

# CONSIDERACIONES SOBRE LA INNOVACIÓN INCREMENTAL EN MEDICAMENTOS

## CONSIDERATIONS REGARDING INCREMENTAL DRUG INNOVATION

**Emili Esteve Sala**

Director del Departamento Técnico de Farmaindustria.

**corresponding author:** eesteve@farmaindustria.es

### REVISIÓN

#### RESUMEN

El concepto de innovación incremental abarca las adaptaciones resultantes del análisis de la utilización de los medicamentos existentes, con el fin de incorporar una modificación o proponer un nuevo uso diseñado para beneficiar a los pacientes. Puede clasificarse en 6 distintas categorías, en función de la naturaleza o del objetivo de la innovación realizada.

La innovación incremental puede resultar muy interesantes para los profesionales sanitarios porque estas variaciones aportan mejoras en el tratamiento, en la continuación de los tratamientos, en la disminución de efectos adversos o en la adherencia.

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

Es interesante asimismo para el Sistema Nacional de Salud, ya que determinados pacientes tratados con innovaciones incrementales obtienen mejores resultados en salud y requieren con menor frecuencia hacer uso de otros servicios sanitarios.

Desde una perspectiva económica, muchas empresas farmacéuticas radicadas en nuestro país relevantes desde un punto de vista estratégico, podrían asimismo mejorar con este tipo de innovaciones el arsenal terapéutico aportando productos necesarios que, lamentablemente, no tienen en la actualidad las condiciones idóneas de viabilidad.

Por todo ello, la promulgación de una normativa española que ampare y aporte seguridad jurídica a los titulares de la autorización de comercialización de este tipo de innovaciones parece necesaria. Esta futura normativa debería incluir un procedimiento para calificar las innovaciones incrementales de interés para el Sistema Nacional de Salud y tener efectos económicos para garantizar su comercialización efectiva.

#### ABSTRACT

*The concept of incremental innovation encompasses adaptations resulting from the analysis of the use of existing medicinal products, in order to incorporate a modification or propose a new use designed to benefit patients. It can be classified into 6 different categories, depending on the nature or objective of the innovation carried out.*

*Incremental innovation can be very interesting for health professionals because these variations provide improvements in treatment, in the continuation of treatments, in the reduction of adverse effects or in adherence.*

*Incremental innovation is also very well received from the patient's perspective, since it facilitates treatment and in many cases opens up a therapeutic expectation for certain subgroups that did not exist before the medicinal product was marketed.*

*It is also interesting for the National Health System, since certain patients treated with incremental innovations obtain better health results and require less frequent use of other health services.*

*From an economic perspective, many pharmaceutical companies established in our country and relevant from a strategic point of view, could also improve the therapeutic arsenal with this type of innovations by providing products of therapeutic interest that, unfortunately, do not currently have the ideal conditions for viability.*

*For all these reasons, the promulgation of a Spanish regulation that protects and provides legal certainty to the marketing authorization holders of this type of innovations seems necessary. This future regulation should include a procedure to qualify incremental innovations of interest to the National Health System and have economic effects to guarantee their effective commercialization.*

#### Palabras Clave:

Innovación incremental  
Reposicionamiento  
Adherencia terapéutica  
Comercialización efectiva  
Precios de referencia

#### Keywords:

Incremental innovation  
Repositioning  
Therapeutic Adherence  
Effective marketing  
Reference prices

## 1. INTRODUCCIÓN

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

La denominada innovación incremental parte del análisis de la utilización de los medicamentos buscando incorporar una modificación o un nuevo uso que beneficie directamente al paciente y al sistema sanitario. Su atractivo deriva directamente de la intencionalidad que tiene de modificar o adaptar un medicamento existente para ofrecer un tratamiento más apropiado bien a todos, bien a un subgrupo de pacientes.

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

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

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

La innovación incremental también tiene su justificación económica. La industria farmacéutica, como cualquier otra industria en la actualidad, debe encontrar formas de reducir riesgos y garantizar retornos. Puesto que el sector farmacéutico tiene un riesgo muy elevado, algunos autores (1) consideran que es más aconsejable para la propia industria y los pacientes que un número grande de compañías sigan desarrollando mejoras continuas y constantes en medicamentos conocidos (Figura 1)

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

Además, algunas de estas novedades incrementales y centradas en la persona, aunque se lleguen a financiar, quedan posteriormente "atrapadas", si se me permite la expresión, en el Sistema de precios de referencia vigente en nuestro país, que no es lo suficientemente flexible para proteger determinadas presentaciones que comportan este tipo de innovación, naturalmente protegidas por patentes, y que resultan injustamente penalizadas con reducciones de precio que pueden llevar a la inviabilidad económica en su comercialización, a la salida de la financiación pública, a la retirada de la comercialización o a cercenar una futura solicitud de autorización y registro. La aplicación del Sistema de precios de referencia ha generado una abundante litigiosidad, especialmente en la interpretación de los criterios para la conformación de un conjunto (2).

### La innovación incremental: beneficia a todos



Figura 1. Esquema de los beneficiados por la innovación incremental. Fuente: elaboración propia.

## 2. CLASIFICACIÓN DE LAS INNOVACIONES INCREMENTALES

La tipología de la innovación incremental no está inequívocamente establecida en la literatura científica. En el año 2019, a petición de la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), una consultora especializada (IQVIA) realizó un informe estructurando la innovación incremental en seis categorías (3).

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

Las seis categorías de innovación incremental propuestas son las siguientes: i) los medicamentos que siguen al primero de la serie para una determinada categoría de la clasificación ATC, ii) las nuevas combinaciones a dosis fijas entre principios activos ya comercializados como medicamentos, iii) las reformulaciones de medicamentos para facilitar su administración a determinados colectivos de pacientes, iv) los reposicionamientos de medicamentos orientados a indicaciones distintas de las que tuvieran autorizadas, v) la inclusión de dispositivos de administración para facilitar la aplicación del medicamento, y vi) la incorporación de soluciones digitales a los dispositivos de los medicamentos para mejorar seguimiento y adherencia al tratamiento.

## 3. MEDICAMENTOS SEGUIDORES

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

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

Los medicamentos seguidores han sido algunas veces denostados. Se ha argumentado que no suponen una aportación relevante en terapéutica, pero en la mayoría de los casos esto no ocurre. El primero de la serie puede, o no, ser el mejor y nos conviene tener abundantes medicamentos en la serie, tanto porque alguno se puede tener que retirar del mercado o puede ser superado, como frecuentemente suele ocurrir, por investigaciones posteriores. Si revisamos el tratamiento del virus de la hepatitis C en la última década, los primeros medicamentos que se comercializaron formulaban como principio activo telaprevir y boceprevir. Se aprobaron en España hace ahora una década, en 2011. Pues bien, actualmente ninguno de estos dos principios aparece en un medicamento comercializado en nuestro país (4), puesto que han sido ampliamente desplazados por sus seguidores, demostrando la importancia que tiene seguir investigando.

### Tipología de la innovación incremental

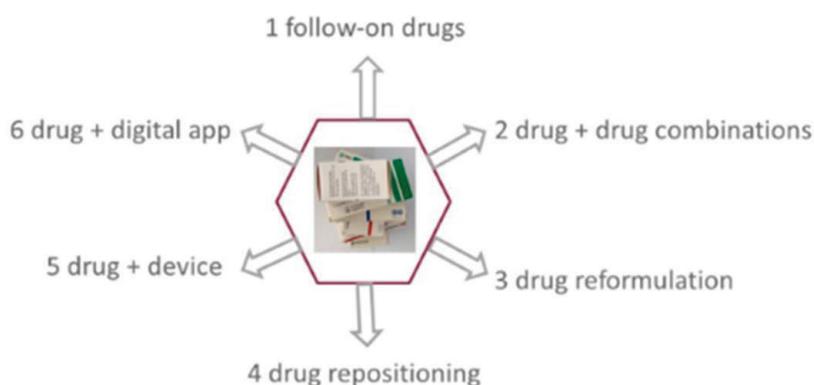


Figura 2: Tipología de la innovación incremental según informe IQVIA (1). Fuente: elaboración propia a partir del citado informe.



Tal vez la categoría que más requiere de la protección normativa de entre los medicamentos de innovación incremental seguidores sería la que engloba a aquellos medicamentos formulados con variaciones moleculares que conduzcan a diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa que reivindiquen propiedades diferentes en cuanto a eficacia y/o seguridad. Es una diferenciación legal recogida en el artículo 10.2 b) de la DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (5) que permite que el principio activo se considere diferente siempre que el medicamento que lo formula tenga propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia.

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

#### 4. NUEVAS COMBINACIONES

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

Dentro de la categoría de las combinaciones, la asociación de dos medicamentos A+B tiene también una diferente consideración legal a efectos de protección de registro en función de si la pretensión de la asociación es la mera sustitución o si se pretende una mejora (6).

Tenemos ejemplos de asociaciones a dosis fijas de principios activos en prácticamente todas las áreas de la terapéutica, pero una de las más conocidas han sido las denominadas "polipíldoras", que se han autorizado combinando principios activos conocidos con objeto de aumentar la adherencia los tratamientos y así proteger mejor a los pacientes.

Existe una buena base científica para apoyar las solicitudes basadas en combinaciones a dosis fijas y por ello las agencias reguladoras otorgan las correspondientes autorizaciones de comercialización a este tipo de combinaciones (7).

#### 5. REFORMULACIONES

La tercera categoría se refiere a la reformulación de medicamentos previamente autorizados y comercializados. Puede clasificarse, a su vez, en dos grupos principales.

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

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

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

La innovación incremental también puede estar pensada específicamente en las preferencias de los pacientes. Un ejemplo expuesto en diciembre del año 2019 en la Real Academia de Medicina de Cataluña puede ilustrar esta cuestión. Los pacientes afectados de psoriasis pueden ser tratados inicialmente con un análogo sintético de la vitamina D3 asociado a un corticosteroide. Hace más de 20 años una compañía inició la comercialización de uno de estos preparados tópicos en forma de pomada. Naturalmente, esta forma farmacéutica no es la ideal para administrar un medicamento tópico y por ello la compañía obtuvo la autorización posterior para comercializar un gel con el mismo contenido en principios activos. En



ambas circunstancias los pacientes tenían que esperar bastantes minutos después de la administración del medicamento para vestirse, y fueron los propios pacientes quienes expusieron este inconveniente. La compañía desarrolló entonces una forma tópica en aerosol que permite cubrir la zona de administración a los pocos minutos, de manera que la autonomía del paciente se ha incrementado.

Lo deseable sería que las formulaciones incrementales pudieran ser efectivamente consideradas y reconocidas por las autoridades competentes en materia de precio y financiación con carácter diferencial, puesto que suponen un avance documentado satisfactoriamente mediante estudios clínicos y ratificado por el otorgamiento de la preceptiva autorización de comercialización del medicamento.

## 6. REPOSICIONAMIENTO

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

Para ello, lógicamente, se requiere una compañía farmacéutica solicitante de la autorización de comercialización que aporte la documentación de registro sustanciando la nueva indicación.

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

La primera, cuando el uso de un medicamento en otra indicación distinta a la que tiene autorizada constituye una práctica habitual, de manera que el medicamento se viene empleando en clínica, aunque la ficha técnica autorizada no contemple la indicación. Esta situación no es la deseable y preocupa a las autoridades competentes que buscan una regularización, de oficio (8).

La segunda categoría de reposicionamientos no se produciría, si se me permite la expresión, de oficio —como el caso anterior—, sino a petición de parte, es decir, cuando una compañía farmacéutica solicitante hiciera un desarrollo expreso.

En España tenemos algunos casos de éxito de reposicionamiento.

Como es sabido, nifedipino es un calcioantagonista del grupo de las dihidropiridinas que inhibe el flujo de iones calcio al tejido miocárdico y al tejido muscular liso. El nifedipino dilata las arterias coronarias mejorando el suministro de oxígeno al miocardio al aumentar el flujo sanguíneo coronario. Las cápsulas blandas de

10 mg de nifedipino tienen actualmente autorizadas tres indicaciones en el ámbito cardíaco: angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo); angina de pecho vasoespástica (angina de Prinzmetal, angina variante) y síndrome de Raynaud (4). Dado que nifedipino también inhibe el flujo de iones calcio en los canales lentos del tejido muscular liso de las paredes uterinas, se ha venido utilizando, fuera de indicación, en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, debido precisamente a su actividad farmacológica, que le otorga una acentuada acción relajante del miometrio.

El reposicionamiento de nifedipino ha exigido a la compañía farmacéutica que lo ha solicitado la elaboración de un dossier de registro con la correspondiente documentación sobre calidad, seguridad y eficacia, incluidos los pertinentes estudios, que ha permitido a la AEMPS otorgar la correspondiente autorización de comercialización en retrasar el parto prematuro inminente en mujeres embarazadas que presenten: - contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia de 4 o más contracciones cada 30 minutos. - dilatación de cuello uterino de 1 a 3 cm. ( 0 a 3 cm para mujeres nulíparas ) y borrado del cuello uterino en más del 50%. - edad de al menos 18 años,- edad gestacional de 24 a 33 semanas completas y - frecuencia cardíaca fetal normal.

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

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

## 7. INCLUSIÓN DE DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACIÓN

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

Un caso reconocido fue la aparición de las denominadas plumas de insulina a mediados de los años 80. En aquel momento, los pacientes diabéticos disponían de viales comercializados de insulinas en sus diferentes formulaciones, pero debían adquirir en las farmacias, por separado, las jeringuillas. Para ese colectivo de pacientes, la aparición de las plumas supuso una diferencia sustancial



y, aunque los viales de insulina todavía se comercializan (1,3%), la proporción de plumas en el mercado de farmacia ya supera el 98% de las presentaciones comercializadas.

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

La tecnología aplicada a la administración de medicamentos, pensada para las personas, desde luego contribuye a hacer los tratamientos más cómodos y seguros, incluidos los que, por su naturaleza inyectable, suponen un reto. Existen numerosos ejemplos de ello y Farmaindustria está trabajando en trasladarlos a la sociedad (9).

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

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

Este es el caso de las combinaciones de inhaladores empleadas en EPOC que reúnen en un mismo medicamento dos o tres principios activos en el dispositivo de inhalación. De esta forma, el paciente, manejando un único dispositivo, puede administrarse la

medicación que antes requería el manejo de dos o hasta tres dispositivos distintos, en función del tratamiento, resultándole mucho más fácil seguirlo (10).

Los datos demuestran que este tipo de estrategias benefician no sólo al paciente, sino que también pueden hacerlo respecto al propio sistema sanitario, puesto que los pacientes tratados con este tipo de combinaciones reducen la frecuencia con la que acuden a Urgencias por crisis asmáticas (11).

## 8. INCORPORACIÓN DE SOLUCIONES DIGITALES A LOS DISPOSITIVOS

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

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

Uno de los ejemplos que se ha descrito para ilustrar esta categoría hace referencia a la combinación de levodopa y carbidopa

### Principales acciones para afianzar la innovación incremental



Figura 3. Principales acciones para afianzar la innovación incremental. Fuente: Elaboración propia



en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El medicamento en cuestión dosifica pequeños comprimidos (que permiten ajustar adecuadamente la dosis) mediante un dispositivo dosificador que avisa al paciente del momento de las diferentes tomas.

El paciente, simplemente pulsando un botón, vierte en un vaso de agua la dosis apropiada.

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

Inicialmente, la decisión de los pagadores en Suecia, que es el primer país donde se ha presentado esta innovación, fue no reembolsar el medicamento con el dispositivo citado. Sin embargo, desde mayo de 2016 ya lo está reembolsando, aunque con restricciones: sólo en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada para los que la terapia convencional no es apropiada para el control de las fluctuaciones motoras (3).

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

## 9. NECESIDAD DE AFIANZAR LA INNOVACIÓN INCREMENTAL EN ESPAÑA

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

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

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

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

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

Uno de los ejemplos que permiten ilustrar conceptualmente la calificación de la innovación incremental lo tenemos en el caso de los medicamentos huérfanos: mediante la intervención del Comité de Medicamentos Huérfanos creado en el seno de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), las solicitudes presentadas obtienen una calificación (en este caso la de medicamento huérfano) que tiene una serie de consecuencias directas, por ejemplo, en el ámbito de la futura tramitación y registro y en los incentivos de exclusividad comercial, entre otros (12).

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

Esta exclusión, para proteger un medicamento del sistema de precios de referencia, se acaba de producir en España, aunque con limitaciones, demostrando, efectivamente, el sentido que tiene el artículo 3 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (13).

Naturalmente, debería preverse este tipo de exclusiones para otros casos concretos para lo cual se necesitaría, en primer lugar, disponer de una regulación que permitiera calificar a los medicamentos de interés para el SNS, y en segundo, un procedimiento para dicha calificación basada en unos criterios objetivos y publicados para que las compañías pudieran emprender nuevos desarrollos siguiendo estas pautas y pudieran presentar las solicitudes con la documentación apropiada. Para la calificación de la innovación incremental de interés para el sistema debería conformarse una comisión integrada por la AEMPS, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios para el Sistema Nacional de Salud y Farmacia y representantes de profesionales sanitarios, de pacientes e industria.

En el caso de presentaciones sin competencia, y por tanto no afectadas por el sistema de precios de referencia, la calificación de interés debería tenerse en cuenta favorablemente en los procedimientos de revisión al alza de este tipo de medicamentos.

Las consecuencias de obtener una calificación de interés para el sistema serían, en el caso de que las presentaciones estu-



vieran integradas en el sistema de precios de referencia, la exención de la aplicación del sistema mientras perdurara la condición de interés.

En el caso de presentaciones sin competencia, y por tanto no afectadas por el sistema de precios de referencia, la calificación de interés debería tenerse en cuenta favorablemente en los procedimientos de revisión al alza de este tipo de medicamentos.

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

La protección de estas presentaciones no sólo debería abarcar la innovación incremental de interés para el sistema sanitario, sino también a determinados formatos de medicamentos comercializados que están en franco riesgo de desabastecimiento debido al escaso volumen de comercialización y de precio (14).

## 10. CONCLUSIONES

En definitiva, las conclusiones que se proponen son dos:

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

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

## 11. REFERENCIAS

1. Wertheimer A, Santella T, Pharmaceutical Evolution The Advantages of Incremental Innovation in Drug Development. Competitive Enterprise Institute 2009. Washington, DC [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: <https://cei.org/sites/default/files/Wertheimer%20and%20Santella%20-%20Pharmaceutical%20Evolution.pdf>
2. Sentencia del Tribunal Supremo. Roj: STS 2955/2017. Sala de lo Contencioso. Madrid. Sección: 4. Fecha: 11/07/2017. [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: [http://www.poderjudicial.es/se-](http://www.poderjudicial.es/se-arch/contenidos.action?action=contentpdf&database=TS&reference=8106554&links=octocog&optimize=20170724&publicinterface=true)
3. Nijhuis T, Guan Q, Tewary V. White Paper Assessing Person-Centered Therapeutic Innovations. IQVIA 2019. [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: [https://www.efpia.eu/media/413282/assessing-person-centered-therapeutic-innovations-wpa4\\_web.pdf](https://www.efpia.eu/media/413282/assessing-person-centered-therapeutic-innovations-wpa4_web.pdf)
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Centro de información online de medicamentos. CIMA. [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
5. Unión Europea. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DO L 311 de 28.11.2001. [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_es.pdf)
6. Comisión Europea. Notice to applicants volume 2A Procedures for marketing authorisation. Chapter 1 marketing authorisation. Revisión de julio de 2019. [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a\\_chap1\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_en.pdf)
7. Castellano JM, Verdejo J, Ocampo S. et al. Clinical Effectiveness of the Cardiovascular Polypill in a Real-Life Setting in Patients with Cardiovascular Risk: The SORS Study. Archives of Medical Research. 2019; 50(1):31-40.
8. STAMP (Working group of the Safe and Timely Access to Medicines for Patients) Revisión de junio de 2019. [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/pharm773\\_repurposing\\_annex\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/pharm773_repurposing_annex_en.pdf)
9. FARMAINDUSTRIA. Innovación para las personas. Innovación incremental. [Última consulta: 08.03.2020]. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/web/prensa/notas-de-prensa/2019/12/12/farmaindustria-trabaja-en-un-plan-para-fomentar-la-innovacion-incremental-de-los-medicamentos/>
10. Van der Palen J, Moeskops-van Beurden W, Dawson CM, et al. A randomized, open-label, single-visit, crossover study simulating triple-drug delivery with Ellipta compared with dual inhaler combinations in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 2515–2523. [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110160/>
11. Sicras A, Huerta A, Navarro R et al. Economic impact of delaying initiation with multiple-inhaler maintenance triple therapy in Spa-



- nish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019;14:2121–2129. [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: <https://www.dovepress.com/economic-impact-of-delaying-initiation-with-multiple-inhaler-maintenan-peer-reviewed-article-COPD>
12. Unión Europea. Reglamento (CE) N° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos. DO L 18 de 22.01.2000 [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726&from=ES>
  13. España. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015. [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>
  14. Esteve Sala E, Montes Barroso F, Bel Prieto E, et al. Cross-sectional study on medicinal products without commercial interest (MPWCI) in the Spanish market. *BMJ Open* 2019;9:e023054. doi:10.1136/bmjopen-2018-023054. [Última consulta: 28.03.2021]. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/1/e023054>

## AGRADECIMIENTOS

Mis primeras palabras son para agradecer a los miembros de la Real Academia Nacional de Farmacia mi elección como académico correspondiente de esta insigne institución. En particular, a la Doctora Rosa Basante, al Doctor Ángel María Villar del Fresno y al Doctor Antonio Doadrio, que impulsó mi candidatura, me ha presentado con mucha más brillantez de la que merezco y con el que he mantenido, desde el primer momento, un absoluto entendimiento, haciendo posible la lectura de este discurso.

No puedo dejar de tener un sentido recuerdo y un profundo agradecimiento a algunas personas que ya no están con nosotros pero que fueron un referente para mí en el pasado. En el plano personal, a mis padres, que esforzaron para que mis hermanos y yo tuviéramos las herramientas necesarias para desenvolvernos en la vida con honradez. En el plano profesional, al Dr. Eduardo Albors que me propuso para académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña y al Dr. Francesc Taxonera que me animó en todo momento a dar ese paso; También al Dr. Juan Manuel Reol de Tejada, que me escribió un ilegible tarjetón nada más ingresar en el Cuerpo de Farmacéuticos de la Sanidad Nacional, creo que dándome la enhorabuena, y que me ganó para siempre

entre sus admiradores desde ese momento y finalmente, con todo mi dolor, a mi querida amiga Regina Múzquiz, compañera de oposición, que nos dejó no hace todavía un año, y a la que las circunstancias excepcionales que nos está tocando vivir, le están retrasando el homenaje que bien se merece.

Aprovecho esta tribuna también para hacer llegar mi más afectuoso agradecimiento a mis compañeros de trabajo en Farmindustria, y a los compañeros de las compañías farmacéuticas, miembros de nuestros grupos de trabajo. Desde luego, mi presencia aquí se debe en gran parte a ellos: decenas, centenares, de reuniones con los mejores expertos de la industria farmacéutica facilitan, como si de un proceso de ósmosis se tratara, el aprendizaje constante y la actualización, imprescindibles en nuestro sector.

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

Tampoco quiero olvidarme de mis colegas profesionales del CGCOF, AESEG, ANEFP, AEFI, BIOSIM, FEDIFAR, FENIN, SEVeM, SIGRE. De ellos he aprendido que cualquier cosa puede apreciarse de forma diferente según el ángulo desde la que se considere.

Finalmente, quiero agradecer a mis amigos de la carrera dispersos por nuestro país y por el extranjero, y mis amigos “no de la carrera” algunos de los cuales han decidido estar presentes, por la indescriptible paciencia que han mostrado conmigo.

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

Si desea citar nuestro artículo:

**Consideraciones sobre la innovación incremental en medicamentos**

Emili Esteve Sala

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 87. N° 2 (2021) · pp. 185-194

DOI: <http://>

