A LA SALUD

POR LA ACADÉMICA NUMERARIA ELECTA

ILMA. SRA. D.^a TRÁNSITO SALVADOR GÓMEZ

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 28 DE ABRIL DE 2016

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y SECRETARIO DE LA ACADEMIA
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2016



Edita:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia “Reino de Aragón”

Imprime:

Cometa, S.A.

Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z 591-2016

Sumario

<i>Discurso de recepción Académica</i> <i>Ilma. Sra. Dra. D^a Tránsito Salvador Gómez</i>	5
INNOVACIÓN TERAPÉUTICA Y SU APORTACIÓN A LA SALUD	
1. INTRODUCCIÓN	11
2. BARRERAS EN EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS.....	12
3. EL MARCO REGULATORIO EN ESPAÑA.....	14
4. EL MEDICAMENTO COMO UN BIEN DE MERCADO	15
5. QUÉ ES LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA	17
5.1. Incorporación de la innovación.....	19
5.2. Medicamentos biológicos	20
6. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA.....	22
6.1. La utilidad terapéutica.....	22
6.2. El valor terapéutico añadido	24
6.3. La relación coste-efectividad incremental.....	24
7. ¿CÓMO AFECTA EL GRADO DE INNOVACIÓN A LA SALUD?.....	25
8. COSTE Y VALOR DE LA INNOVACIÓN	26
8.1. Precios, cantidades y normas de buen gobierno	30
9. CONCLUSIONES	32
10. BIBLIOGRAFÍA	33
<i>Discurso de Contestación</i> <i>Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Andrés Arribas</i>	35

Discurso de recepción académica

Ilma. Sra. D.^a Tránsito Salvador Gómez

*Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”
y Rector Magnífico*

Excelentísimos e ilustrísimos Señoras y Señores Académicos

Queridos familiares y amigos

Señoras y Señores:

Es para mí un grandísimo honor optar a Académica en la Ilustre Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, y por ello quiero expresar, en primer lugar, mi agradecimiento a sus miembros, quienes me han considerado merecedora de tan alta distinción.

Agradecer especialmente a la Dra. Ana Isabel Alcalde Herrero, al Dr. Jesús de la Osada García y al Dr. Julio Montoya Villarroya que apoyaron y confiaron en mí para formar parte de esta ilustre Academia.

Particularmente quiero agradecer al Dr. Ignacio Andrés Arribas, compañero y amigo desde mi llegada a Zaragoza hace más de 20 años, su aceptación para realizar la contestación al discurso de entrada en esta Academia.

Hacer mención particular a quien me inició en el camino de los trabajos experimentales y afianzó el vínculo tan estrecho que hoy día sigo manteniendo con el mundo universitario, la Dra. M^a Jesús Rodríguez-Yoldi, Profesora titular del Departamento de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza. M^a Jesús, sin tu apoyo continuo y desinteresado hoy no estaría aquí.

La satisfacción que ahora siento, y el orgullo de optar a formar parte de esta Academia es por dos motivos: uno, porque mis primeras andaduras en el campo universitario transcurrieron en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca, donde cursé la Licenciatura y realicé el Trabajo de Postgrado en el Departamento de Fisiología, líneas de investigación que pude continuar desarrollando en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza hasta la actualidad; y en segundo lugar, porque mi labor como farmacéutica de hospital junto al de otros compañeros farmacéuticos hospitalarios de la Academia, me permite ver lo gratificante y provechoso que es trabajar construyendo proyectos conjuntos

entre la Universidad y las Instituciones Sanitarias. De esta forma, cada resultado de esta interacción, debe redundar en pequeños progresos para la sociedad, que es quien al fin y al cabo confía en sus instituciones.

Finalizada mi etapa universitaria en Salamanca, continué mi formación como Farmacéutica de Hospital en el Servicio de Farmacia del Hospital “Miguel Servet”. Fueron años muy importantes en mi vida profesional, allí crecí rodeada de tutores y compañeros con amplia experiencia y sabiduría, gracias a todos ellos.

Posteriormente, las oportunidades de trabajo me llevaron al Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de la mano de D. Francisco Montis Pelegay, donde continúo ejerciendo mi labor profesional, actualmente como responsable del mismo.

Debo resaltar, en mi etapa del Hospital Clínico, uno de los períodos más estimulantes y que más me han aportado en experiencia y conocimientos. Me estoy refiriendo al desempeño, dentro del equipo directivo, de la Subdirección de los Servicios Centrales. En estos años, desarrollé y disfruté del apasionante mundo de la gestión, e incorporé experiencias humanas y profesionales de valor incalculable.

Quiero mencionar específicamente a Pilar Amador, amiga y compañera de profesión, con la que he compartido ilusiones y tristezas desde hace años.

Gracias a Pilar López, actualmente Supervisora del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico, que ha supuesto y supone un gran apoyo profesional, y que ha confiado en mí desde el principio.

Gracias también a todas las personas que han contribuido, en mayor o menor medida, a formar la persona que soy hoy.

Por último, quiero dedicarles este esfuerzo a mi familia, a mis padres y hermanos, que siempre están ahí, en una curiosa cercana lejanía. A mi marido Francisco, apoyo incondicional, paciente y constante, en el que siempre he tenido y tengo un gran compañero de camino. A mis hijas, Elena y Carla, que silenciosamente aceptan todos y cada uno de los proyectos en los que me embarco.

A continuación paso a exponer el tema de disertación.

*Innovación terapéutica y
su aportación a la salud*

Ilma. Sra. D.^a Tránsito Salvador Gómez

1. INTRODUCCIÓN

Tal vez no hay dentro de la asistencia sanitaria y su problemática, ningún otro procedimiento que tenga tanto impacto final como el medicamento, sobre el que se han producido más medidas reguladoras e interventoras. Por eso, es necesario que tanto las autoridades sanitarias, como todos los actores del sector (en el que se incluyen los pacientes) centren su atención en ello, desde la perspectiva de que el medicamento es un bien social, que sirve para garantizar el derecho a la salud individual y colectiva (1).

Sin embargo, surgen dudas acerca de cómo los medicamentos o las intervenciones terapéuticas impactan en la producción de salud, es decir ¿mejora nuestra salud y cuánto?, la utilidad marginal ¿es mayor con las innovaciones terapéuticas?, ¿compensa el precio que pagamos esa ganancia en salud?, ¿sería mejor invertir en cuidados de salud, o en medicamentos? (1).

Difícilmente podemos analizar los avances observados en los sistemas sanitarios en las últimas décadas sin tener en cuenta el impacto de las innovaciones en medicamentos (2).

No toda innovación tiene el mismo valor, y muchos de los fármacos introducidos no suponen un avance sustancial respecto a los medicamentos ya disponibles. Por ejemplo, sólo 3 entre las 104 novedades terapéuticas evaluadas durante el año 2009 fueron consideradas verdaderas innovaciones por el equipo de la *Revue Prescrire* (3).

En este sentido, algunas de las denominadas «innovaciones terapéuticas» son el resultado de las estrategias puestas en marcha por la industria farmacéutica para maximizar el rendimiento de sus viejas moléculas, pero sin que supongan un avance terapéutico clínicamente relevante para la salud de los pacientes (2).

Los medicamentos son un elemento esencial en la búsqueda del grado máximo de salud, por lo tanto, cualquier dificultad en el acceso a este recurso va a repercutir directamente en la calidad de vida de la población. El elevado coste es una de las dificultades, y la reflexión debe hacerse en encontrar un punto de equilibrio entre los proyectos que aseguran la accesibilidad a los medicamentos de manera universal y los instrumentos destinados a estimular la investigación y desarrollo de nuevos fármacos que permitan mejorar la calidad de vida (4).

En la década de los 60, se produjo la gran eclosión de la investigación clínica, y se realizaron ensayos clínicos cuyos resultados aportaban credibilidad y validez. A partir de la segunda parte de la década de 1980, se han ido desarrollando métodos de análisis de evaluación económica de medicamentos, con la pretensión de calcular la eficiencia como criterio de priorización en un entorno en el que los recursos públicos disponibles pueden no ser suficientes para satisfacer una demanda cada vez mayor. Las autoridades competentes cada vez tienen más presente la rentabilidad al tomar sus decisiones, ya que la incorporación permanente de nuevos medicamentos constituye un factor de aumento importante de los costes de la asistencia sanitaria (5).

En España, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos, realiza una clara vinculación entre la utilidad terapéutica de un medicamento y la financiación selectiva. En la ley se señala que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) será la que realizará los informes que, entre otras cosas, ayudarán en la toma de decisiones sobre el precio (art. 90) y sobre la inclusión o no en la financiación pública (art. 89). El artículo 89 de la ley incluye 2 conceptos que son de gran repercusión: en primer lugar, habla de financiación selectiva y no indiscriminada y, en segundo lugar, el grado de innovación es otro de los elementos a tener en cuenta para la financiación (5).

2. BARRERAS EN EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS

La prestación farmacéutica se distingue del resto de las prestaciones por consistir esencialmente en bienes y no en servicios, y por no ser provistos materialmente por el Sistema Nacional de Salud sino que son producidas, distribuidas y dispensadas por sujetos o entidades privadas a través de financiación pública. Esta financiación pública de las prestaciones farmacéuticas no es plena, ya que ni todos los medicamentos son objeto de financiación pública ni lo son en la totalidad de su coste (6).

El acceso a los medicamentos es un elemento esencial para el goce del grado máximo de salud; la *Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos* entiende esto como un derecho fundamental de todos ser humano, aclarando que “los progresos de la ciencia y la tecnología deberían fomentar el acceso a una atención médica de calidad y a los medicamentos esenciales (...) ya que la salud es esencial para la vida misma y debe considerarse un bien social y humano” (4).

El coste del medicamento se entiende como limitante principal para su acceso en los países en desarrollo y considerando que no existen otros bienes de consumo para los cuales haya una diferencia de precios tan grandes entre productos similares (7).

En los medicamentos conviene tener en cuenta varios aspectos. En España la prestación farmacéutica es amplia comparada con otros países del entorno, debido fundamentalmente a que, salvo excepciones, la decisión de autorización de nuevos medicamentos, ha ido ligada generalmente a su financiación sin tener en cuenta el

valor terapéutico añadido, y aunque la autorización de comercialización de medicamentos a través de la Agencia Europea de Medicamentos ha implicado una mayor homogeneidad en la oferta de fármacos aprobados, todavía existen diferencias de criterio notables respecto a qué fármacos son financiados públicamente en los distintos países (8).

Sin embargo, la exclusión de medicamentos de la financiación pública en varias ocasiones durante los últimos años, ha supuesto la eliminación de la prestación farmacéutica medicamentos de marca comercializados. Estas medidas han tenido un limitado impacto en la reducción del gasto farmacéutico y su efecto ha sido transitorio, ya que el crecimiento del gasto farmacéutico no está provocado únicamente por el número de medicamentos financiados públicamente y su precio, sino también por la utilización inadecuada que se hace de los mismos. La exclusión de la financiación de fármacos de escasa o nula efectividad o que contienen asociaciones irracionales de principios activos, puede justificar la aplicación de la medida (9). Figura 1.

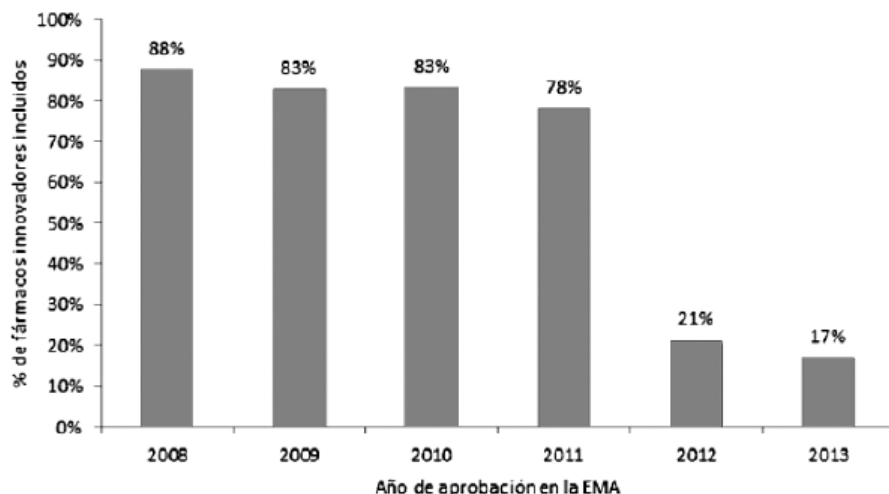


Figura 1. Porcentaje de medicamentos innovadores aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios desde 2008 a 2013, incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

No obstante, existen medicamentos cuyo papel en la terapéutica es cuando menos controvertido y, a pesar de que no se dispone de una sólida evidencia que avale su efectividad, están financiados públicamente (9).

Por lo tanto, no todos los medicamentos tienen el mismo valor, y la aportación terapéutica de algunos es muy limitada, financiarlos todos no conlleva una mejora de la calidad asistencial. Es imprescindible tener en cuenta el coste de oportunidad a la hora de decidir qué medicamentos deben formar parte de la financiación pública, y en el contexto actual, con una limitación de recursos mayor, la eficiencia

debe guiar más aún la toma de decisiones. Se deben revisar cuáles son los fármacos prescindibles por su valor terapéutico marginal; cuáles, teniendo en cuenta la efectividad demostrada, se deben financiar solo si se utilizan en la indicación aprobada; y cuáles de los financiados están siendo empleados para prolongar el rendimiento económico de medicamentos *blockbusters* o para medicalizar situaciones o estados de la vida que no son propiamente enfermedades (9).

La aplicación aislada de medidas restrictivas de este tipo en respuesta a crisis presupuestarias puntuales solo tiene impacto a corto plazo y, por ello, lo fundamental es que dichas medidas se acompañen de profundos cambios estructurales en el sistema (10).

3. EL MARCO REGULATORIO EN ESPAÑA

Una de las principales funciones de las agencias sanitarias encargadas de la regulación de medicamentos es la toma de decisiones sobre la autorización de comercialización de nuevos fármacos. En Europa, a diferencia de Estados Unidos, no existe una única agencia de medicamentos sino una red de agencias nacionales de los países de la Unión Europea (UE) que están coordinadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), al igual que el resto de agencias nacionales de la UE competentes en materia de medicamentos, forma parte de esta red (11).

Procedimiento centralizado de registro de medicamentos. Es uno de los procedimientos europeos de autorización de medicamentos, junto con el de reconocimiento mutuo y el descentralizado, y que se han ido añadiendo al ya existente procedimiento puramente nacional. Implica la autorización simultánea de medicamentos en todos los países de la UE con las mismas condiciones de uso (11).

Tiene un interés particular debido a que está fundamentalmente destinado a medicamentos innovadores, siendo obligatorio para algunos medicamentos como los de terapias avanzadas, productos biotecnológicos, medicamentos huérfanos, antidiabéticos, anticancerosos, tratamientos para enfermedades neurodegenerativas y para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y desde 2008 para las enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes y enfermedades víricas. Es opcional para aquellos medicamentos que aunque no sean innovadores, puedan aportar un beneficio a la sociedad o a los pacientes si se autorizan de entrada en el ámbito comunitario, y para los medicamentos genéricos cuyo medicamento de referencia se haya autorizado a través de este procedimiento de registro (12).

Las decisiones sobre precio y reembolso serán determinantes en el acceso real a los medicamentos en la práctica clínica de cada país y pueden suponer restricciones con respecto a las condiciones de uso autorizadas o incluso la exclusión del medicamento de la financiación (11).

El Comité para la Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) es el responsable de emitir las opiniones científicas sobre todas las cuestiones relativas a la autorización de nuevos medicamentos de uso humano (13). Tabla 1.

Tabla 1. Participación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en las opiniones del Comité para la Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de medicamentos (EMA) en 5 de las áreas de mayor contribución.

	Antineoplásicos e inmunomoduladores n/N (%)	Sistema nervioso n/N (%)	Sistema cardiovascular n/N (%)	Sistema genitourinario y hormonas sexuales n/N (%)	Órganos de los sentidos n/N (%)
1995-2000	2/27 (7)	0/17 (0)	4/8 (50)	1/9 (11)	1/4 (25)
2001-2006	5/31 (16)	7/22 (32)	2/17 (12)	6/12 (50)	5/8 (63)
2007-2013	22/131 (17)	6/79 (8)	11/45 (24)	5/22 (23)	4/7 (57)

n: contribución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; N: opiniones del Comité para la Evaluación de Medicamentos de Uso Humano;
(%): porcentaje de la contribución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Otra serie de factores impulsores de la evaluación de medicamentos son:

- En primer lugar las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, que desde hace años, y especialmente en los últimos tiempos han crecido tanto en número, como en recursos.
- En segundo lugar, en un contexto de crecimiento del gasto en medicamentos, no ya en términos absolutos, sino como porcentaje del total de recursos sanitarios del Sistema Nacional de Salud, en varias comunidades autónomas se han creado unidades de evaluación de medicamentos, que han ido incorporando también el componente económico cada vez en mayor medida. Fruto de ello ha sido la creación de las Comisiones de Evaluación de Nuevos Medicamentos compuesto por Andalucía, País Vasco, Navarra, Aragón, Cataluña... cuyo objetivo principal es el análisis de la aportación terapéutica de los nuevos medicamentos.
- En tercer lugar, en el medio sanitario, incluso a niveles de microgestión, se comienza a transitar del “todo vale, sea cual sea, a cualquier precio” a plantearse como cuestión relevante “¿vale lo que cuesta?”. Ejemplo de ello son experiencias como la desarrollada por GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos), dentro de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, que se ha ocupado del desarrollo de guías farmacoterapéuticas que incorporan información relativa a la relación coste-efectividad de los fármacos analizados, así como también la experiencia de la Comisión de Análisis y Evaluación Económica e Impacto Presupuestario del Servicio Catalán de la Salud (5).

4. EL MEDICAMENTO COMO UN BIEN DE MERCADO

El desarrollo de un nuevo medicamento es una empresa de elevado riesgo, que requiere un notable esfuerzo humano, de recursos técnicos y económicos; que está encaminado a la identificación y validación de una diana terapéutica, seleccionando entre un importante número de compuestos, derivados de un cabeza de serie aquel que es el más eficaz, seguro y de fácil empleo clínico (14).

ENSAYOS CLINICOS			
APROBACIÓN DE UN MEDICAMENTO			
Requiere de varios ensayos			
Fase	Lo que se estudia	Como se estudia.	Tiempo.
Estudios preclínicos	Efectos del medicamento en las Células. Farmacodinámica. Toxicidad	Cultivos celulares. Animales	Aprox. 4.5 años
Ensayos clínicos	Fase I Farmacocinética. Seguridad. Dosis eficaz.	Voluntarios sanos.	Aprox. 8.5 años
	Fase II Seguridad y eficacia.	Pacientes con la enfermedad	
	Fase III Eficacia y seguridad	Miles de pacientes con la enfermedad.	
	Aprobación y comercialización del medicamento.		Aprox. 1.5 años
Fase IV	Nuevas pautas	Pacientes que reciben el tratamiento	

Figura 2. Fases dentro del proceso de prueba clínica de un producto.

Es un proceso largo y con una tasa extremadamente alta de fracasos en todos sus estadios. Se deben iniciar múltiples proyectos en fases tempranas de investigación para conseguir lanzar un solo medicamento al mercado, que debe ser capaz de recuperar toda la inversión realizada en el resto de proyectos fallidos. Figura 2 y 3.



Figura 3. Principales etapas del medicamento.

Además, toda la inversión puede ponerse en peligro por reacciones adversas infrecuentes, pero de carácter grave, que son detectadas cuando el fármaco está comercializado (15).

La tasa de éxito actual para llevar un fármaco al mercado es entre un 5-8% de todas las moléculas que empiezan la investigación (14).

Además, en los últimos años se ha observado un descenso significativo en el número de nuevos medicamentos aprobados. Por ejemplo, la FDA ha pasado de aprobar una media de 37,2 nuevos medicamentos anuales entre 1995 y 1999, a 22,6 durante el periodo 2005-2009.

Por otro lado, el coste del desarrollo de nuevos fármacos es muy elevado, con estimaciones que varían entre 800 y 1.350 millones de dólares, aunque podría ser incluso superior (2). Figura 4.

La consecuencia es que el medicamento se encuentra en un punto intermedio entre bien de mercado y bien social teniendo en cuenta el alto porcentaje que supone la publicidad en la inversión

(entre 30-40%), el bajo registro de moléculas consideradas novedades terapéuticas, la asimetría en la información, la política de patentes que determina monopolios que duran décadas y las demandas constantes de la industria farmacéutica ante iniciativas de producción de medicamento genéricos. Está claro que hoy en día el medicamento es considerado un bien de mercado, pero enmarcado dentro de una competencia imperfecta en un producto de carácter esencial.

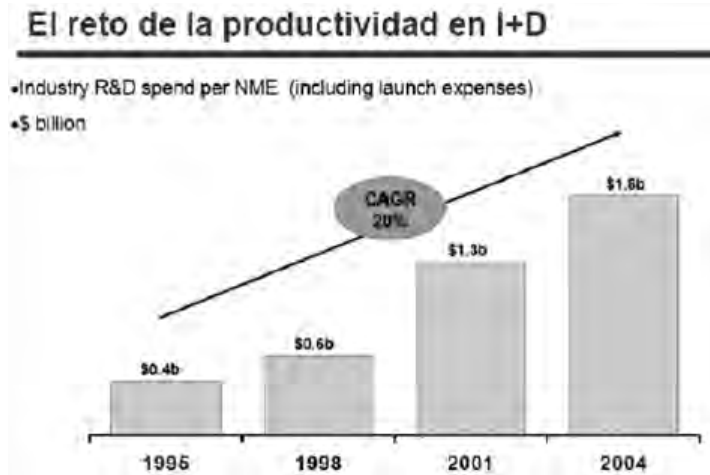


Figura 4. Incremento del gasto para el desarrollo de un nuevo fármaco.

Esta competencia imperfecta determina el alto costo de la innovación, la regresividad de su financiación y la demanda inelástica al precio determinando que los aumentos del precio no se reflejan proporcionalmente en el consumo, no existiendo la clásica relación oferta-demanda en donde a mayor oferta disminuye el precio (7).

5. QUÉ ES LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

La innovación está considerada como uno de los factores clave para el progreso de un país, en cualquier sector y en cualquier actividad.

En el mundo de la atención sanitaria y de la biomedicina, la innovación también se considera un elemento clave para incrementar la calidad asistencial y para avanzar en el tratamiento de muchos procesos de manera más personalizada (16).

El beneficio de la innovación terapéutica es indiscutible para el conjunto de la sociedad, y no se restringe al sector farmacéutico y sanitario, sino que también repercute en el conjunto de la economía (17).

Resulta evidente que el desarrollo de nuevos medicamentos durante las últimas décadas ha contribuido a mejorar notablemente el nivel de salud de la población, disminuyendo la mortalidad y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Klaus Heilman, director del Instituto de la Salud de Munich, estableció la correlación

entre el descubrimiento y la aplicación generalizada de medicamentos, y la mejora de la calidad de vida y su prolongación, calculando que 15 años de nuestras vidas (20%), se los debemos a los medicamentos (6).

Por lo tanto, parece que el papel de los medicamentos será clave en el futuro para aumentar la calidad y la esperanza de vida. Sin embargo, esto supondrá un mayor peso de la factura farmacéutica sobre el gasto sanitario público. En esta línea la evaluación económica de medicamentos se convierte en una herramienta útil para las Administraciones Públicas (6).

De hecho, en la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento y de Productos Sanitarios, ya queda especificado que uno de los criterios que se tendrá en cuenta a la hora de fijar la financiación de un nuevo medicamento será el grado de innovación que éste presente (16).

Según la Declaración de Erice (2007) en el área de la terapéutica, la innovación consiste en el desarrollo y disponibilidad de sustancias activas, entidades biológicas, o combinaciones, completa o parcialmente nuevas, que son efectivas frente a una enfermedad o prevención de la misma, o en el alivio de síntomas, mediante mecanismos farmacológicos o moleculares, y que mejora el cuidado del paciente y la respuesta al tratamiento. Esta definición de innovación terapéutica puede aplicarse también a nuevas indicaciones, procesos de desarrollo, nuevas formulaciones y sistemas de administración de fármacos ya existentes (18).

En el año 2004, en un informe realizado para la Comisión Europea sobre la innovación en el sector farmacéutico, define el término innovación como el “progreso tecnológico que lleva a la creación de un nuevo producto o a la reducción en el coste de producción o a un incremento del valor terapéutico de un producto existente” (5).

Resulta complicado emplear la dinámica del mercado para conocer el grado de innovación de un nuevo medicamento, por lo que es necesario establecer unos criterios que deben valorarse cuando haya que decidir si un medicamento es innovador y qué grado de innovación presenta, siempre teniendo en cuenta que sin beneficio extra (clínico, económico o en los resultados que perciben los enfermos), sobre las opciones ya existentes, no puede haber innovación. Ser innovador para un nuevo medicamento, es necesario que contribuya de manera significativa al progreso terapéutico de una enfermedad y que aporte ventajas frente a las opciones terapéuticas ya disponibles: incremento de la eficacia o efectividad y de la seguridad (mejor balance en la relación entre beneficio y riesgo); mejoría de la calidad de vida y grado de satisfacción de los enfermos; reducción del consumo de recursos necesarios para su tratamiento; mejoría en la utilidad terapéutica en subgrupos de pacientes, etc., o que ofrezca nuevas oportunidades terapéuticas en enfermedades para las que anteriormente no había tratamientos eficaces o en las que había subgrupos de pacientes que no estaban bien cubiertos.

Es necesario entender la innovación como un proceso de evolución (no de duplicación), tanto desde el punto de vista terapéutico y tecnológico (producción de avances terapéuticos reales) como desde el punto de vista económico y social (generación de bienestar a la sociedad y reducción de costes sanitarios globales) (16).

La tendencia ha sido entender la utilidad terapéutica sólo con criterios clínicos, pero un concepto amplio de utilidad terapéutica nos llevaría a incluir no únicamente esos beneficios clínicos, sino también los económicos y de calidad de vida que derivan de utilizar un tratamiento. Un ejemplo puede ser la utilización o no de la mejora del cumplimiento terapéutico (5).

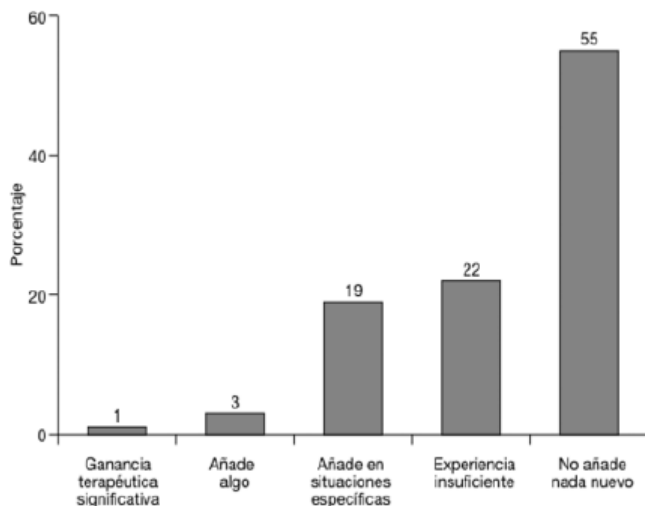


Figura 5. Respuestas según el grado de innovación.

Por ello, es necesario incrementar la innovación terapéutica con el desarrollo e introducción de nuevos fármacos, efectivos y seguros, y que supongan un avance real de la terapéutica, y no sólo a nivel de tasas de curación (que sería lo deseable), sino que en determinadas situaciones con sólo aumentar la esperanza de vida o la calidad de la misma ya supone una innovación real, como es el caso del tratamiento con antiretrovirales en pacientes con SIDA (19).

En los últimos años se está observando un descenso de forma preocupante en la comercialización de fármacos realmente nuevos en todas las áreas de la medicina, a la vez que el coste del desarrollo de los mismos se ha incrementado de manera sustancial. Si se analiza la situación para las moléculas que suponen una innovación terapéutica, se observa que el registro de estos compuestos (por las diferentes autoridades reguladoras) ha descendido un 50% en los últimos 5 años en comparación con los 5 años anteriores (17). Figura 5.

5.1. Incorporación de la innovación:

El momento adecuado para autorizar la comercialización de un medicamento debería ser el que ni demorara innecesariamente su acceso a los pacientes, ya que puede suponerles una ventaja relevante de salud, ni tampoco los expusiera a un balance de beneficios y riesgos todavía demasiado incierto. Las decisiones que en nuestro entorno regulador toman la EMA y la AEMPS lo hacen con un cuerpo

limitado de datos y, por lo tanto, siempre asumiendo un determinado nivel de incertidumbre (20).

En relación con la rapidez con que un nuevo medicamento se comercializa, ha surgido desde hace unos años una idea: la autorización progresiva (AP), también conocida como autorización adaptativa o escalonada (21).

En la actualidad, hasta que el nuevo medicamento alcanza el mercado, la única forma que un paciente tiene para ser tratado con él es su inclusión en un EC o mediante un uso compasivo.

El sentido común dicta que el desarrollo de los nuevos medicamentos no solo tenga en cuenta la demostración de su eficacia y seguridad, sino que vaya encaminada a demostrar su valor añadido respecto a las alternativas disponibles y, por tanto, a facilitar la decisión del Sistema Nacional de Salud (SNS) y los ciudadanos a pagar por ello. La consecución de este doble objetivo exige mejoras en la regulación del desarrollo de medicamentos, que bien podría empezar a producirse de forma reglada en la AP. La AP supone aceptar que hay mucho que aprender del medicamento ya comercializado, sobre todo de su perfil de seguridad, lo que comportará la necesidad de un mejor manejo de las reacciones adversas (20).

5.2. Medicamentos biológicos:

El peso de la biotecnología en la sociedad actual se incrementa año a año, y a pesar de la crisis actual la facturación de las compañías biotecnológicas españolas superó los 60.000 millones de euros en 2010 (con un incremento del 11% respecto al año anterior), suponiendo el 5,73% del total del PIB español (Biotecnología y Biomedicina 2013) (24).

Fue necesario esperar a los años setenta para que la Biotecnología proporcionase un método de producción de sustancias proteicas que dio respuesta a necesidades clínicas como la diabetes o trastornos de la coagulación. Posteriormente en los inicios del siglo XXI se ponen a punto las tecnologías de los hibridomas, permitiendo de esta manera la producción de anticuerpos (Ac) monoclonales (1975) y otros factores recombinantes como la somatotropina (1977) o la comercialización de la insulina recombinante humana (1982).

Por lo tanto, un hito importante en la biotecnología lo constituye la puesta a punto de la tecnología de hibridomas, que permite la obtención de los Ac monoclonales. Figura 6.

En el año 2001 se publica el borrador de la secuencia del genoma humano y la identificación de más de 200 genes implicados en la diferenciación de células madre, lo que facilitará el desarrollo de nuevos productos biotecnológicos como el diseño y producción del primer Ac murino humanizado (bevacizumab).

El primer Ac monoclonal autorizado en humanos fue el denominado muromonab-CD3 usado en el rechazo de trasplante de riñón. Para evitar los efectos adversos de los Ac monoclonales murinos, se han construido Ac monoclonales quiméricos, humanizados y completamente humanos mediante técnicas de ingeniería genética (24). Figura 7.

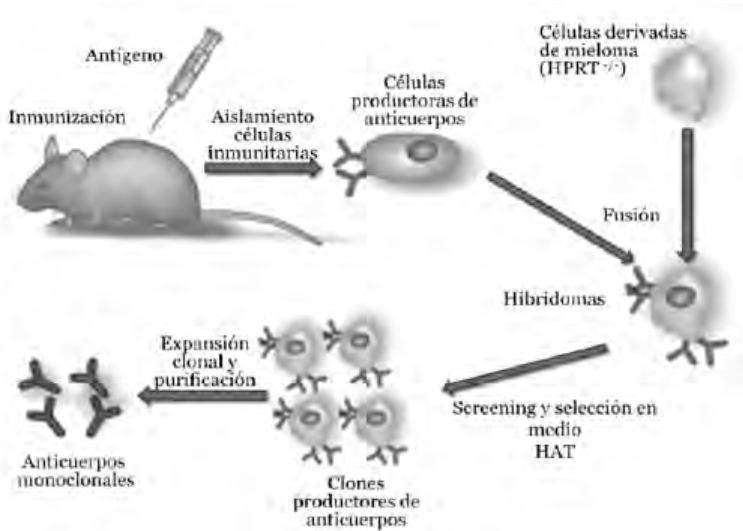


Figura 6. Obtención de Ac monoclonales a partir de hibridomas (Modificado de Michnick y Sidhu).

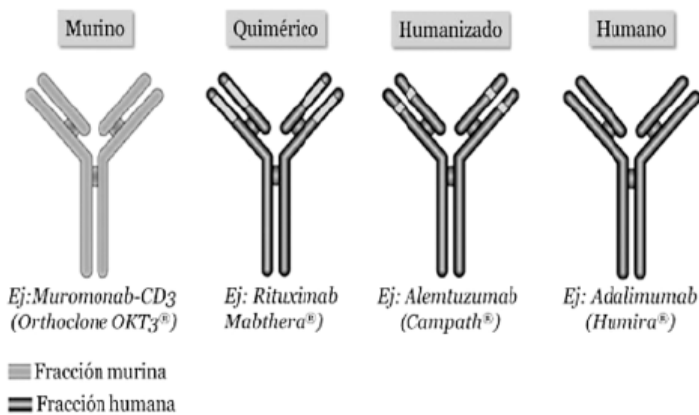


Figura 7. Tipos de Ac monoclonales con interés en terapéutica humana (Modificado de Brekke y Sandlie, 2003 y de Casanova-Estruch, 2003).

Los medicamentos biológicos son uno de los factores más potentes para la innovación sanitaria. Ofrecen a los pacientes posibilidades para recuperar su salud y a los médicos todo un arsenal terapéutico para hacer frente a enfermedades que hasta hace poco eran mortales o graves (22).

La irrupción de estos medicamentos en la terapéutica ha tenido un efecto sobre la salud pública comparable al de las vacunas o los antibióticos aunque los primeros pasos en la aplicación de estos fármacos fueron difíciles y, en no pocos casos, decepcionantes (23).

Son medicamentos que requieren mucho tiempo de investigación, numerosos ensayos clínicos y cuantiosas inversiones. Por eso, su coste suele ser elevado (22).

En los últimos años, los Ac monoclonales están constituyendo un elemento fundamental en la investigación biomédica del tratamiento de enfermedades como el cáncer, la artritis, el rechazo de órganos, el asma, o enfermedades víricas como el palivizumab para el tratamiento del VRS... donde han alcanzado los mejores resultados clínicos (24).

6. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA. TRES DIFERENTES ENFOQUES

Desde la perspectiva social, los conceptos de utilidad terapéutica y de grado de innovación de los nuevos medicamentos deben entenderse –en el contexto de la financiación de un sistema sanitario público– como el valor social añadido o aportado por éstos en relación con las alternativas de tratamiento y/o de diagnóstico disponibles para la misma indicación. De forma general, el valor de las innovaciones sanitarias y farmacéuticas depende conjuntamente de su efecto o impacto incremental en los resultados en salud y en calidad de vida relacionada con la salud (*outcomes*), y de su efecto o impacto en los recursos implicados (coste de oportunidad).

La definición del valor terapéutico añadido no puede limitarse a las condiciones ideales de un ensayo clínico controlado (eficacia, seguridad y calidad), sino que debe extenderse a otros posibles efectos positivos en la salud (calidad de vida relacionada con la salud, cumplimiento terapéutico y persistencia en el tratamiento) o en el bienestar de los pacientes (satisfacción con el tratamiento, preferencias del paciente), así como las posibles ventajas en eficiencia, incluidas las ventajas en productividad laboral.

Las 4 dimensiones básicas del valor de las innovaciones señaladas por el trabajo de Gómez Pajuelo apuntan también en la dirección de adoptar la perspectiva social y alejarse de la perspectiva clínica e individual: la mejora de la salud de las personas, la conveniencia del paciente, el aporte de valor al conjunto de la sociedad y el avance científico-tecnológico. La utilidad terapéutica, entendida como valor social de las innovaciones, se define de forma incremental respecto a las alternativas de tratamiento disponibles o existentes en el mercado: nuevo no es lo mismo que innovador (5). Figura 8.

6.1. La utilidad terapéutica: el enfoque riesgo-beneficio:

Desde la perspectiva clínico-farmacológica, la comúnmente denominada *utilidad terapéutica* se suele utilizar, como se puede verificar fácilmente en la literatura sobre el tema, para valorar la eficacia de los medicamentos a través de los resultados de ensayos clínicos con variables clínicas intermedias (*surrogate end points*) o variables finales (*outcomes*) convencionales (mortalidad, morbilidad), incluyendo los aspectos de seguridad y tolerabilidad (efectos adversos, efectos secundarios, interacciones).

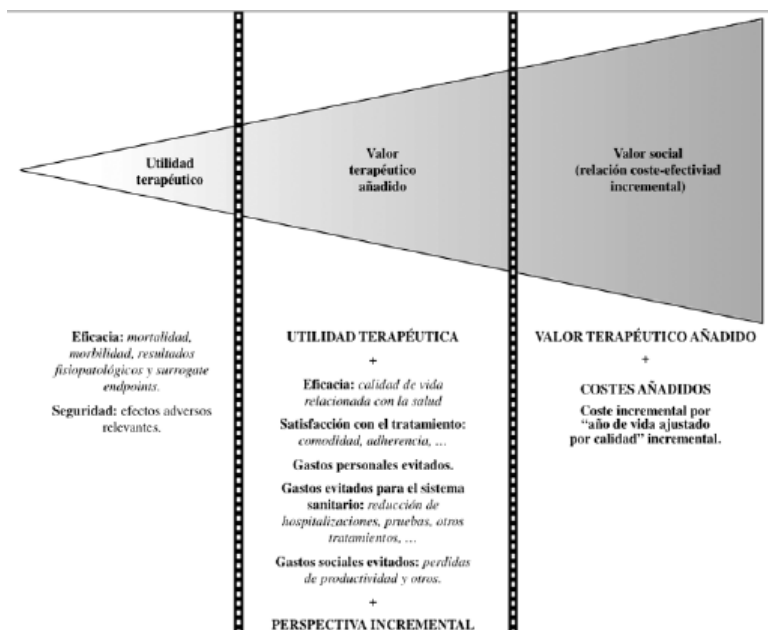


Figura 8. Utilidad terapéutica, valor terapéutico añadido y valor social de los medicamentos.

Se trata de un *enfoque riesgo/beneficio* centrado en los resultados de eficacia y seguridad obtenidos de estudios experimentales (ensayos clínicos), en buena parte frente a comparadores inactivos (placebo) y en condiciones experimentales alejadas de la práctica clínica real. Busca un balance aceptable entre los beneficios y riesgos del medicamento en las condiciones clínicas (indicaciones) en que se pretende usar/autorizar.

Es la perspectiva más utilizada por las agencias gubernamentales de regulación de medicamentos para la autorización o retirada de medicamentos.

Es una perspectiva insuficiente para las decisiones sobre regulación de precios, financiación pública de medicamentos e incorporación a guías terapéuticas o recomendaciones de los sistemas electrónicos de prescripción.

Conviene advertir que la combinación de esta perspectiva, básicamente clínica y farmacológica, con criterios pseudo-económicos como el coste farmacéutico por tratamiento/día o el coste por dosis diaria definida (DDD) se aleja aún más de la perspectiva social, y puede conducir a la recomendación ineficiente de medicamentos de bajo precio (si su beneficio en términos de mejora de salud es pequeño) o a la no-utilización de medicamentos eficientes de alto precio (pese a que sus beneficios pudieran compensar sobradamente sus costes) (25).

No incorpora otra parte importante de los beneficios del medicamento como los incrementos en calidad de vida distintos a la mortalidad o morbilidad, costes sanitarios evitados, pérdidas productivas,...

Por lo tanto, es una perspectiva insuficiente para las decisiones sobre precios, la financiación pública de tecnologías, la incorporación a guías, y las decisiones de compra pública de las Comunidades Autónomas (CCAA).

6.2. El valor terapéutico añadido:

El valor social de un medicamento no puede limitarse a las medidas de eficacia y seguridad clásicas de los ensayos clínicos controlados, sino que debe extenderse a todos los posibles efectos positivos sobre la salud (incluyendo las medidas de calidad de vida relacionada con la salud) y sobre el bienestar de los pacientes (satisfacción con el tratamiento, comodidad y preferencias del paciente), así como a los posibles gastos individuales y sociales evitados (incluyendo las ventajas en productividad laboral).

El concepto de *valor terapéutico añadido* (*added therapeutic value*) amplía el de utilidad terapéutica para incluir estos otros resultados que –más allá de los resultados clínicos clásicos– son importantes desde el punto de vista de los pacientes, sus familias y la sociedad (25).

Nuevo no significa forzosamente más valioso o mejor, y por ello el valor terapéutico debe definirse de forma incremental respecto a las alternativas de tratamiento preexistentes. Conocer el valor terapéutico *realmente* añadido por un medicamento también requiere valorar su utilización en condiciones próximas a la realidad, esto es, en estudios de efectividad y seguridad en condiciones reales o casi-reales (ensayos pragmáticos y estudios observacionales). Por ejemplo, el valor añadido por los inhibidores de la bomba de protones (IBP) es muy diferente en las poblaciones seleccionadas de los ensayos clínicos (con úlceras pépticas, esofagitis de reflujo, y otras indicaciones “autorizadas”) que cuando se usa para molestias gástricas indefinidas o como “gastroprotección” generalizada (25).

Pero el valor social de los medicamentos depende también de los costes añadidos (de los tratamientos, sanitarios y otros) que conlleve su administración. El que un medicamento aporte mejoras adicionales respecto a sus predecesores no implica que social –o individualmente– estemos dispuestos a pagar cualquier precio por estas mejoras.

El valor terapéutico añadido sigue siendo una perspectiva insuficiente para las decisiones sobre precios (regulados) y las decisiones de compra de las CCAA.

6.3. La relación coste-efectividad incremental: cuarta garantía:

A partir de la segunda parte de la década de 1980, se han ido desarrollando métodos de análisis de evaluación económica de medicamentos (AEEM), con la pretensión de calcular la eficiencia como criterio de priorización en un entorno en el que los recursos públicos disponibles pueden no ser suficientes para satisfacer una demanda cada vez mayor. Las autoridades sanitarias tienen como competencia autorizar el registro de los nuevos medicamentos, establecer su precio y decidir sobre su reembolso a cargo del presupuesto del Sistema Nacional de Salud. La uti-

lización de los AEEM como herramienta para determinar dónde y en qué invertir los recursos disponibles –junto con la evaluación de la eficacia, la seguridad y la calidad– es un instrumento de ayuda para la toma de decisiones y la asignación de recursos (5).

La relación coste-efectividad incremental es la relación entre el valor terapéutico añadido y el coste añadido (los costes de oportunidad).

Las decisiones de financiación pública y compra de medicamentos deberían estar guiados por la evidencia sobre la relación entre el beneficio marginal (contribución marginal a la mejora del estado de salud) y el coste marginal del tratamiento completo (a no confundir con el precio de venta del medicamento).

La relación coste-efectividad incremental señala la disposición social a pagar en función del valor adicional de la tecnología y proporcionaría una orientación inequívoca a la actividad innovadora.

Sin embargo, esta relación tiene limitaciones ya que existe el coste oportunidad marginal de los recursos disponibles. El coste total (impacto presupuestario) y los costes de oportunidad (que cosas dejaremos de hacer con esos recursos) son elementos esenciales en la toma de decisiones (26).

El objetivo es lograr que los precios reflejen el valor que genera el medicamento para la sociedad (6).

7. ¿CÓMO AFECTA EL GRADO DE INNOVACIÓN A LA SALUD?

En los recurrentes debates sobre la deseabilidad de los aumentos del gasto sanitario, la cuestión relevante reside en saber si más dinero para la atención sanitaria permitirá conseguir una mejor salud y una mayor calidad de vida relacionada con la salud. La deseabilidad social del aumento de la financiación destinada a los servicios sanitarios depende básicamente del valor de las mejoras de salud y de bienestar que supongan los servicios concretos en los que se invierte. Es decir, aún cuando podamos permitirnos determinados crecimientos en el gasto la pregunta relevante es si estos incrementos valen (en términos de mejora de salud) más de lo que cuestan (en términos de recursos consumidos y de los usos alternativos de tales recursos). Conseguir mejoras de la relación entre la cantidad y calidad de vida ganada y los recursos empleados para obtener tales ganancias requiere políticas de salud adecuadas, pero sobre todo se trata de propiciar decisiones clínicas coste-efectivas (25).

Por tanto, hacer lo mismo a un menor coste no es necesariamente hacerlo peor (26).

La trama que relaciona estos elementos une, de forma directa, el concepto de utilidad terapéutica con la valoración de la contribución de las innovaciones farmacéuticas al *incremento marginal en el estado de salud* (supervivencia, reducción de morbilidad, CVRS, comodidad y otros) y al *incremento marginal en el consumo de recursos* (relación coste-efectividad incremental) (27).

La caja de herramientas para ensamblar estos conceptos pasa por los instrumentos clásicos del *análisis de eficacia* (ensayos clínicos de eficacia y seguridad), del *análisis de efectividad* (estudios observacionales o ensayos pragmáticos, estudios de utilización de medicamentos, de adecuación y calidad de la prescripción) y del *análisis de eficiencia* (evaluación económica y, fundamentalmente, los análisis coste-efectividad y coste-utilidad).

También es interesante evaluar, no solamente los potenciales beneficios terapéuticos, sino también los riesgos asociados a cada nuevo fármaco. Es decir, cuando se introduce un fármaco en el mercado, el conocimiento de sus efectos adversos es limitado y debe ser objeto de seguimiento posterior a largo plazo, mediante los apropiados mecanismos de farmacovigilancia (13). De este modo, por ejemplo, el sistema de notificación de reacciones adversas ha contribuido a que la FDA retirase del mercado más de 75 medicamentos durante el periodo comprendido entre 1969 y 2002 (2).

8. COSTE Y VALOR DE LA INNOVACIÓN

La mayor parte de los fármacos disponibles han sido desarrollados por la industria farmacéutica (92%) (28). El proceso completo de I+D es largo, 10-13 años, y costoso, entre 1000-1500 millones de dólares, habiéndose incrementado sustancialmente este coste en los últimos 40 años. En 2012 la investigación y desarrollo de un nuevo medicamento suponía un total de 1.172 millones de euros (1.506 millones de dólares), seis veces más que en 1979 (29). Figura 9.

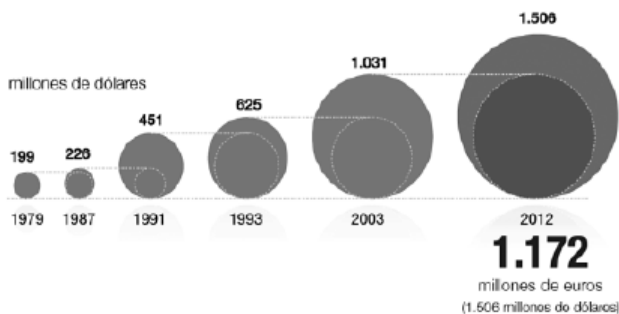


Figura 9. El coste de la innovación.

Desde hace años se entiende que para calcular el coste de un nuevo medicamento desde su síntesis hasta su comercialización, hay que tener en cuenta los gastos ocasionados en la investigación y desarrollo (I+D) de todas las moléculas que alcanzan el mercado («éxitos») y de las que no llegan a comercializarse («fracasos»). No sólo hay que tener en cuenta el gasto realizado en la I+D de todos los compuestos, sino también la capitalización de ese gasto, es decir, hay que considerar los intereses aplicables durante el tiempo que transcurre desde que se realizó el gasto hasta la comercialización de la nueva molécula, lo que se conoce como coste capitalizado (30). Figura 10.

El gasto, por contra, está sufriendo un constante incremento debido al aumento en el número de ensayos clínicos, enfermos y procedimientos requeridos para completar un dossier de registro (35). Aunque la justificación de la industria farmacéutica para mantener precios exorbitantes en sus medicamentos se basa además en los elevados costes de investigación y desarrollo, en su rol en la capacitación de profesionales de la salud y su capacidad de generar riqueza y puestos de trabajo (31).

La reducción del tiempo necesario para la realización de la investigación clínica y, sobre todo, para la aprobación de los nuevos fármacos por las agencias evaluadoras, puede contribuir decisivamente a reducir la tasa de crecimiento del coste del desarrollo clínico de nuevos medicamentos (30).

J.A. DiMasi et al. / Journal of Health Economics 22 (2003) 151–185

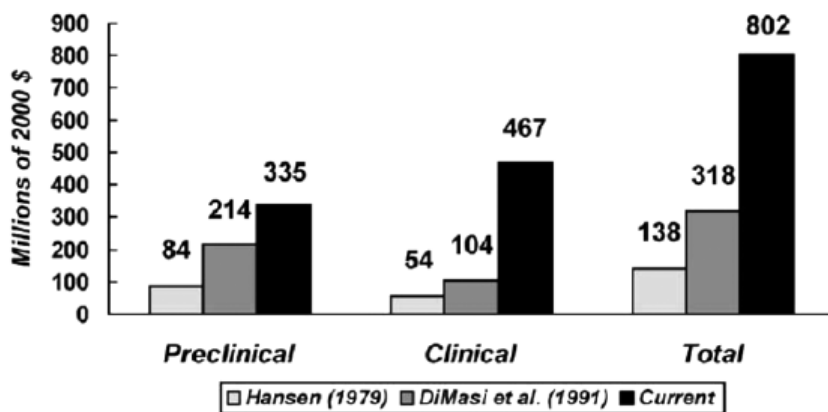


Figura 10. Recursos invertidos en el desarrollo de un nuevo fármaco, según distintas fuentes.

El precio de los medicamentos considerados innovadores ha crecido notablemente en los últimos años. El tratamiento del cáncer es un buen ejemplo. El aumento de la incidencia del cáncer debido al envejecimiento y al aumento de la población ha impulsado el desarrollo de nuevos fármacos que aumentan la supervivencia en pocos meses a un coste muy elevado (22). En la última década, más de 60 nuevas moléculas han sido autorizadas en el área terapéutica de oncología y hay más de 300 productos en ensayos clínicos en fase III, frente a 36 en cardiovasculares, la siguiente más numerosa (31).

En los últimos años, los avances en la biología molecular y en la genética y genómica han propiciado la llegada de nuevos medicamentos oncológicos derivados de la bioterapia (los cuales van dirigidos a dianas más específicas, selectivas y esenciales para las células tumorales), lo que ha propiciado que se haya logrado incrementar su eficacia y disminuir sus efectos adversos de manera significativa frente a la quimioterapia convencional, con un incremento importante en la expectativa de vida y en la calidad de vida de los pacientes oncológicos (32).

También han sido desarrollados medicamentos de alto coste para otras enfermedades como la artritis reumatoide y algunas de baja incidencia, las denominadas enfermedades raras, con un impacto notable sobre la calidad de vida a un coste muy elevado. La aparición reciente de nuevos medicamentos contra la hepatitis C bien tolerados y con expectativas de remisión de la enfermedad es otro ejemplo (6).

En resumen, aunque la incorporación de la innovación en medicamentos pueda conllevar un coste económico inicial relativamente alto, da lugar a mejoras en la calidad de vida de los pacientes y en su supervivencia e incluso llevan a su curación en muchos casos, pero también genera importantes ganancias a medio y largo plazo (22).

Esta ganancia en salud se ha acompañado de un incremento nada despreciable del gasto derivado de financiar estos nuevos tratamientos oncológicos por parte del SNS, con el consiguiente coste de oportunidad que esto significa para la financiación de otras tecnologías sanitarias, medicamentos y/o programas sanitarios, teniendo en cuenta la limitación de recursos financieros existentes en nuestro sistema sanitario, situación extensible a los países de nuestro entorno.

Es imprescindible tomar medidas y velar por la sostenibilidad y la viabilidad económico-financiera del propio SNS, pero éstas no deberían pasar por impedir y/o retrasar el acceso de los nuevos medicamentos oncológicos, por ejemplo, a los pacientes, o aun mucho menos por dejar de financiar estas opciones terapéuticas, salvo en los pacientes en los que se demuestre que la utilidad terapéutica y el grado de eficiencia no sea el más adecuado respecto a otras alternativas ya disponibles (32).

La difícil situación que ha originado la crisis en el contexto de la economía global ha obligado a los gobiernos de la mayoría de países con sanidades públicas a desarrollar, reforzar e implantar medidas encaminadas a maximizar la eficiencia de las tecnologías sanitarias financiadas por estos mismos. El desarrollo por parte del gobierno español del RDL 16/2012 de 20 de abril recogía tanto la financiación selectiva, como el hecho de basar esta decisión en la evaluación económica (relación coste-efectividad e impacto presupuestario) a través de la Comisión interministerial de precios de los Medicamentos (CIPM), dependiente de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios y Farmacia (DGCBSF) (33).

Sin embargo, la falta de una mayor implicación, bien por parte del Ministerio de Sanidad a través de la DGCB o el CIPM en el establecimiento de criterios explícitos, por ejemplo, basados en los años de vida ajustados por calidad (AVAC), o bien en una categorización de la aportación de los medicamentos en base a su valor añadido, o ambos, sigue estando ausente (33).

Así pues, parece que, en ausencia de criterios, el único requisito que marca o fija la determinación de un precio por parte del Ministerio de Sanidad obedece principalmente a la capacidad que tenga el mercado de soportar ese precio y a mantener la determinación de asignar el precio por la técnica de escandallo, en función de los precios asignados en otros países vecinos europeos, como ha venido haciéndose hasta el momento (33).

Las patentes de medicamentos instrumentalizan la propiedad intelectual y establecen monopolios temporales que influyen directamente en el precio del producto y entorpecen la introducción de la competencia. El acceso a los medicamentos protegidos por patentes depende fundamentalmente de decisiones empresariales. Un aspecto que es motivo de fuertes tensiones son los bajos estándares de patentabilidad que permiten que se registren nuevos usos, combinaciones, o nuevos formatos de sustancias ya conocidas que no aumentan su eficacia o demoran la competencia en los mercados (4).

Tabla 2. Fármacos aprobados por la AGEMED, entre Enero 2008 y Diciembre 2013, con precio y financiación en España.

	Crónicos n=103	Agudos n=44	Total n=147
Dispensación			
Hospitalaria	29	18	47
Oficina de farmacia	74	26	100
Área terapéutica			
Oncología	16	8	24
Cardiovascular	14	5	19
Diabetes	17	0	17
Neurología	11	1	12
Infecciones	3	7	10
Neumología	8	1	9
Vacunas	0	7	7
Inmunomoduladores	5	1	6
Reumatología	5	0	5
Hipertensión	5	0	5
Ginecología	1	3	4
Nefrología	4	0	4
Psiquiatría	1	2	3
Dermatología	1	2	3
Gastroenterología	2	1	3
Oftalmología	1	2	3
VIH	3	0	3
Hematología	2	0	2
Metabolopatías	2	0	2
Traumatología	0	2	2
Alergología	1	0	1
Hepatología	1	0	1
Musculoesqueléticas	0	1	1
Urología	0	1	1
Precio de venta laboratorio/día (€)	2,44	21	5,17
Mediana (máximo-mínimo)	0,17-572	0,21-11.812,5	0,17-11.812,5

Se excluyeron los medicamentos huérfanos.

Al analizar todos los medicamentos innovadores conjuntamente y los medicamentos clasificados como tratamientos crónicos aisladamente, se observó que se producían mayores retrasos en los medicamentos más caros, sin embargo, no fue así en el caso de los tratamientos agudos. Estos resultados pueden indicar que el motor principal de los retrasos en el proceso de precio y financiación es el impacto presupuestario del fármaco más que su precio unitario. Los fármacos indicados para el tratamiento de procesos agudos con un precio alto pero que se utilizan durante un corto período de tiempo y restringidos a una pequeña parte de la población pueden resultar en un impacto presupuestario pequeño y manejable para el SNS y obtener una aprobación de precio y financiación rápida. Por el contrario, los fármacos con menor precio, indicados para enfermedades crónicas y de alta prevalencia pueden mostrar mayores retrasos (34). Tabla 2.

8.1. Precios, cantidades y normas de buen gobierno:

La innovación farmacoterapéutica no debería ser un problema para la sostenibilidad sino parte de la solución de la misma. Es decir, los recursos destinados a los nuevos medicamentos deberían ser vistos como una inversión y no simplemente como un gasto.

El impacto económico de los fármacos innovadores de alto coste vendrá determinado, además de por el precio del mismo, por la frecuencia de la afección a tratar y la duración del tratamiento. Por ejemplo, el elevado precio de los nuevos antivirales para el tratamiento de la Hepatitis por Virus C (HVC) ha tenido, entre otros, el efecto de romper las costuras del “sistema” de fijación de precios de los medicamentos en España. El SNS viene financiando desde hace años medicamentos (oncológicos, biológicos, huérfanos, etc.) a precios similares o superiores, incluso muy superiores, a los de los nuevos tratamientos para la HVC. Pero con los antivirales para la HVC han coincidido elevado precio y elevado volumen de candidatos a tratamiento (aunque las estimaciones tengan una gran incertidumbre).

El SNS debe preocuparse por la razón entre el coste y la efectividad de cada fármaco y, también, por su impacto presupuestario (35). Todos los nuevos tratamientos tienen costes de oportunidad ya que los recursos que se dedican a tratar unas enfermedades en unos pacientes concretos no estarán disponibles para otras enfermedades en otros (o los mismos) pacientes (36).

Como sociedad, esperamos que los nuevos medicamentos tengan suficiente evidencia de eficacia y seguridad, un balance positivo entre beneficios y riesgos en la indicación para la que son autorizados. Como sociedad también esperamos que los nuevos medicamentos aporten algún valor adicional al arsenal terapéutico previo, que no sean sólo innovadores en precio sino también en efectividad clínica (36). Cuando un medicamento es realmente innovador y proporciona un considerable incremento en supervivencia y/o calidad de vida, deberíamos pagar esta diferencia en valor terapéutico añadido.

En resumen, el precio de un medicamento debería tener relación con su valor añadido en términos de salud (37). En España, la posibilidad de aplicar criterios de coste-efectividad para la incorporación de medicamentos están habilitados desde la

ley del medicamento de 1990, pero nunca se ha operativizado ni aplicado y se hace desde una Comisión Interministerial que incorpora a la cartera del SNS la (casi) totalidad de medicamentos. Esto tiene implicaciones para la sostenibilidad del sistema, pero también contiene un incentivo negativo para la (verdadera) innovación: si se pueden obtener grandes beneficios compitiendo en un mercado de fármacos de alto precio y valor similar a los preexistentes, cuyo desarrollo tiene escaso riesgo para los inversores ¿por qué invertir en investigación realmente disruptiva, de mucho mayor riesgo financiero? (35).

Un funcionamiento adecuado del “mercado” farmacéutico requiere reglas claras, creíbles que generen confianza sobre los retornos de inversión. Estas reglas pasan por precios en función del valor añadido, cierto respeto al marco presupuestario que no amenace la sostenibilidad de los sistemas públicos, información veraz (también por parte de la industria) y acceso de los pacientes que cumplan las condiciones (reduciendo el uso off-label a la mínima expresión posible) para el tratamiento a los fármacos que aporten valor (no necesariamente a cualquier fármaco o a cualquier precio).

Un entorno de señales de precio más que equívocas perversas (precios cada vez más altos sin relación con el valor, interferencia de las políticas industriales y otras, consideración central del precio por día de tratamiento antes que la relación coste-efectividad), combinado con un esquema de financiación autonómica que no alinea la responsabilidad de quien toma decisiones con quien soporta el gasto, y con estructuras de decisión y soporte politizadas, alimenta el uso de barreras artificiosas para el acceso a fármacos nuevos, a veces razonablemente (efectividad similar a otros), otras de forma más caótica como ha sucedido en el caso de los fármacos para el VHC. No es bueno para los pacientes. Tampoco para el Sistema Nacional de Salud. Y tampoco para la industria farmacéutica innovadora que debería ser capaz de ver y entender la creciente contestación a la situación actual (35).

La verdadera innovación, accesibilidad y sostenibilidad de los sistemas sanitarios son engranajes del mismo mecanismo y no pueden resolverse por separado.

Para los sistemas de amplia cobertura pública, las estrategias de mejora, se quiera o no, pasan por el desarrollo de un nuevo modelo para la incorporación (o desinversión) de prestaciones a la cartera del aseguramiento sanitario público. Un modelo que cuente con elevada capacidad técnica (científica), estructuras que le den soporte (una agencia independiente tipo NICE), reglas claras (basadas en la información sobre el valor terapéutico añadido, la relación coste-efectividad incremental y el análisis de impacto presupuestario), transparente (en lo que se hace, lo que se deja de hacer y su porqué y, también, respecto a los conflictos de intereses de las personas implicadas en cada evaluación), con participación de los profesionales, los ciudadanos y los pacientes (no necesariamente los implicados en el respectivo fármaco) y que no estimule la confrontación entre la administración central y las autonómicas (35).

La crisis global ha puesto en marcha medidas de contención del gasto en asistencia sanitaria, incluyendo recortes presupuestarios en hospitales impulsados

principalmente por las CC.AA. y descuentos obligatorios para los medicamentos innovadores, entre otras (38).

No existe un mecanismo de autorización y establecimiento de precios de fármacos de elevado coste en España. La nueva ley encarga a la AEMPS realizar los informes de utilidad terapéutica y sólo los que añadan algo o tengan una ganancia terapéutica significativa podrían entrar en distintos esquemas de financiación pública. Los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) son un nuevo procedimiento para el posicionamiento de los nuevos medicamentos antes del proceso de precio y financiación (34), por lo tanto se ocupan de la seguridad y eficacia clínicas, pero no entran en el análisis de la eficiencia ni en materia de precios. La elaboración del IPT persigue determinar el valor terapéutico añadido del nuevo medicamento en nuestro medio, e identificar los grupos de pacientes para los que el acceso a una nueva opción terapéutica sería prioritario frente a alternativas disponibles.

En la negociación de precios en España con los productores, se tiene en cuenta la aportación de la compañía al PIB, los IPT y el informe farmacoeconómico realizado por la empresa en el dossier de valor que entrega a las autoridades. En los sistemas de negociación se deberían incorporar criterios de valor añadido (6). Los acuerdos de riesgo compartido, ya sean financieros o basados en resultados, son un mecanismo alternativo para permitir el acceso al mercado de nuevos fármacos con un gran impacto económico (34).

Los precios internacionales de referencia tienen un fuerte impacto en el proceso de negociación de precios y financiación en España. De ahí el precio dual que permite a la empresa mantener un precio notificado y tener otro financiado más bajo que le podrá permitir acceder al mercado español (34).

9. CONCLUSIÓN

La innovación terapéutica, entre los que están los medicamentos de origen biológico, introduce la “innovación” a precios que los servicios de salud ven comprometida la sostenibilidad del sistema.

Estos nuevos fármacos son el resultado de un considerable esfuerzo inversor en I+D de la industria farmacéutica; y conllevan unos costes de oportunidad, ya que los recursos que se dedican a tratar unas enfermedades en unos pacientes concretos no estarán disponibles para otras enfermedades en otros (o los mismos) pacientes.

Por ello, es imprescindible que el SNS se preocupe por la razón entre el coste y la efectividad de cada fármaco y, también, por su impacto presupuestario. Los distintos actores del sistema tienen que identificar los aspectos que deben cambiar para poder incorporar la innovación terapéutica de manera eficiente.

Se debe buscar el doble objetivo de garantizar el acceso de los pacientes a los mejores y más novedosos tratamientos, y por otro consolidar la sostenibilidad económica del sistema sanitario público, universal y de primera calidad.

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Antonio J. García Ruiz y Francisco L. Martos Crespo. Farmacoterapia. Innovación terapéutica y financiación pública de medicamentos. 2005, 3 (2): 91-106.
- (2) Ester Amado Guirado et al. Política de nuevos medicamentos: calidad y seguridad. *Aten Primaria*. 2011; 43(6): 279-280.
- (3) Anónimo. A look back at 2009: one step forward, two steps back. *Prescrire International*. 2010; 19: 89-94.
- (4) Lema Spinelli, S. Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos. Las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social. *Rev Blo Der*. 2015; 34: 81-9.
- (5) Juan del Llano Señarís, Julián Ruiz Ferrán y Gema Pi Corrales. Del concepto de la utilidad terapéutica de los medicamentos a su aplicabilidad. 2009. *Fundación Gaspar Casal*. Pág. 1-15.
- (6) Ignacio Para Rodríguez-Santana. Libro: ACCESIBILIDAD Y EQUIDAD EN LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA. Fundación Bamberg, 2015.
- (7) Tobar F. y Sánchez D. El impacto de las políticas de medicamentos genéricos sobre el mercado de medicamentos en tres países del MERCOSUR. 2005, Montevideo: Fundación Carolina.
- (8) OECD Health Policy Studies. Value for money in health spending. Paris: 2010.
- (9) Ester Amado Guirado et al. Mejorar la calidad asistencial no implica financiar públicamente cualquier medicamento. *Aten Primaria*. 2012; 44(4): 187-9.
- (10) Puig-Junoy J. Por una política del medicamento integrada y de calidad. *Gestión Clínica y Sanitaria*. 2001; 3: 3-4.
- (11) Alonso Gutiérrez A et al. Contribución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios al Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano. *Rev Clin Esp*. 2015; 215(4): 230-5.
- (12) Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. DOUE L36, 30/04/2004, p. 1-33.
- (13) European Medicines Agency [Internet]. Committee for Medicinal Products for Human use rules of procedure [consultado 17 Sep 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content/00_0095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a.
- (14) Cabaleiro T et al. Aplicación de la farmacogenómica y otras nuevas tecnologías al desarrollo de medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140(12): 558-63.
- (15) Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3: 711-5.
- (16) Grado de innovación de los nuevos medicamentos: propuesta de criterios que deben tenerse en cuenta para su valoración. Javier Soto Alvarez. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132(12): 481-3.
- (17) Tejerina T and Faura CC. Importancia y retos de la innovación terapéutica. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2010, 8 (2): 97-104.
- (18) Velo G. (Letter to the editors). Erice statement on drug innovation. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 65(3): 440-1.
- (19) Palella, F.J.; Delaney, K.M.; Moorman, A.C.; Loveless, M.O.; Fuhrer, J.; Satten, G.A.; Aschman, D.J.; Holmberg S.D.: Declining morbidity and mortality among patients

- with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *NEJM*. 1998; 338(13): 853-60.
- (20) Rafael Dal-Ré y Xavier Carné. Autorización progresiva: un nuevo camino hacia el acceso temprano de nuevos medicamentos? *Med Clin (Barc)*. 2015; 144(6): 275-8.
 - (21) Eichler HG et al. Adaptive licensing: Taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: 426-37.
 - (22) Aggarwal A and R Sullivan. Affordability of cancer care in the United Kingdom – Is it time to introduce user charges? *Journal of Cancer Policy*. 2014, (2): 31-9.
 - (23) Alerany C et al. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible (2014). Madrid. Editor Fundación Gaspar Casal.
 - (24) Jose L Mauriz et al. Ambiociencias. “Biotecnología y Salud Humana. La biotecnología en la salud humana: el hito de los ac monoclonales”. *Revista de Divulgación Científica*. 2004, 12: 12-33.
 - (25) Puig-Junoy J y Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Rev Esp Salud Pública*. 2009; 83: 59-67.
 - (26) Salvador Peiró. La evaluación económica de la innovación terapéutica en España. 55 Congreso de la SEFH. Madrid, 2010.
 - (27) Detsky AS, Laupacis A. Relevance of cost-effectiveness analysis to clinicians and policy makers. *JAMA*. 2007; 298(2): 221-4.
 - (28) Kaitin KI, Bryant NR, Lasagna L. The role of research based pharmaceutical industry in medical progress in the United States. *J Clin Pharmacol*. 1993; 33: 412-7.
 - (29) FARMAINDUSTRIA. El valor del medicamento. Madrid. 2015.
 - (30) Rafael Dal-Ré. Es posible reducir el coste de la investigación clínica de nuevos fármacos? *Med Clin*. 2001; 116 (11): 425-9.
 - (31) Milne CP, K Kaitin: Meeting unmet medical needs: the disparity dilemma. *Pharmaceutical Executive*. 2015; 35(2): 26-8.
 - (32) Carta al editor. Necesidad de efectuar análisis de coste / efectividad para racionalizar y optimizar el gasto en nuevos medicamentos. Javier Soto Álvarez. Departamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía. Unidad Médica. Pfizer España. Madrid. España. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130 (14): 557-9.
 - (33) Cristina Hernández Quevedo, editora. *Economía y Salud*. Barcelona: AES, 2015.
 - (34) Pinyol C et al. Duración del proceso de financiación en España de los fármacos innovadores aprobados por la agencia europea del medicamento. Restovic. *Rev Esp Salud Pública* 2015; 89: 189-200.
 - (35) La incorporación de nuevos medicamentos al SNS: innovación, accesibilidad y sostenibilidad. Editorial. *Gestión clínica y sanitaria*. Vol 17. Nº 1. Salvador Peiró. Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, 2015.
 - (36) Puig-Junoy J., Peiró S. From the therapeutic utility to the added therapeutic value and the incremental cost-effectiveness ratio. *Rev Esp Salud Pública*. 2009; 83 (1): 59-70.
 - (37) Bunnell C. Integrating value assessment into discussions about the price of cancer drugs. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87 (10): 932-4.
 - (38) Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-ley 8/2010 de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE núm. 126 de 24/5/2010.

Discurso de contestación

Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas

*Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de farmacia “Reino de Aragón,
Excmas. Autoridades,
Ilmas. Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores:*

De nuevo me cumple atender gustosamente a la invitación para tomar la palabra en el solemne acto de entrada de un nuevo componente a esta todavía joven Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. En este caso particular me corresponde realizar la contestación al discurso de entrada que acaba de realizar la nueva Académica Numeraria, la Dra. María del Tránsito Salvador Gómez. Ciertamente es una gran satisfacción tanto desde el punto de vista personal, como del profesional ya que ha trabajado los últimos veintitrés años en el campo de la farmacia hospitalaria, el cumplimiento de este deber académico de presentar los méritos personales, académicos y profesionales que avalan a la Dra. Tránsito Salvador Gómez, amiga en lo afectivo y compañera en lo profesional, pionera en la apertura de nuevos campos de la farmacia de hospital. Satisfacción que se complementa como nueva Académica Numeraria de esta incipiente Academia de Farmacia, porque esta recepción representa un enriquecimiento de la institución, tanto en lo personal como en los aspectos relacionados con el saber y el conocimiento.

Natural de Villafáfila un municipio la provincia de Zamora, situado en la comarca de Tierra de Campos. Sus padres, Francisco, zamorano, y Elena, gallega; él del cuerpo de la guardia civil que llegó a grado de Capitán en esta institución, y su mujer atendiendo la casa y a la recipiendaria y sus dos hermanos menores. Pronto por la profesión paterna llevó a la familia a vivir por distintos lugares de la geografía española de Burganes de Valverde (Zamora) donde cursó la mayor parte de la EGB. Nuevos traslados hicieron transitar por varias localidades de la geografía española, acabando COU y Selectividad en Vigo, decidiendo estudiar Farmacia, siendo Salamanca la ciudad elegida para realizar dicha carrera universitaria.

Se licenció brillantemente en Farmacia en la Universidad de Salamanca cursando los respectivos estudios entre los años 1985 y 1990. Alcanzó el grado de licenciado accediendo al mismo en su modalidad de tesina de licenciatura realizada en el Departamento de Fisiología y Farmacología con el trabajo titulado: “Estudio de

la acción de serotonina sobre efectos estimulantes simpáticos” dirigido por la Dra. Luisa Martín Calvo en el año 1991.

Ejerció como Farmacéutica de Atención Primaria en Zamora durante un corto periodo de tiempo en el año 1992, para inmediatamente, en 1993, obtener plaza de farmacéutica residente en la prueba nacional selectiva de formación de postgraduados, ejerciéndola en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet, dirigido por la Dra. Mercedes Mendaza Beltrán.

A la conclusión de su periodo de formación para obtener el título de especialista en farmacia hospitalaria, termina los trabajos para la obtención del Grado de doctor en farmacia. Presenta su tesis en la universidad de Navarra con la calificación “apto cum laude” en 1996 con la tesis doctoral “*Efecto de la hormona gastrointestinal serotonina sobre la absorción intestinal de nutrientes*”, teniendo como directoras de la tesis a la Dra. Ana Isabel Alcalde, recordada compañera de nuestra Academia, y la Dra. M^a Jesús Rodríguez Yoldi, realizando el trabajo en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza. Esta tesis continuó la época de colaboración en la realización de tesis doctorales entre el Servicio de Farmacia del Hospital Miguel Servet y la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, concretamente con el Departamento de Farmacología y Fisiología. Relación que ella continuó siendo la codirectora de la tesis de su compañera y amiga Pilar Amador.

Realizó al mismo tiempo que la tesis sustituciones en los Servicios de Farmacia del Hospital Provincial N^a S^a de Gracia y del Hospital MAZ. En febrero de 1999 pasa a desempeñar la plaza de Farmacéutico Especialista de Área en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza hasta que el 20 de febrero de 2006 es designada Subdirectora Médica en la Dirección Médica del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” del Sector Zaragoza III. Esta plaza de carácter directivo la desempeña hasta abril de 2013. En la actualidad es Jefe de Servicio de Farmacia por oposición del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

Entre su formación destaca ser “Experta Universitaria en Gestión de Unidades Clínicas” por la Escuela Nacional de Sanidad en el Curso Académica 2002-2003. Máster en Administración y Dirección de Servicios Sanitarios” por la Fundación Gaspar Casal y la Universidad Pompeu Fabra (Instituto de Investigación de Economía y Salud).

Es autora de 30 artículos en revistas (14 de los cuales en revistas internacionales) y 55 comunicaciones a congresos (17 internacionales). Investigadora colaboradora en 4 proyectos competitivos. Coautora de capítulos en varios libros. Desde el punto de vista docente ha impartido distintos cursos, conferencias y seminarios y dentro de sus funciones en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” realiza actividades de docencia pregrado y postgrado.

Casada con Dr. Francisco Javier Castro Alonso, natural de Plasencia (Cáceres), estudió Medicina en la Universidad de Salamanca ciudad en la que se conocieron cuando cursaban los últimos años de sus respectivas carreras, continuando juntos el periodo de formación en Zaragoza, en su caso la Especialidad de Oftalmología

en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Es Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza y en la actualidad Jefe de Servicio en el Hospital de Alcañiz. Tienen dos hijas, Elena y Carla.

La Dra. Salvador en ocasiones se acerca a las descripciones de la gente castellana que hace Miguel Delibes en su libro “Castilla, lo castellano y los castellanos”. Su inteligencia, laboriosidad y autoexigencia, todo ello en una línea de austeridad mezclada con timidez no exentas de seguridad en la defensa de sus convicciones, cualidades que ha mantenido en toda su actividad a lo largo de todos estos años.

La conferencia que ha desarrollado versa sobre «*Innovación terapéutica y su aportación a la salud*».

Resulta evidente que el desarrollo de nuevos medicamentos durante las últimas décadas ha contribuido a mejorar notablemente el nivel de salud de la población, disminuyendo la mortalidad y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

La Dra. Salvador ha hecho una excelente conferencia sobre la problemática de la introducción de las novedades terapéuticas en la práctica clínica y todas las particularidades que afectan a la investigación de los medicamentos en el presente con relación especialmente los problemas de la expresión de un modelo de incentivación de la investigación, patentes y todo su entramado legal y político, que se puede considerar que en el presente no cumple con las necesidades de los sistemas de salud.

En nuestra cultura social europea de inicios del siglo XXI damos por hecho que todo el mundo debe tener acceso, prácticamente inmediato, a los últimos avances de la medicina. Pocas veces pensamos en los recursos económicos que estamos utilizando para prestar este servicio. Sin embargo, la continua introducción de nuevos medicamentos con un coste cada vez mayor, junto con una población que envejece y, por tanto, consume cada vez más recursos sanitarios durante más tiempo, obliga a reflexionar sobre la mejor manera de distribuir unos recursos que necesariamente serán limitados. Esta reflexión debe incluir aspectos médicos, económicos, legislativos y administrativos pero también éticos, como son los relacionados con la equidad en la distribución de los recursos y con el papel que debe tomar el paciente en la toma de decisiones

En efecto un tema profundamente tratado por la Dra. Salvador. Tránsito, es un honor y una satisfacción para mí poder anticiparme, lo primero para felicitarte por tu discurso de recepción y a continuación desearte mi más sincera enhorabuena. Por último, mostrar en nombre de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” un sentimiento de orgullo por tu incorporación. Bienvenida.

Edición patrocinada por:



**COLEGIO
OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS DE
ZARAGOZA**