



Access to medicines

Title in Spanish: *El acceso a los medicamentos*

M.^a del Carmen Avendaño López^{1,*}

¹ Catedrática de Química Orgánica y Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

ABSTRACT: This is a reflection about how the uncertainties regarding the rise of drug prices may affect their access even in developed countries.

RESUMEN: Se reflexiona aquí sobre cómo las incertidumbres que levanta la elevación del precio de los medicamentos pueden afectar a su acceso incluso en los países desarrollados.

* **Corresponding Author:** avendano@farm.ucm.es

Received: October 28, 2016 **Accepted:** October 28, 2016

An Real Acad Farm Vol. 82, N° 4 (2016), pp. 362-371

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

A nivel global, el acceso a los medicamentos es discriminatorio según la ubicación geográfica o la situación económica, lo que amplía las desigualdades en salud de las poblaciones. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), al menos un tercio de la población mundial no tiene acceso regular a medicamentos esenciales y, especialmente en África, uno de cada diez medicamentos que se encuentran a disposición de los pacientes están caducados o adulterados. El Consejo de Derechos Humanos de las Naciones Unidas, en una resolución adoptada el 1 de julio 2016, ha reconocido que el acceso no discriminatorio a los medicamentos es "uno de los elementos fundamentales para lograr progresivamente la plena realización del derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y salud mental".

Los países industrializados, con una población envejecida cada vez más numerosa, se enfrentan a una creciente demanda para gozar de una salud de calidad, y desde los años 70 han desarrollado programas para promover la disponibilidad, el acceso, y el uso racional de los medicamentos. Su mayor dificultad es realizar una selección adecuada de los "medicamentos esenciales", considerando como tales a los que proporcionan el tratamiento para un problema de salud considerado prioritario (1). Su selección es consecuencia de la importancia de dicho problema y de la evidencia clínica acerca de su eficacia y seguridad, así como de los que tienen una mejor relación coste/eficacia (eficiencia) entre los distintos tratamientos disponibles. Desde 1977, la OMS viene publicando cada dos años una lista de medicamentos esenciales para que sirva de modelo a los gobiernos de los distintos países, a las organizaciones no gubernamentales y al sector privado (la *Model Essential Medicines List*, EML), añadiéndose en el año 2007 la *WHO Model List of Essential Medicines for Children* (EMLc). Antes del año

2002 no se incluían en ellas algunos tratamientos por ser demasiado caros, pero la introducción ese año de 12 medicamentos anti-HIV a pesar de su alto coste, supuso un cambio de concepto: los medicamentos deberían estar al alcance de todos los pacientes que los necesiten (2).

Las modificaciones que se introducen en cada nueva lista se llevan a cabo por un comité de expertos (el *EML Expert Committee*) que estudia las propuestas de personas, gobiernos, compañías farmacéuticas y organizaciones médicas. Este comité elaboró en abril del 2015 la 19^a *Model List of Essential Medicines* (EML) y la 5^a *Model List of Essential Medicines for Children*, en las que se incluyeron 36 y 16 nuevos medicamentos respectivamente, varios de los cuales afectan a tratamientos contra el cáncer, la hepatitis C y la tuberculosis multirresistente (MDR-TB). Su gran número, el coste de algunos de ellos, los complejos y caros tests diagnósticos que se requieren para su correcta prescripción, y la inclusión de medicamentos fuera de indicación (con la consiguiente dificultad para establecer las dosis y duración de los tratamientos) han sido objeto de diversos debates científicos.

Dentro del coste global de los sistemas de salud, el incremento del gasto farmacéutico y las políticas enfocadas a contenerlo han adquirido gran relevancia, y obligan a que muchos pacientes se pregunten si se desarrollarán los medicamentos que necesitan o de dónde saldrá el dinero para costearlos. Además, no les resulta sencillo comprender por qué razón el precio que deben pagar por ellos es tan elevado. Las respuestas a estas preguntas son necesariamente complejas, pero el primer paso para encontrarlas sería reconocer que la continuidad del *statu quo* es insostenible (3). ¿Tenemos miedo de hablar de las dificultades económicas para sostener la asistencia sanitaria y costear el precio de los medicamentos? Lo que sin duda es una realidad irrefutable es que las necesidades en salud de la población son prácticamente infinitas, pero los recursos disponibles para

afrontarlas no lo son. Se podría aplicar aquí una célebre frase de Francisco Cambó: “Hay dos maneras de llegar al desastre: una, pedir lo imposible; otra, retrasar lo inevitable”.

Para alguien convencido de la enorme importancia que ha tenido, tiene y tendrá la innovación farmacéutica en la salud, resulta muy difícil compartir las durísimas críticas que recibe la industria farmacéutica, a la que se considera poco transparente, manipuladora de información, e insaciable económicamente. En las últimas décadas, el desarrollo de nuevos fármacos ha alargado la vida media y mejorado notablemente la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo; las vacunas han reducido notablemente la prevalencia de enfermedades como la poliomielitis; los fármacos antiretrovirales han cambiado la vida de los enfermos afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV); y los tratamientos personalizados con fármacos anticáncer dirigidos a dianas específicas permiten esperar importantes avances en este campo. Sin embargo, a pesar del innegable progreso en estas y otras muchas enfermedades, millones de personas que las padecen mueren porque no pueden acceder a los tratamientos que están disponibles para los que pueden costearlos.

2. CARACTERÍSTICAS DE LA INVESTIGACIÓN Y EL DESARROLLO FARMACÉUTICOS

Aunque puede aplicarse a otras industrias, el riesgo, la complejidad y la incertidumbre caracterizan al negocio de las empresas farmacéuticas. La investigación farmacéutica se dirige en gran medida a desarrollar medicamentos rentables para satisfacer a los inversores que la sostienen y enfrentarse a la competencia cada vez más amplia del mercado de medicamentos genéricos (4). Según la OMS, un medicamento genérico “es un producto farmacéutico, usualmente destinado a ser intercambiable con un producto innovador, que es fabricado sin una licencia de la compañía innovadora y comercializado después de la fecha de expiración de la patente u otros derechos exclusivos”. En contraposición a los derechos e intereses de la industria farmacéutica, la sociedad reclama que los precios de los nuevos medicamentos no sean tan altos y que no se abandone el desarrollo de fármacos “huérfanos” ni el abordaje de tratamientos de enfermedades del mundo no desarrollado.

Los fármacos “huérfanos” merecen ser comentados para entender por qué representan el 25 % de los nuevos medicamentos en la Unión Europea. Se califican así los medicamentos dirigidos a cubrir necesidades de salud pública que no se han cubierto todavía por la industria farmacéutica, fundamentalmente por razones económicas. Para que un medicamento se designe como “huérfano” en la Unión Europea debe cumplir los siguientes requisitos: 1) que sirva para el diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad que amenace la vida o conlleve una incapacidad crónica; 2) que la prevalencia de la enfermedad en la Unión Europea no sea mayor de 5/10.000 habitantes o resulte improbable que la

comercialización del medicamento genere suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria para desarrollarlo; y 3) que no exista ninguna terapia satisfactoria autorizada para dicha afección o, de existir, que el medicamento aporte un beneficio considerable. Esta calificación se concede por las agencias reguladoras como un paso previo a su desarrollo clínico, y esto conlleva incentivos para el laboratorio que lo va a realizar. Dado que la investigación clínica de los medicamentos “huérfanos” se enfrenta al problema del escaso número de pacientes con enfermedades raras, se admiten diseños de ensayos clínicos alternativos, lo que puede afectar a la calidad de estos. Según los expertos, esta investigación es “claramente mejorable”, y algunos se preguntan si se está tergiversando la definición de enfermedad rara, si la condición de “huérfano” debería tenerse en cuenta en la evaluación farmacoeconómica, y si las compañías farmacéuticas están abusando de esta regulación para lanzar al mercado más rápidamente sus medicamentos. Su elevado coste tampoco parece justificable en muchos casos, debido a que esta investigación cuenta con importantes ayudas públicas. Desde los sistemas de salud se intenta abordar los problemas mediante la elaboración de informes de posicionamiento terapéutico y la negociación de contratos de riesgo compartido con las compañías farmacéuticas, de los que hablaremos más adelante (5).

La investigación y desarrollo de nuevas vacunas, medicamentos y métodos de diagnóstico se realizan a menudo en universidades y otras instituciones de investigación pública, estimándose que a nivel mundial el 41 % de los gastos invertidos en esta I+D están subvencionados con los fondos que manejan dichas instituciones. Sin embargo, son pocas las organizaciones públicas o filantrópicas que pueden abordar los costes que implica el desarrollo clínico, por lo que la entrada de la industria farmacéutica es necesaria para llevar estos productos al mercado. El sistema de colaboración más frecuente consiste en que los laboratorios públicos desarrollan moléculas hasta una fase muy avanzada (investigación básica y preclínica), y las grandes compañías se ocupan de los ensayos clínicos con pacientes. En esta situación, es la empresa la que se beneficia en mayor medida de las correspondientes patentes. Así lo estima la BUKO-Pharma-Kampagne, formada por un conjunto de grupos que trabajan en Alemania a favor del tercer mundo.

El tratamiento de las enfermedades que afectan fundamentalmente al tercer mundo es un objetivo difícil de cumplir. Si nos centramos en el caso de la malaria, incluso siendo uno de los casos más exitosos, aún existen importantes necesidades que cubrir. Se necesitan todavía diagnósticos rápidos y fiables (particularmente para detectar el parásito *P. vivax*), superar las resistencias a los medicamentos e insecticidas, desarrollar tratamientos que consigan la curación total y bloqueen la transmisión de las personas infectadas pero asintomáticas y, fundamentalmente, desarrollar vacunas efectivas. La OMS

ha estimado que habría que invertir 673 millones de dólares anuales hasta el 2030 y, además, lograr la participación de las empresas farmacéuticas para su comercialización (6).

La inversión en investigación farmacéutica es fundamental para avanzar en sanidad, y es crucial para el futuro de la UE. Sin embargo, Europa dedica anualmente a la misma un 0,8 % del PIB menos que EEUU y un 1,5 % menos que Japón. Para paliar este desfase, el Parlamento Europeo aprobó en noviembre de 2013 un instrumento financiero plurianual denominado Horizonte 2020, al que se asignó un presupuesto de 77.000 millones de euros durante el periodo 2014-2020, a fin de eliminar obstáculos y facilitar que el sector privado y el público caminen juntos. Su objetivo es que se invierta un 3 % del PIB en innovación sanitaria antes de 2020 (7).

Cuando la industria farmacéutica decide desarrollar una molécula basándose en sus características altamente prometedoras según los resultados de la investigación básica, el éxito está muy lejos de estar garantizado. En palabras de P. Roy Vagelos, que fue un importante Director Ejecutivo de la empresa Merck & Co: *“The vast majority of basic research projects fail. The amazing thing is that some succeed”*. Otro rasgo diferencial de la industria farmacéutica es ser uno de los sectores más regulados, ya que sus productos han de ser aprobados por las correspondientes agencias gubernamentales. El Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Fármacos (*Tufts CSDD*), que pertenece a una universidad privada ubicada en Medford, Massachusetts, estimó en 2014 que la probabilidad de que un candidato a fármaco progrese desde los primeros ensayos con pacientes (fases I y II) a los de fase III que implican un gran número de pacientes, era del 35,52 %. De estos, sólo un 55,97 % llegan a presentarse para su aprobación por las agencias reguladoras (8). A su vez, estas agencias han de analizar una gran información, contenida en unas 50.000 páginas como media, y han de superar las presiones de asociaciones de enfermos, empresas y políticos. La aprobación de un fármaco que acaba produciendo efectos secundarios adversos puede levantar un gran revuelo social y conducir al establecimiento de controles todavía más estrictos, mientras que una decisión negativa puede desincentivar la investigación y afectar al empleo de miles de trabajadores muy cualificados. Si procede la retirada de un medicamento tras su comercialización, también pueden establecerse conflictos de interés. Casos como el uso de benfluorex (Mediator[®]), un adyuvante para el tratamiento de la hiperlipidemia y la diabetes usado también fuera de indicación para la obesidad que causó valvulopatías, o el uso en embarazadas del anticonvulsivo valproato sódico (Depakine[®]), que causó malformaciones congénitas y alteraciones del desarrollo en su progenie, están todavía sin terminar de resolver (9).

Los efectos de los tratamientos a largo plazo y las interacciones entre distintos fármacos han aumentado la importancia de los estudios clínicos de fase IV como medio para detectar efectos secundarios que hayan pasado

inadvertidos en las fases I-III. Pero, como ya se comentó con motivo de la retirada en septiembre del 2004 del inhibidor de COX-2 rofecoxib (Vioxx[®]) (10), estos estudios tienen dos efectos opuestos: por una parte aumentan la seguridad de los medicamentos y por otra aumentan la inversión y el riesgo de su desarrollo y, por lo tanto, el coste final. Sin embargo, a pesar de estas dificultades, la industria farmacéutica es uno de los sectores empresariales más rentables e influyentes del mundo.

3. EL SISTEMA DE PATENTES Y EL DERECHO A LA SALUD. ACUERDOS ADPIC Y ACUERDOS DE LIBRE COMERCIO

Las reglas del mercado y la protección de la propiedad intelectual con patentes se desarrollaron para promover el crecimiento económico e incentivar la innovación. En 1994, los acuerdos de la *World Trade Organization* (WTO) sobre los *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS) marcaron el comienzo de la protección y fortalecimiento de la propiedad intelectual a nivel global, introduciendo al mismo tiempo “flexibilidades” por las que los países podrían satisfacer los requerimientos de sus ciudadanos relacionados con su salud. El problema se centra en cómo lograr estas flexibilidades.

En 2003 la Organización Mundial del Comercio (OMC), que se ocupa desde 1995 de las normas que rigen el comercio entre los países, al margen de la ONU y otros organismos como el Banco Mundial o el FMI, propuso que si un país está inmerso en una crisis sanitaria no respete la protección intelectual para un fármaco y fabrique o importe un genérico. Dentro del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual (ADPIC) parecía abrirse el camino a una de las reivindicaciones de muchas ONG (“Médicos sin Fronteras” depende de los fármacos genéricos para sus actividades médicas en todo el mundo), pero la principal reacción de los gobiernos de los países desarrollados ha sido manifestar su preocupación por el respeto de los derechos de propiedad intelectual a nivel internacional, dando lugar a disputas formales o al uso de medios de presión, como veremos en alguno de los siguientes ejemplos.

La India se conoce como la “farmacia del mundo en desarrollo”, porque tiene una ley de patentes que permite a los fabricantes de genéricos competir por el mercado y producir muchas versiones genéricas asequibles de fármacos patentados en otros lugares, poniendo muy alto el listón para reconocer en la India dichas patentes. El gobierno de Brasil ha sido muy activo para favorecer la producción de medicamentos genéricos, y en las negociaciones con las compañías farmacéuticas comenzó desde el año 2001 a amenazar con adoptar medidas polémicas, como las licencias obligatorias (que equivalen al no reconocimiento de las patentes originales). En el año 2007, Brasil se convirtió en el primer país de Iberoamérica que cumplió esta amenaza al suspender la patente del agente anti-HIV de Merck Sharp&Dohme efavirenz (Sustiva[®]), que era el más utilizado en este país para el

tratamiento del SIDA. Esta decisión se tomó tras las negociaciones en las que Brasil exigía a la empresa el mismo precio ofrecido por esta a Tailandia (0,65 dólares por cada comprimido de 600 mg), mientras que la compañía imponía a Brasil un precio de 1,59 dólares por cada uno de estos comprimidos. La propuesta final de Merck fue reducir un 2 % del precio, pero fue rechazada por el gobierno de Brasil por considerarla insuficiente. El Ministerio de Salud Pública de Tailandia había conseguido para efavirenz el precio que hemos mencionado tras amenazar con decretar una licencia obligatoria por cinco años. En enero de 2007, anunció su intención de promulgar nuevas licencias obligatorias para el antirretroviral de Abbott Kaletra[®] (una combinación de lopinavir y ritonavir). Abbott decidió retirar todas sus solicitudes de registro en Tailandia y no sacar al mercado tailandés ningún medicamento nuevo, incluido Aluvia[®], una versión termoestable de Kaletra[®], pero Tailandia amenazó con importar el genérico de la India, por lo que Abbott aceptó reducir su coste. Las compañías Sanofi Aventis y Bristol-Meyers Squibb también ofrecieron un mejor precio para su anticoagulante clopidogrel (Plavix[®]) después de que Tailandia anunciara para este medicamento una licencia obligatoria. En 2008 el Ministerio de Salud de Brasil declaró medicamento de interés público a tenofovir (Viread[®]), el primer agente anti-VIH dentro del grupo de análogos de nucleótidos inhibidores de transcriptasa inversa que mostró una actividad duradera (también es activo frente a la hepatitis). Dicho ministerio rechazó la patente de la compañía Gilead Sciences, alegando que no existía la actividad inventiva requerida para patentar un medicamento. En consecuencia, empezó a producir la versión genérica, que salió al mercado en 2011. Curiosamente, hoy día, cerca del 40 % del mercado de genéricos en Brasil está en manos de grandes farmacéuticas internacionales como Sanofi-Aventis y Pfizer. En abril del año 2009, Sanofi-Aventis adquirió Medley (la principal empresa de genéricos en Brasil), mientras que Pfizer adquirió el 40 % del Laboratorio Teuto Brasileño en 2010, posiblemente por la extinción de algunas patentes clave para el negocio de esta compañía en Brasil, como las de Viagra y Lipitor.

Desde el año 2008 se han efectuado confiscaciones de medicamentos genéricos originarios de India en tránsito por puertos y aeropuertos de la Unión Europea, especialmente de los Países Bajos hacia Brasil, por infracción de patentes, aunque estas medidas se justifican formalmente como parte del esfuerzo realizado para identificar y evitar el comercio de medicamentos falsos.

Con el fin de garantizar un mayor grado de protección a los derechos de propiedad intelectual que los establecidos por el Acuerdo sobre los ADPIC, los países desarrollados están buscando la promoción de acuerdos de libre comercio. Uno de los elementos más controvertidos de estos acuerdos se refiere a la protección de los datos que se presenten en relación a un producto. En el caso de un medicamento, se trata de garantizar que los datos de seguridad y eficacia que se aportan para su registro y

autorización no puedan ser utilizados por un tercero, impidiendo así que las autoridades sanitarias puedan autorizar otro medicamento solicitado como esencialmente similar, mediante un dossier de registro abreviado. Todo lo que el genérico tiene que demostrar es que es idéntico al producto original, mientras que si los datos de los ensayos clínicos de una compañía originaria están protegidos por la "exclusividad", los productores de genéricos tendrían que presentar sus propios datos sobre seguridad y eficacia del medicamento en cuestión para poder registrarlo. Esto les obligaría a repetir los ensayos clínicos, algo que requeriría años.

En septiembre del 2015, 193 estados miembros de las Naciones Unidas aprobaron la 2030 *Agenda* para lograr un desarrollo sostenible en el año 2030. Dentro de esta agenda se nombró un panel de expertos para resolver el enfrentamiento entre el sistema de patentes y el derecho a la salud (*High-Level Panel on Innovation and Access to Health Technologies*). Como hemos visto, el sistema de patentes protege la propiedad intelectual pero es una barrera que impide el acceso a muchos medicamentos esenciales.

4. ECONOMÍA Y SALUD

Sin olvidar que los enfoques para resolver los problemas de la salud pública están fuertemente ligados a las ideologías sociales y políticas, es indudable que dependen de las disponibilidades económicas de los ciudadanos y de los gobiernos. El quinto Foro Europeo sobre Bioética, celebrado en Estrasburgo en febrero de 2015, se dedicó a debatir la relación entre la economía y la salud. Aunque siempre puede haber propuestas para abaratar los costes de la salud¹ es evidente que, como se dijo en dicho foro: "*no money, no health*".

Las dificultades para sufragar la asistencia sanitaria afectan no sólo a los países en vías de desarrollo sino también a países avanzados económicamente y, aunque no adquieren demasiada relevancia mediática, las propuestas para solucionarlas influyen en gran medida en sus vaivenes políticos. Las dificultades para mantener el *National Health System* (NHS) en el Reino Unido han tenido cierta influencia en el *Brexit*. Ya en 2012, una encuesta del *Macmillan Cancer Support* reveló que un 67 % de los oncólogos y otros profesionales sanitarios de dicho país conocían casos de pacientes a los que se les había denegado un tratamiento por tener una edad avanzada y, recientemente, la entidad que gestiona la sanidad pública del Valle de York ha propuesto que los hospitales con problemas de liquidez retrasen operaciones no urgentes a pacientes obesos y fumadores. Estos datos y otros muchos

¹ Entre las propuestas más "originales" podría incluirse una reciente del Ministerio de Sanidad de Guatemala para promover que terapeutas mayas colaboren con los profesionales médicos en patologías derivadas de la superstición, como el mal de ojo, la pérdida del alma, los sustos y los antojos.

justifican las palabras de Simon Stevens, Director Ejecutivo del NHS los días previos al Brexit: “*When the British economy sneezes, the NHS catches a cold.*” Los partidarios del Brexit afirmaban que, si se aprobaba la salida del Reino Unido, parte de la aportación económica que ya no tendría que enviar a Europa se dedicaría a mejorar los problemas de la sanidad británica.

La sanidad es uno de los pilares fundamentales sobre los que se asienta el modelo social europeo. Un indicador clásico que se utiliza para valorar el funcionamiento de los sistemas sanitarios en los distintos países es la participación del gasto sanitario total en el PIB. En el año 2012 era cercano al 12 % en Holanda, mientras que Alemania y Francia superaban ligeramente el 11 % y España e Italia tenían una participación de 9,2 %. Este no es siempre un indicador fiable si tenemos en cuenta que Estados Unidos, con una participación del gasto sanitario total del 20 % del PIB, tiene 40 millones de ciudadanos sin cobertura sanitaria. No deja de ser sorprendente que, a pesar de los avances producidos en los últimos años, el país más avanzado en las tecnologías de la salud no haya sido todavía capaz de lograr mejores perspectivas para el cuidado de todos sus ciudadanos. Con motivo de las próximas elecciones presidenciales norteamericanas, la revista *The Lancet* ha dedicado algunos editoriales a este asunto, resaltando los distintos enfoques que los candidatos dan al mantenimiento o revisión de la *Affordable Care Act* (ACA), al trabajo para disminuir los costes relacionados con el cuidado de la salud y al fortalecimiento de la investigación biomédica (11). La candidata demócrata Hillary Clinton ha manifestado su preocupación por el aumento del coste de los medicamentos y su empeño en rebajarlo. Su ahora compañero de campaña, Bernie Sanders, ha emprendido entre otras acciones una lucha con la empresa norteamericana Ariad Pharmaceuticals por el aumento de precio de ponatinib (Iclusig[®]), un potente inhibidor de varios tipos de cinasas (Bcr-Abl, VEGFR y FGFR), que fue aprobado por la FDA en 2012 para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (12). Es la cuarta vez que la empresa ha subido su precio a lo largo de este año, hasta que el tratamiento anual ha alcanzado un coste próximo a los 199.000 dólares.

Además de la participación del gasto sanitario total en el PIB, hay otros indicadores igualmente importantes: la eficiencia en la gestión de los recursos, la mayor o menor accesibilidad de los ciudadanos a las prestaciones y servicios, los copagos, la calidad de la asistencia y, sobre todo, los resultados en salud. Los copagos, considerados a día de hoy un requisito y al mismo tiempo una barrera para acceder a la asistencia en la UE, están generalizados hoy en un amplio número de países miembros, aunque España, Dinamarca y Reino Unido no los aplican en los tratamientos hospitalarios. Otro indicador importante para valorar los sistemas sanitarios es el de la esperanza de vida después de los 65 años. Una mayor longevidad refleja en general mayor frecuentación asistencial, mayor consumo de medicamentos y mayor número de personas con

discapacidad y dependencia que requieren servicios especiales, luego demuestra que el sistema es más eficaz.

En el contexto de crisis económica actual, el gran reto de la sanidad en España es lograr una prestación eficiente que facilite de manera sostenible la promoción y el acceso clínico a la innovación asistencial. El Ministerio de Hacienda en funciones realizó el pasado mes de julio el Cierre Contable de la Administración (13), que impedía aprobar nuevos gastos a fin de afrontar la desviación del déficit público y cumplir con las exigencias de nuevos recortes impuestos por la Comisión Europea. Con esta medida, se pretendía un ahorro de 1.000.000 € en la Sanidad Pública, cuyo gasto se recortó en un 11 % entre los años 2008 y 2015 (más de 9.000 millones de euros), pero no se contuvo el que corresponde a los medicamentos, que creció hasta los 9.362.000 €. En 2013, según un estudio de la *Association of the British Pharmaceutical Industry* (ABPI), nuestro país se situaba, respecto al consumo de medicamentos, en uno de los primeros lugares a nivel mundial. Por otra parte, un reciente estudio realizado en España, Dinamarca, Alemania, Suecia y el Reino Unido sobre el consumo en Europa de ciertos medicamentos sin receta (opioides, sedantes y estimulantes), ha revelado que nuestro país es líder en el consumo de medicamentos como Orfidal[®], Trankimazin[®] o Valium[®] (14). El gasto en medicamentos hospitalarios creció un 26 % a lo largo del 2015 (debido principalmente a los nuevos medicamentos contra la hepatitis C) y sigue haciéndolo a lo largo del 2016, aumentando también el gasto en los medicamentos expedidos en farmacias no hospitalarias. Por otra parte, el gasto sanitario gestionado por el sector privado en España ha ido creciendo hasta situarse en el 29 % del gasto sanitario total.

Si se estudia el gasto farmacéutico se encuentran datos contradictorios, y algunas fuentes de información proporcionan cifras más bajas que las que aquí se mencionan. No obstante, puede afirmarse que las políticas para reducirlo han fracasado hasta el momento. Entre ellas se encuentra la introducción del copago de medicamentos (Real Decreto Ley 16/2012) o la creación del Fondo de Liqueidez Autonómica. Tampoco parece haberse cumplido el acuerdo con la industria farmacéutica para que el gasto en medicamentos no creciera por encima de límites establecidos. Según instituciones especializadas que estudian cómo puede optimizarse la repercusión del gasto farmacéutico en el coste de los sistemas nacionales de salud, como la *Office of Health Economics* promovida por la ABPI o el Departamento de Estudios Económicos de Farmaindustria, parece claro que lograr descuentos en los precios de los medicamentos por parte de las administraciones públicas ha resultado menos eficaz que la creación de mercados competitivos para los fármacos genéricos, una política que se ha impulsado sobre todo en Estados Unidos, el Reino Unido, Alemania y Suecia (15).

5. POLÍTICAS FARMACÉUTICAS NOVEDOSAS. LOS ACUERDOS “DE RIESGOS COMPARTIDOS” Y LOS DE “TECHO DE GASTO”

El coste de los fármacos atrae más la atención que el de los internamientos y los servicios hospitalarios, porque son la parte del gasto más “gerenciable”. Los nuevos medicamentos se producen e incorporan principalmente en la farmacia hospitalaria, cuyo gasto supone alrededor de un tercio del gasto farmacéutico total. Sus servicios han de comprar bien, gestionar mejor, seleccionar adecuadamente a los pacientes, y evaluar correctamente los medicamentos que llegan. Su gestión ha tenido que hacer frente a la incorporación de sistemas de información, la evaluación de objetivos asistenciales y económicos, la centralización de compras, los contratos de gestión, o los acuerdos de riesgo compartido o pago por resultados (aunque estos se realizan normalmente a nivel institucional).

Los acuerdos de riesgo compartido (ARC) son acuerdos de acceso gerenciado (*Managed entry agreements*) que tratan de resolver los conflictos entre la incertidumbre que genera un nuevo medicamento y la propuesta de su valor. Se conoce la eficacia de un nuevo medicamento por sus resultados en los ensayos clínicos, pero no su efectividad en la práctica médica. Por ello, las administraciones públicas y el sector privado acuerdan compartir los riesgos (16).

Se considera que el primer ejemplo de acuerdo de riesgo compartido, basado en resultados clínicos, se realizó en 1994 entre la administración de EEUU y la compañía farmacéutica Merck & Co (MSD en el resto de países). En él, la empresa garantizaba devolver el coste de finasterida (Proscar[®]) para tratar la hiperplasia benigna de próstata si el paciente requería cirugía después de un año de tratamiento (17). La primera iniciativa europea tuvo lugar entre Dinamarca y Novartis en 2004, con un acuerdo del tipo “si no cura, no se paga” para el antihipertensivo amlodipino. En 2010 se firmó el primero de este tipo de contratos en España, entre el Hospital Virgen de las Nieves de Granada y la empresa GSK para utilizar ambrisentan (Volibris[®]) en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Los criterios que se tuvieron en cuenta en este caso fueron el alto impacto económico del tratamiento y que el parámetro para valorar la respuesta era fácil de medir al cabo de doce semanas: el test de la marcha de los seis minutos. La media de mejoría de los pacientes en el ensayo clínico era una marcha de 36 metros. Si el resultado en un paciente superaba la media, el hospital pagaba la totalidad del medicamento, pero, si era inferior, iba pagando menos hasta un límite de 28 metros. A nivel institucional, el Ministerio de Sanidad (a través de la dirección general de Cartera Básica de Servicios y Farmacia) anunciaba a finales de 2013 su entrada en el mundo del riesgo compartido con el fármaco fampridina (Fampyra[®]), un fármaco pensado para la mejora de la marcha en pacientes de esclerosis múltiple con EDSS (escala ampliada del estado de discapacidad) de 4 a 7.

Debido a que la evidencia generada en los ensayos clínicos sólo garantizaba un beneficio para el 40 % de los afectados por esta enfermedad, la financiación de este fármaco estaría sujeta a una fórmula en la que la compañía biotecnológica Biogen Idec y la Administración compartirían riesgos. Esta no tendría que pagar nada en las primeras dos semanas de tratamiento y, tras este periodo, se le aplicarían al paciente dos pruebas de forma que, si este consigue una mejora de la marcha del 20 % o superior, continúa la terapia y se paga el medicamento, pero en caso contrario no hay que pagar nada.

Todos estos acuerdos permiten compensar las incertidumbres en torno a los resultados en condiciones de práctica clínica habitual de un nuevo producto, pero son procesos lentos y complejos técnicamente que han de diseñarse caso por caso y tienen un seguimiento difícil. Por ello, una de sus principales dificultades es el temor de que el coste administrativo de su puesta en marcha y monitorización pueda ser mayor que la disminución del coste del medicamento. En España están teniendo más éxito los “acuerdos de techo máximo de gasto” que los de riesgos compartidos, porque son menos complejos en su formulación y más fáciles de medir por parte de la administración. Este es el caso de tratamientos para la hepatitis C en los que el sistema paga hasta un nivel de gasto, tras el cual lo cubre la farmacéutica. En septiembre de 2014 el Ministerio de Sanidad y MSD llegaron a un acuerdo para aprobar y financiar un costoso tratamiento para dicha enfermedad con una triple terapia que incluía al inhibidor de proteasa boceprevir (Victrelis[®]), aprobado por la FDA en 2011. En noviembre de 2015, la Administración General del Estado (representada por los ministros de Hacienda y Administraciones Públicas y de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) y la industria farmacéutica (representada por el presidente de la patronal de la industria farmacéutica (Farmaindustria), firmaron un protocolo de colaboración para garantizar el acceso a los nuevos medicamentos sin comprometer la sostenibilidad del sistema sanitario. La eficacia de este protocolo no ha sido todavía evaluada.

6. EL PRECIO DE LOS MEDICAMENTOS

La asociación “Médicos sin Fronteras” ha considerado imposible la utilización en los países pobres de varios fármacos considerados esenciales en las últimas listas de la OMS. Citemos como ejemplos el tratamiento de la tuberculosis con bedaquilina (Sirturo[®]) y el de la hepatitis C con sofosbuvir (Sovaldi[®]). Bedaquilina se descubrió en el año 2005 en la empresa farmacéutica Tibotec, y se desarrolló en la empresa Janssen Pharmaceutica, siendo aprobada por la FDA en diciembre del año 2012 tras 40 años en que no se aprobaba ningún fármaco antituberculoso. En 2014 fue autorizada en la Unión Europea (18). Su selección entre varios derivados de diarilquinolina como un candidato a fármaco antituberculoso se debió a su capacidad para inhibir la síntesis de ATP micobacteriana y por su actividad frente a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) susceptibles y resistentes (19). Sin embargo, su aprobación acelerada por

la FDA suscitó cierta controversia porque en vez de la disminución de la letalidad se utilizó como criterio de actividad su capacidad para convertir el cultivo de esputo de los pacientes de positivo para *Mtb* en negativo. El coste de 6 meses de tratamiento con bedaquilina fluctúa entre 30.000, 3.000 y 900 dólares, según que se trate de países de ingresos altos, medios o bajos. En España no está financiado por el SNS (20).

En cuanto a la hepatitis C, la OMS estima que entre 130 y 150 millones de personas son portadoras del virus que la provoca (HCV). El tratamiento con sofosbuvir de los genotipos 1 y 2 de este virus dura 12 semanas y su coste en EEUU se cifra alrededor de 84.000 dólares (1.000 \$/día). Si se trata el genotipo 3, que requiere 24 semanas, su coste sube a 168.000 dólares. Se calcula que el primer tratamiento mencionado supone un gasto en el Reino Unido de 44.000 €, de unos 40.000 € en Francia y alrededor de 13.000 € en España, mientras que ese mismo tratamiento utilizando la versión genérica se vende en India por 220 € (21). Las patentes para sofosbuvir terminan en 2029, pero han sido rechazadas en Egipto, China y Ucrania, y se han presentado distintas oposiciones en Argentina, Brasil, Rusia, Tailandia y la Unión Europea. El colectivo *Initiative for medicines, access and knowledge* (I-MAK) y la Red de Delhi de Personas Positivas presentaron en noviembre de 2013 su oposición a la patente del sofosbuvir de Gilead argumentando que el fármaco era “un avance antiguo” y que la patente no cumplía con el estándar necesario para ser patentado en India. Pero cuando en febrero de 2016 tuvo lugar la correspondiente audiencia en la Oficina de Patentes de ese país, esta otorgó la patente a Gilead Secuencias, una decisión calificada por “Médicos Sin Fronteras” como una “mala noticia”. La asociación “Médicos del Mundo”, asesorada por I-MAK, también presentó un recurso contra la patente de Gilead en la Oficina Europea de Patentes el 10 de febrero de 2015 por considerar que no cumple con los criterios definidos por la Convención Europea sobre Patentes (EPO). Este recurso se ha resuelto el 5 de octubre de 2016 tras una audiencia pública de dos días en la sede de la Oficina Europea de Patentes en Múnich (Alemania). Esta oficina no aceptó en su totalidad los argumentos planteados por la empresa para defender su patente y decidió que “se mantenga sólo parcialmente”. Esto significa que no se ha revocado, aunque se ha obligado a Gilead a introducir modificaciones que todavía no se conocen, siendo imposible predecir ahora si estas podrían conllevar cambios en los precios (22).

En España, el Ministerio de Sanidad acordó a finales de 2014 un precio de 25.000 euros por el tratamiento de 12 semanas con Sovaldi[®] con un tope de gasto de 125 millones anuales (que es el coste de 6.000 tratamientos). El Informe de Posicionamiento Terapéutico del Ministerio acotaba su uso como tratamiento de primera instancia y señalaba la posibilidad de usar tratamientos alternativos para el grueso de enfermos. Al parecer, la utilización de este antiviral y de otros dirigidos a la misma enfermedad supuso para España un incremento del 23 % en el gasto

farmacéutico hospitalario en el año 2015.

Como vemos, los precios de Sovaldi[®] impuestos por Gilead han generado un rechazo por considerarlos inabordables, aunque muchos piensan que están justificadas por las ventajas que suponen frente a tratamientos alternativos. Entre los que critican estos precios se encuentra Jeffreys Sachs, un exprofesor de la Universidad de Harvard que fue asesor de Naciones Unidas y colabora con distintas agencias internacionales. Sach desató una gran polémica al publicar un artículo titulado “La codicia de Gilead que mata”, en el que argumentaba que la mayor parte de la investigación básica de sofosbuvir se realizó con fondos públicos de Estados Unidos, la empresa privada Pharmasset participó luego invirtiendo menos de 200 millones de dólares en su investigación y desarrollo, y Gilead Sciences compró este y otros compuestos en 2011 por 11.000 millones de dólares, actuando al final del proceso poco tiempo antes de su aprobación por la FDA. Sach calcula que Gilead habría recuperado su inversión a los dos años de su aprobación.

En noviembre de 2015, para expresar las barreras que suponía el coste de los fármacos anti HCV, un editorial de la revista *The Lancet* utilizó parte de la conversación entre Cecil Graham y Lord Darlington en “Lady Windermere’s Fan” de Oscar Wilde: “*What is a cynic?: A man who knows the price of everything and the value of nothing*” (23).

Ahora veamos el lado farmacológico de sofosbuvir: se trata de un profármaco que se metaboliza originando 2'-desoxi-2'- α -fluoro- β -C-metiluridina-5'-trifosfato, y este metabolito es el que inhibe la polimerasa de ARN, una enzima que utiliza el virus HCV para la síntesis de su ARN. Sofosbuvir fue aprobado por la FDA el 6 de diciembre del 2013 en combinación con ribavirina (RBV) para el tratamiento oral de la hepatitis C producida por los genotipos 2 y 3 del virus, mientras que los genotipos 1 y 4 requieren un tratamiento triple con la adición de interferón pegilado. La EMA recomendó su autorización en 2013, y el 1 de noviembre de 2014 el Ministerio de Sanidad español resolvió su financiación. Ya se conocían varios análogos de nucleósidos activos que actuaban por este mecanismo, pero su potencia era baja debido a que la incorporación del primer grupo fosfato, necesaria para originar después el nucleótido trifosfato activo, es lenta. En sofosbuvir este grupo ya está presente, aunque se ha modificado para optimizar su farmacocinética enmascarando sus dos cargas negativas a fin de facilitar su entrada en las células infectadas.

El tratamiento con sofosbuvir tiene buenos resultados en el 50-90 % de los casos, mostrando eficacia para limitar el desarrollo de cirrosis y cáncer de hígado. Esta eficacia, y la de otros antivirales, ha permitido que la erradicación de la hepatitis C en el mundo parezca ahora un objetivo realista (gracias también a que el virus se desarrolla muy lentamente, no tiene ningún reservorio animal, y las personas no se contagian fácilmente). Sin embargo, esta enfermedad y las relacionadas con ella, continúan siendo un grave problema de salud debido a que muchos

pacientes desconocen que están infectados, no reciben ningún tratamiento, y pueden ser foco de nuevas infecciones. Por ello, es necesaria una vacuna preventiva, cuya búsqueda ha estado limitada hasta el momento por la falta de un modelo animal apropiado y un sistema de cultivo celular *in vitro* que sea capaz de reproducir el ciclo replicativo completo del virus y la producción de nuevas partículas virales infecciosas.

Si nos referimos al precio de los tratamientos oncológicos, hay que decir en primer lugar que estos han disminuido la mortalidad causada por todos los casos de cáncer, aunque sigue siendo una de las enfermedades (realmente un conjunto de enfermedades) más difícil de tratar. El cáncer es responsable aproximadamente del 14 % de todas las muertes. Además, su incidencia aumenta debido al envejecimiento de la población en la mayoría de los países. En paralelo, el coste de los medicamentos oncológicos ha crecido exponencialmente y se estima que supone el 12 % del gasto hospitalario, que más de dos tercios de las muertes que produce el cáncer ocurren en los países con ingresos medios o bajos, y que su incidencia parece que será mayor en estos países que en aquéllos que tienen ingresos altos (24).

La Presidencia de los EEUU ha promovido importantes iniciativas para la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos oncológicos. Casi 50 años después de que el Presidente Nixon declarara en 1971 la “guerra al cáncer” con la creación del U.S. *National Cancer Program* y el *National Cancer Institute* (NCI), el Presidente Barak Obama, durante su discurso del Estado de la Unión celebrado el 12 de enero de 2016, anunció la creación de un *Cancer Moonshot* para acelerar la investigación sobre la enfermedad y la promoción de nuevos tratamientos, especialmente inmunoterápicos, a fin de conseguir su curación en 2020. Esta iniciativa de Obama, dirigida por su Vicepresidente Joe Biden (que había librado el año anterior su propia batalla perdiendo a un hijo de cáncer de cerebro), se suma a la de la *University of Texas MD Anderson Cancer Center*, y fue inspirada por el cirujano Soon-Shiong, exprofesor de UCLA y hombre de negocios de éxito (25). Soon-Shiong, interesado en la investigación del cáncer a nivel práctico, dejó su carrera académica y creó la compañía biofarmacéutica *Abraxis BioScience*, que desarrolló *Abraxane*[®]. Se trata de una formulación de paclitaxel enlazado a albúmina que representa una de las estrategias que resuelven el problema de solubilidad de los taxanos. *Abraxane*[®] fue aprobado por la FDA en 2005 y por la EMA en 2008 para el tratamiento del cáncer de mama metastático, y se ha evaluado también para otros tipos de cáncer (26). Habiendo logrado este importante objetivo, en 2010 vendió *Abraxis* a Celgene Corporation y fundó la compañía NantKwest para investigar tratamientos oncológicos basados en la inmunoterapia. Su vida refleja cómo el afán investigador y la preocupación por resolver graves problemas de salud pueden proporcionar el éxito científico y el económico.

La evolución de los tratamientos oncológicos ha progresado, lenta pero positivamente, a través de los años.

Pongamos como ejemplo el tratamiento del mieloma múltiple (MM), que es el segundo cáncer hematológico más común. A partir del año 1960, el tratamiento con el agente alquilante melfalán (*Alkeran*[®]) más el antiinflamatorio prednisona aumentó la supervivencia de estos enfermos en 2-3 años. La introducción de la quimioterapia masiva previa al autotrasplante de médula supuso un aumento de la supervivencia media en 4-5 años. La de antiangiogénicos como talidomida (*Thalomid*[®]), lenalidomida (*Revlimid*[®]) y pomalidomida (*Imnovid*[®]), o de inhibidores de proteasoma como bortezomib (*Velcade*[®]) (27) más dexametasona, aumentó aquélla a unos 7 años (28). Los nuevos inhibidores de proteasoma, como carfilzomib (*Krypolis*[®]), así como los inhibidores de histona desacetilasas como vorinostat (*Zolinza*[®]) o panobinostat, y los anticuerpos monoclonales como BHQ880, que bloquea la proteína DKK-1 y promueve la actividad de los osteoclastos, o las vacunas terapéuticas autólogas (a través de la reintroducción linfocitos T que pueden haber sido modificados genéticamente para aumentar la respuesta inmune), siguen aumentando el arsenal terapéutico para estos enfermos. ¿Cómo discutir el precio de unos medicamentos que pueden alargar la vida?

Comentaremos el caso de lenalidomida (*Revlimid*[®]). Fabricada por Celgene y aprobada por la FDA en 2006, es un análogo del viejo fármaco talidomida cuya actividad se basa en sus propiedades antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras (29). A este respecto, conviene mencionar la dificultad de calificar a muchos nuevos fármacos como innovadores, y recordar las palabras de Sir James Whyte Black, descubridor de fármacos como el propranolol y la cimetidina y Premio Nobel de Medicina de 1988: “*The most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug*”.

La eficacia de lenalidomida es innegable, ya que puede alargar significativamente la vida de los enfermos de MM, pero su precio puede parecer poco justificable teniendo en cuenta que la talidomida es relativamente barata. En EEUU, 28 cápsulas de lenalidomida de 2,5 mg cuestan alrededor de 16.457 dólares y en España, 21 cápsulas de 25 mg alrededor de 6.500 €, mientras que 28 cápsulas de 50 mg de talidomida cuestan unos 378 €. La patente de lenalidomida, propiedad de Celgene, expira en abril de 2027. En un litigio con otras empresas en el que se discutía esta fecha, Celgene defendía la innovación farmacéutica: “*We will continue to focus on developing our many important pipeline assets, which provide great potential promise to patients with unmet medical needs.*”... al mismo tiempo que defendía con uñas y dientes sus patentes: “*We remain confident in the strength of our patents, and will continue to vigorously defend them.*”

Finalizaremos estas reflexiones con un breve comentario sobre las terapias biológicas y las nanotecnologías. Las terapias con productos biológicos (también llamados biotecnológicos o bioterapéuticos) incluyen anticuerpos monoclonales, inmunoterapia, vacunas, genes, y oligonucleótidos antisentido. Puede decirse que eran desconocidas hace apenas 10 años,

mientras que hoy se utilizan fundamentalmente en cáncer y artritis y suponen el 40-50 % del gasto en farmacia hospitalaria. Uno de los ejemplos más controvertidos en la relación coste/eficacia de tratamientos biológicos oncológicos es una vacuna autóloga diseñada para estimular la respuesta inmune en el cáncer de próstata que se llama sipuleucel-T (Provenge[®]) (30). En este tratamiento, las células mononucleares autólogas de sangre periférica se incuban con una proteína de fusión formada por fosfatasa ácida prostática (PAP) y un factor de señalización, y después se vuelven a inyectar al enfermo (31). Al parecer, las células presentadoras de antígeno activadas por PAP inducen a las células T endógenas a atacar a las células de cáncer de próstata que contienen el antígeno PAP. Un tratamiento de 3 dosis separadas 2 semanas alarga varios meses la vida de los pacientes, pero según datos del año 2010 costaba 93.000 dólares.

Dado que los altos precios se dan especialmente en las terapias biológicas, la introducción de productos biosimilares (similares a los productos biotecnológicos de referencia que han dejado de estar protegidos por la correspondiente patente) resulta de gran interés (32). Estos medicamentos se están introduciendo rápidamente, y varios de los productos de referencia aprobados en Europa han perdido o están a punto de perder la protección de su patente. ¿Puede esperarse una disminución en el precio de los biosimilares similar a la lograda con los genéricos? La respuesta parece ser negativa por el momento. Los compuestos activos de los medicamentos biológicos derivan de proteínas (hormonas, factores o anticuerpos) y de otros compuestos producidos por seres vivos, siendo más complejos que los fármacos clásicos producidos por síntesis química. El esfuerzo que hay que realizar para que un biosimilar tenga la misma eficacia y sea intercambiable con el producto biotecnológico de referencia no es comparable al de la producción de genéricos, ya que un biosimilar requiere entre otras cosas estudios preclínicos y clínicos. Por ello, habría que incentivar su producción para compensar este esfuerzo (33). Aunque hay diferencias sustanciales entre los distintos países y áreas terapéuticas, la disminución del precio de los biosimilares en Europa es menor del 30 % respecto al precio de los productos de referencia, mientras que se sitúa alrededor del 80 % en los fármacos genéricos (34).

El uso de nanotecnologías para la liberación específica de fármacos en su lugar de acción, a fin de que interaccionen con su diana farmacológica, también era desconocido hace unos años. Se trata de una estrategia que no ha hecho más que comenzar, por lo que no es fácil comentar cual será su repercusión económica.

7. CONCLUSIÓN

Tenemos muy buenas noticias de las multinacionales farmacéuticas en relación al número e indicaciones de los nuevos medicamentos en fase de desarrollo pero, como han pretendido poner de manifiesto estas reflexiones, esto pondrá en riesgo la sostenibilidad económica de los sistemas sanitarios públicos y aumentará las desigualdades de salud, dado que su acceso podría estar limitado a la

población con mayor poder adquisitivo, como reconocen muchos laboratorios. Resulta imprescindible la estrecha colaboración entre políticos, gestores e industria farmacéutica innovadora para asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario y la mejor atención posible a los ciudadanos. Confiemos en que, como ha ocurrido con el sida, los avances científicos terminen llegando a los más pobres.

8. REFERENCIAS

1. a) Hogerzeil HV. The concept of essential medicines: Lessons for rich countries. *BMJ* 2004; 329: 1169-72. b) Editorial. A new Lancet Commission on essential medicines. *The Lancet* 2014; 384: 1642.
2. a) Manikandan S. Are we moving towards a new definition of essential medicines? *J Pharmacol Pharmacother* 2015; 6: 123-5. b) AL, Wirtz VJ, EF, MR, Hogerzeil HV. Essential medicines are still essential. *The Lancet*, 2015; 386: 1601-3.
3. Editorial. Access to medicines-the statu quo is no longer an option. *The Lancet* 2016; 388: 1250.
4. a) Avendaño C. La Innovación Farmacéutica (en Nuevos Avances en Medicamentos), Monografía XV de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2004, pág. 11-56. b) Avendaño C. El futuro de los medicamentos (en Anticipaciones Académicas del Siglo XXI), Instituto de España, 2003, pág. 361-420. c) Mestre-Ferrandiz J. Defining Innovation in Medicines: How to Transform Innovation into Value. Curso de verano sobre la Evaluación de Medicinas, Universidad de Alcalá, 26 de Junio de 2013.
5. Garjón J. Medicamentos huérfanos: regulación y controversias. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra* 2015; 23: 1-13.
6. Berdud M, Towse A, Kettler H. Fostering incentives for research, development, and delivery of interventions for neglected tropical diseases: lessons from malaria. *Oxford Review of Economic Policy* 2016; 32: 64-87.
7. Sánchez Fierro J. Sanidad en Europa: la innovación en los presupuestos comunitarios. *Revista española de economía de la salud*, 2016; Número 1: 68-73.
8. Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs. Cost of developing a new drug. Informe del Tufts Center for the Study of Drug Development, 18 de noviembre de 2014.
9. a) Mullard A. Mediator scandal rocks French medical community. *The Lancet* 2011; 377: 890-2. b) Casassus B. Drug scandals in France: have the lessons been learnt? *The Lancet* 2016; 388: 550-2.
10. Avendaño C. La innovación farmacéutica. Comentarios sobre tres noticias. *Anal Real Acad Nac Farm* 2005; 71: 873-904.
11. a) Editorial. The Patient Protection and Affordable Care Act: 5 year review. *The Lancet* 2016; 387: 2164. b) Editorial. The 2016 US Election: a platform for improving health. *The Lancet* 2016; 388: 1025. c)

- Editorial. US presidential candidates' proposals to reduce drug prices. *The Lancet* 2016; 388: 855-6.
12. Huang WS, Metcalf CA, Sundaramoorthi R, Wang Y, *et al.* Discovery of 3-[2-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-N-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide (AP24534), a potent, orally active pan-inhibitor of breakpoint cluster region-abelson (BCR-ABL) kinase including the T315I gatekeeper mutant. *J Med Chem* 2010; 53: 4701-19.
 13. Orden HAP/1169/2016 de 14 de Julio, BOE Núm. 171, 16 de Julio de 2016, Sección I, Pág. 50232-6.
 14. Novak SP, Håkansson A, Martinez-Raga J, Reimer J, Krotki K, Varughese S. Nonmedical use of prescription drugs in the European Union. *BMC Psychiatry* 2016; DOI: 10.1186/s12888-016-0909-3.
 15. Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A. The R&D Cost of a New Medicine. OHE (Office of Health Economics) Research paper, London (2012).
 16. a) Ferrario A, Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. Final report, London School of Economics and Political Science, 2013. EMINEet, Brussels, Belgium. b) Garrison LP, Toese A, Briggs A, *et al.* Informe del Grupo de trabajo de ISPOR sobre Buenas Prácticas para los Acuerdos de Riesgo Compartido basado en el Desempeño. *Value in Health*, 2013; 16: 703-19. c) LAA, Bernardini C, Siviero PD, Montilla S, Pani L. Managed entry agreements. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; doi: 10.1186/1750-1172-9-S1-O27.
 17. a) Goluboff ET, Olsson CA. Urologists on a tightrope: coping with a changing economy. *J Urol*. 1994; 151: 1-4. b) Albertsen PC, Pellissier JM, Lowe FC, *et al.* Economic analysis of finasteride: A model-based approach using data from the Proscar[®] long-term efficacy and safety study. *Clin Therap* 1999; 21: 1006-24.
 18. a) Guillemont J1, Meyer C, Poncelet A, Bourdrez X, Andries K. Diarylquinolines, synthesis pathways and quantitative structure-activity relationship studies leading to the discovery of TMC207. *Future Med Chem* 2011; 3: 1345-60. b) Mahajan R. Bedaquiline: First FDA-approved tuberculosis drug in 40 years. *Int J Appl Basic Med Res* 2013; 3: 1-2.
 19. Avorn J. Approval of a tuberculosis drug based on a paradoxical surrogate measure. *JAMA* 2013; 309: 1349-50.
 20. Ver Informe de Posicionamiento Terapéutico en : <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-bedaquilina-Sirturo-tuberculosis-pulmonar.pdf>.
 21. a) Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals for Use in Large-Scale Treatment Access Programs in Developing Countries. *Clinical Infectious Diseases* 2014; doi:10.1093/cid/ciu012. b) Avendaño C. Noticias científicas: Análisis. United States to approve potent oral drugs for hepatitis C. Improved treatments offer hope for eradication of viral liver infection. *An Real Acad Farm* 2014; 80: 242-9.
 22. Redacción Médica. 6 de octubre de 2016.
 23. Editorial. Hepatitis C: cost of lost opportunities. *The Lancet* 2015; 386:1917.
 24. Alwan A, editor. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
 25. Razmaria A. Surgeon, Scientist, and Entrepreneur: One Man's Fight Against Cancer. *JAMA* 2016; 316: 1345-7.
 26. a) Briger I, Dubemet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 631-51. b) Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J* 2005; 19: 311-30.
 27. a) Paramore A, Frantz S. Bortezomib. *Nature Rev Drug Discov* 2003; 2: 611-2. b) Kane RC, Bross PF, Farrell AT, Pazdur R. Velcade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *Oncologist*. 2003; 8: 508-13. c) Moreau P, Richardson PG, Cavo M, Orlowski RZ, San Miguel JF, Palumbo A, Harousseau J-L. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2012; 120: 947-59.
 28. Kisselev AF, van der Linden WA, Overkleeft HS. Proteasome Inhibitors: An Expanding Army Attacking a Unique Target. *Chem Biol* 2012; 19: 99-115.
 29. Maier SK, Hammond JM. Role of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma and myelodysplastic syndrome. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 286-9.
 30. Huber ML, Haynes L, Parker C, Iversen P. Interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 273-9.
 31. Avendaño C, Menéndez JC. Medicinal Chemistry of anti-cancer drugs. Second Edition, Elsevier, 2015, Chapter 12, pag. 576.
 32. European Medicines Agency. Document reference EMA/837805/2011. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). London: EMA 2012.
 33. Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Berdud M. Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings?, *PharmacoEconomics* 2016; 34: 609-16.
 34. Grabowski HG, Guha R, Salgado M. Biosimilar competition: lessons from Europe. *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13: 99-100.