



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Revisión de los principios activos incluidos y retirados en España entre 2010 y 2014.

Curso: 6º de Medicina

Curso académico: 2014-2015

Universidad de Zaragoza

Autor: María Peralta Ginés

Director: Dr. Fco. Javier Lanuza Giménez

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVO	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
4. RESULTADOS	
4.1 Nuevos principios activos (2010-2014)	11
a. Fármacos me-too	14
b. Medicamentos huérfanos	15
4.2 Nuevas indicaciones terapéuticas	16
4.3 Modificaciones de ficha técnica	17
4.4 Principios activos retirados (2010-2014)	18
5. DISCUSIÓN	20
6. CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25

Resumen

Objetivos: describir los principios activos comercializados en España entre los años 2010-2014. Análisis de nuevas indicaciones terapéuticas, modificaciones de ficha técnica y principios activos retirados entre 2010-2014. Valoración de la situación actual del mercado farmacéutico en cuanto a grado de innovación y farmacovigilancia sobre los principios activos disponibles.

Resultados: se comercializaron 142 nuevos principios activos, un 23,3% correspondiente al grupo antineoplásicos. Por patologías destacan EPOC, diabetes mellitus, VIH y hepatitis C. Según el grado de innovación de los principios activos valorados, un 47% no supone un avance terapéutico. 19 principios activos fueron designados medicamentos huérfanos. De las 165 nuevas indicaciones un 28% se deben a indicación en nuevas patologías. Se realizaron 142 modificaciones de ficha técnica, siendo un 47% debido a la aparición de reacciones adversas. La retirada de 8 principios activos fue debida a un balance riesgo/beneficio desfavorable y a la aparición de reacciones adversas graves.

Conclusiones: el número de nuevos principios activos y nuevas indicaciones es muy superior al número de retirados. La mayoría de los principios activos nuevos no suponen una novedad terapéutica. Pero así mismo se han desarrollado un pequeño porcentaje de innovaciones terapéuticas así como de nuevos medicamentos huérfanos. Se ha llevado una importante labor innovadora y de farmacovigilancia entre los principios activos existentes.

Palabras clave: principios activos, nuevas indicaciones, modificación ficha técnica, principios activos retirados, novedades terapéuticas, farmacovigilancia

Abstract

Objectives: describe the active ingredients commercialized in Spain between 2010 and 2014. Analysis of new pharmacological indications, labeling modifications and withdraw active ingredients between 2010 and 2014. Assessment of the nowadays situation of the pharmaceutical market about innovation and pharmacovigilance.

Results: 142 new active ingredients were commercialized, 23.3% belonging to the antineoplastic group. Classify by diseases include COPD, diabetes mellitus, HIV and hepatitis C. According to the innovation, 47% of the active ingredients do not mean a therapeutic advance. 19 active ingredients were designated orphan drugs. There were 165 new pharmacological indications, 28% for new pathologies. There were made 142 labeling modifications, 47% about adverse drugs reactions. 8 active principles were withdrawn because their benefit/risk ratio was unfavorable and they caused serious adverse drugs reactions.

Conclusions: The number of new active ingredients and new pharmacological indications are higher than the number of withdraw active ingredients. Most of the new active ingredients are not a therapeutic advance. But also there have been a development of a small percentage of pharmacological innovations and new orphan drugs. It has been an important innovative work and pharmacovigilance study about actual active ingredients.

Keywords: active ingredients, new pharmacological indications, labeling modification, withdraw active ingredients, therapeutic advances, pharmacovigilance

1. Introducción

Según la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, un “Principio activo o sustancia activa es toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico”.⁽¹⁾

Hasta el momento en el que un principio activo es autorizado, debe seguir una serie de etapas tras las cuales sea posible demostrar la calidad, eficacia y seguridad del principio activo. Estas etapas, por orden, son el desarrollo químico-farmacéutico, los estudios preclínicos y los ensayos clínicos.^{(2) (3)}

En el desarrollo químico-farmacéutico se lleva a cabo el proceso de obtención del principio activo, su síntesis, así como el análisis de su eficacia terapéutica. Tras ello, durante los estudios preclínicos las moléculas seleccionadas se estudian en animales y modelos de laboratorio para determinar el mecanismo de acción, los efectos terapéuticos, sus características farmacocinéticas y la toxicidad. Posteriormente comienzan los denominados ensayos clínicos, en los que se evaluará si los principios activos son adecuados, eficaces y seguros para su uso humano en el tratamiento de patologías. Previo a ello, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) debe autorizar su realización, valorando la información aportada por la compañía farmacéutica sobre los resultados obtenidos en las fases anteriores de investigación. Además durante todo el proceso de investigación, los ensayos clínicos son supervisados por comités éticos. Los ensayos clínicos se dividen en 3 fases:

- Fase I: se valora la seguridad a corto plazo y se establece el intervalo de dosis segura. Se realiza en un número reducido de voluntarios, generalmente sanos.

- Fase II: se basa en demostrar la eficacia para la indicación propuesta, así como evaluar los efectos secundarios, la dosis adecuada y la duración necesaria de tratamiento.
- Fase III: se pretende obtener la evidencia de eficacia y seguridad en condiciones de uso habitual, por ello se realizan en un número importante de pacientes.

Una vez que se ha terminado con éxito este proceso, para poder ser comercializado el principio activo debe previamente obtener la autorización de la AEMPS o de la Comisión Europea. Se analiza la información obtenida tanto en las fases preclínica, en los ensayos clínicos, su proceso de fabricación y controles farmacéuticos, etc. Una vez que se obtiene la evaluación positiva, la AEMPS autoriza su comercialización, estableciendo una serie de indicaciones y condiciones de uso, que quedarán recogidas en las fichas técnicas y prospectos del medicamento.

Cuando el principio activo ya ha sido comercializado, continúa su evaluación, para detectar posibles reacciones adversas y poder garantizar la calidad y eficacia a largo plazo. Esto se lleva a cabo mediante los sistemas de farmacovigilancia. Aquí se incluyen los sistemas de notificación espontánea de reacciones adversas y la elaboración periódica de evaluaciones de seguridad, gracias a la cual se establecen listas de medicamentos sujetos a monitorización adicional, de los cuales se realiza una valoración del balance riesgo/beneficio. Igualmente, se realizan estudios de farmacoepidemiología y ensayos postcomercialización, lo que se denominaría fase IV del ensayo clínico. En estos estudios se identifican los riesgos de seguridad, se evalúa la eficacia en condiciones reales, las interacciones que pueden ocurrir por la combinación con otros fármacos, etc. En esta fase también se pueden estudiar nuevas indicaciones del principio activo no analizadas en las fases previas del ensayo clínico, que posteriormente pueden obtener una autorización

Como vemos, una vez que los principios activos son autorizados están sometidos a un control continuo y una valoración de su eficacia, calidad y seguridad. Con el paso del tiempo, los principios activos pueden suponer una innovación terapéutica, generalizándose su uso en la población, e incluso ampliándose las indicaciones en las cuales estaba autorizado. Por otra parte, pueden surgir reacciones adversas, lo que conlleva a la modificación de la ficha técnica; demostrarse que su eficacia resulta limitada frente a las alternativas existente en el mercado, e incluso en algunos casos, producirse retirada del principio activo, al demostrarse que su balance riesgo/beneficio es desfavorable, o debido a la aparición de eventos adversos de alta gravedad o mortales.

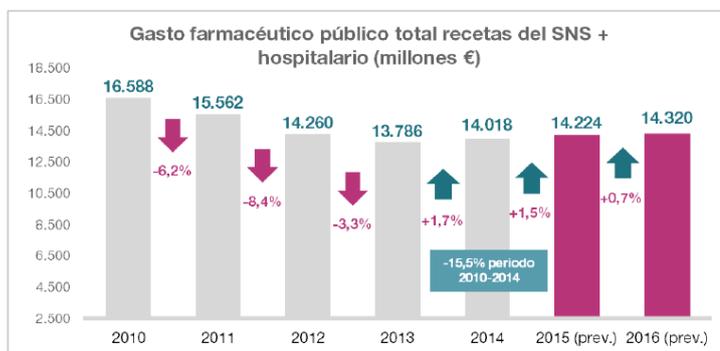
En 2009 existían unos 13.000 medicamentos distintos autorizados en el mercado y unos 1700 principios activos, en 2012 el número de principios activos era de unos 1900. Como vemos, el desarrollo de nuevos medicamentos y principios activos se encuentra en constante crecimiento. Según datos de Farmaindustria y del Instituto Nacional de Estadística (INE), la industria farmacéutica representa aproximadamente un 20% de la I+D en España, lo que supone unos 1.000 millones de euros de inversión al año. ^{(4) (5)}

Esta constante innovación ha permitido gracias a los nuevos medicamentos un aumento de la esperanza de vida, la curación de determinadas enfermedades o la mejora de la calidad de vida de los enfermos. Un ejemplo de esta apuesta por la innovación son los llamados medicamentos huérfanos: “Un medicamento huérfano es aquel destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o de enfermedades graves más comunes pero que difícilmente sería comercializado por falta de perspectivas de venta una vez en el mercado”. ⁽⁶⁾

De manera contraria en la actualidad está ocurriendo el fenómeno de los denominados medicamentos “me-too” o “yo también”. Se trata de fármacos con una actividad terapéutica parecida y que estructuralmente son similares a otros ya desarrollados, que se diferencian únicamente en que son moléculas distintas o con pequeñas variaciones farmacológicas. Lo que ocurre es que

estos nuevos fármacos no suponen una verdadera innovación terapéutica con respecto a sus antecesores.

El desarrollo de nuevos medicamentos y su entrada en el mercado, tanto sean fármacos innovadores como no, supone un incremento del gasto sanitario. Como vemos en el gráfico ⁽⁷⁾, entre los años 2010-2013 se produjo una



Fuente: Datos 2010-2014, MSSSI y Farmaindustria (Encuesta de Deuda Hospitalaria).
Prev. 2015-2016, Farmaindustria según prev. internas y de IMS (Market Prognosis Spain. Rev. Septiembre 2014)

disminución paulatina del gasto farmacéutico, en gran medida debido a la crisis económica, sin embargo las previsiones deparan un aumento del gasto. Además la aparición de nuevos medicamentos conlleva por sí la necesidad de establecer sistemas de farmacovigilancia, que sean capaces de detectar la posible aparición de reacciones adversas y evalúen la eficacia de los medicamentos a largo plazo.

2. Objetivo

En el siguiente trabajo se pretende realizar un análisis descriptivo de los nuevos principios activos comercializados en España entre los años 2010-2014. Igualmente se analizarán las nuevas indicaciones terapéuticas ocurridas en este periodo de tiempo. Por otra parte, se van a analizar las modificaciones de ficha técnica y los principios activos retirados entre 2010-2014.

Con todo ello, se pretende mostrar una visión global del panorama en el que se encuentra el mercado farmacéutico actual, para poder elaborar posibles medidas que permitan una mejoría en el desarrollo de nuevos fármacos, así como actuaciones que evalúen y controlen de los ya existentes.

3. Material y métodos.

Se realizó un estudio descriptivo de los nuevos principios activos comercializados y los principios activos retirados en España durante los años 2010-2014, así como de las nuevas indicaciones y modificaciones de ficha técnica ocurridas en este periodo. Todo el estudio se basa en el análisis de principios activos no sobre medicamentos, puesto que el volumen de medicamentos que aparece en el mercado es mayor, siendo una gran parte de ellos combinación de principios activos ya comercializados. Se pretende un estudio más centrado en principios activos y sus indicaciones, para poder comparar así como se distribuye el mercado actual del medicamento.

Las fuentes de información han sido:

- Nuevos principios activos: los principios activos analizados corresponden a los nuevos principios activos comercializados durante el periodo 2010-2014. La información se ha obtenido del listado de nuevos principios activos comercializados aparecidos en Vademécum. En este trabajo se han analizado los principios activos ya comercializados, en este periodo de tiempo, puesto que entre la fecha de autorización y su puesta real en el mercado puede transcurrir cierto tiempo. En los boletines mensuales de la AEMPS se encuentra la información sobre principios activos ya evaluados, con opinión técnica positiva para su autorización y que posteriormente serán comercializados
- Medicamentos huérfanos: el listado de medicamentos huérfanos se ha obtenido del Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos ORPHANET, así como del listado de medicamentos huérfanos designados por la EMA (European Medicines Agency).

- Fármacos me-too: la información se ha obtenido del grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos), en el cual aparecen tanto informes de evaluación autonómicos como por centros. También se ha obtenido información de los Informes de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS, así como del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM).
- Nuevas indicaciones, modificación de ficha técnica y principios activos retirados: los datos se han obtenido de las notas de seguridad y los boletines mensuales publicados por la AEMPS, entre los años 2010-2014.

Los nuevos principios activos se han organizado por grupos siguiendo la clasificación ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se han clasificado según el primer nivel, grupo anatómico principal, y en varias categorías también se han clasificado según el segundo nivel, grupo terapéutico principal. Pese a que esta clasificación supone ciertas limitaciones, puesto que un principio activo puede ser utilizado en diferentes indicaciones y por ello pertenecer a varios grupos terapéuticos, se ha elegido esta clasificación pues permite organizar los principios activos por grupo terapéutico, y así comprobar y analizar entre que grupos terapéuticos se distribuyen la mayor parte de los nuevos principios activos y poder realizar una valoración posterior de los datos.

El potencial de innovación terapéutica de los principios activos se valoró mediante la siguiente clasificación:

- 0: No valorable. Información insuficiente. (La bibliografía disponible es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad. No permite identificar su grado de aportación terapéutica).

- 1: No supone un avance terapéutico. (La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado).
- 2: Aporta en situaciones concretas. (La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes).
- 3: Modesta mejora terapéutica. (La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o coste del tratamiento).
- 4: Importante mejora terapéutica. (La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica).

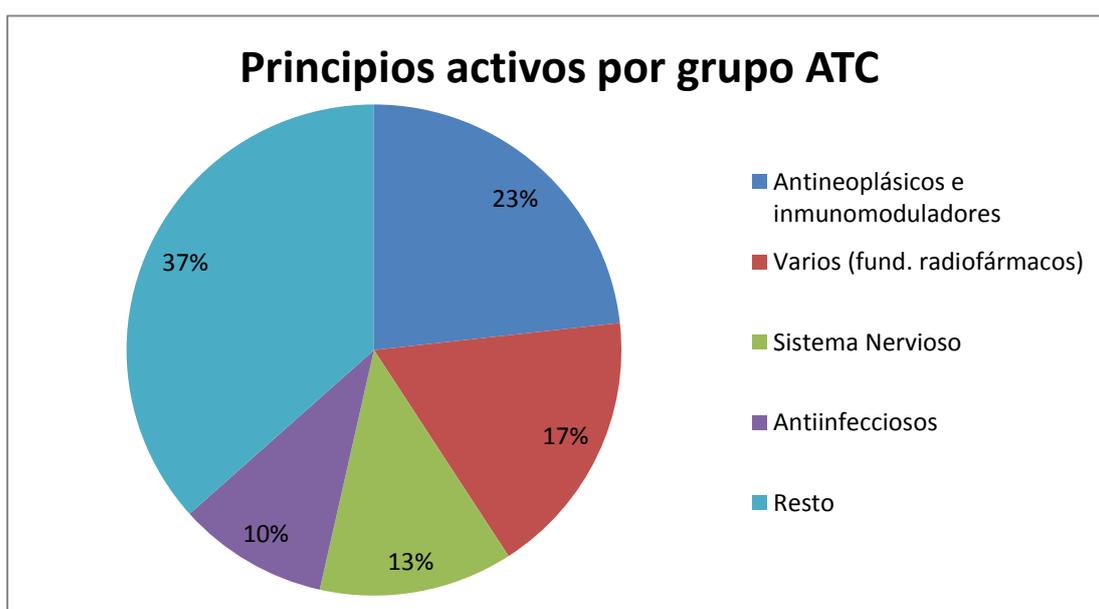
Análisis estadístico: Los datos obtenidos se analizaron mediante el programa informático Excel, a través del cual se elaboraron tablas de datos y gráficos para el cálculo de porcentajes.

4. Resultados

4.1. NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS (2010-2014)

Entre los años 2010-2014 se han comercializado 142 nuevos principios activos (entre estos se han incluido también 8 combinaciones nuevas de principios activos). El año con mayor número de principios activos comercializados fue 2010 con 43, siendo la media de los 5 años de 28 principios activos por año. Según el análisis de estudios previos sobre incorporación de nuevos principios activos, estos 5 años han superado ligeramente la media de aparición en años anteriores (media de 25 principios activos por año). Destacan muy por encima los años 2014 y 2011, con 42 y 37 principios activos respectivamente.

De estos principios activos, organizados según la clasificación ATC, el grupo más numeroso sería el grupo L (Antineoplásicos e inmunomoduladores) con 33 principios activos, lo que supone un 23,2%, seguido por el grupo V (Varios, fundamentalmente radiofármacos diagnósticos) con 25 (17,6%), en tercer lugar los pertenecientes al grupo S (Sistema Nervioso) con 18 principios activos (12,6%), y en cuarto lugar el grupo J (Antiinfecciosos) con 14 principios activos (9,9%).

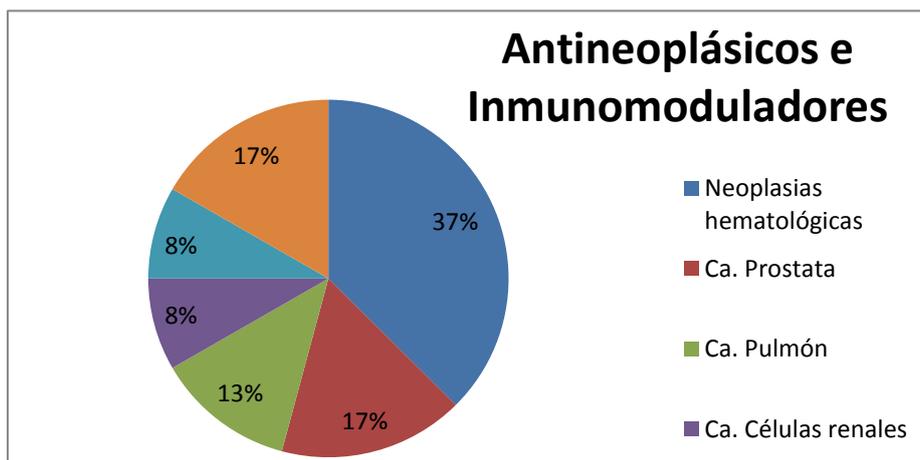


Esta tabla resume todos los principios activos agrupados por la clasificación ATC:

GRUPO TERAPEUTICO	2014	2013	2012	2011	2010	TOTAL
A. Tracto alimentario y metabolismo	2	1	4	3	1	11
B. Sangre y órganos hematopoyéticos		1		4	2	7
C. Sistema cardiovascular	3			4	2	9
D. Dermatológicos	1	1	1			3
G. Sistema genitourinario y hormonas sexuales						
- Hormonas sexuales			1	1	2	7
- Urológicos	2				1	
H. Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales						0
J. Antiinfecciosos						
- Antibacterianos	1		1			14
- Antivirales	4	2	1	1		
- Vacunas			3		1	
L. Antineoplásicos e inmunomoduladores						
- Antineoplásicos	10		3	6	1	33
- Inmunoestimulantes	1			1	1	
- Inmunosupresores	3	1	1	3	1	
- Terapia endocrina					1	
M. Sistema musculoesquelético			1	3		4
N. Sistema nervioso						
- Analgésicos				2		18
- Anestésicos		1	1	1	1	
- Antiepilépticos	1			2	1	
- Psicolépticos	1	1		1		
- Psicoanalépticos	1	1				
- Otros	2	1				
P. Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes			1			1
R. Sistema Respiratorio	3	1	1	2	2	9
S. Órganos de los sentidos						
- Oftalmológicos	3		2			5
V. Varios						
- Radiofármacos para diagnóstico	3		5	2	1	21
- Radiofármacos terapéuticos	1		2		1	
- Agentes diagnósticos		2		1		
- Todos los demás preparados terapéuticos					3	
TOTAL	42	13	28	37	22	142

En todos los grupos se desarrolló al menos un principio activo, exceptuando únicamente el grupo H (Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales) en el cuál no se comercializó ninguno en estos 5 años.

El grupo más numeroso como hemos visto es el grupo L (Antineoplásicos e inmunomoduladores). Dentro de este grupo, una gran parte de los principios activos comercializados van dirigidos al tratamiento de neoplasias hematológicas (linfomas, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, etc.) Así mismo, dentro de este grupo también destacan los principios activos relacionados con el tratamiento del cáncer de próstata, seguidos de los destinados al tratamiento del cáncer de pulmón.



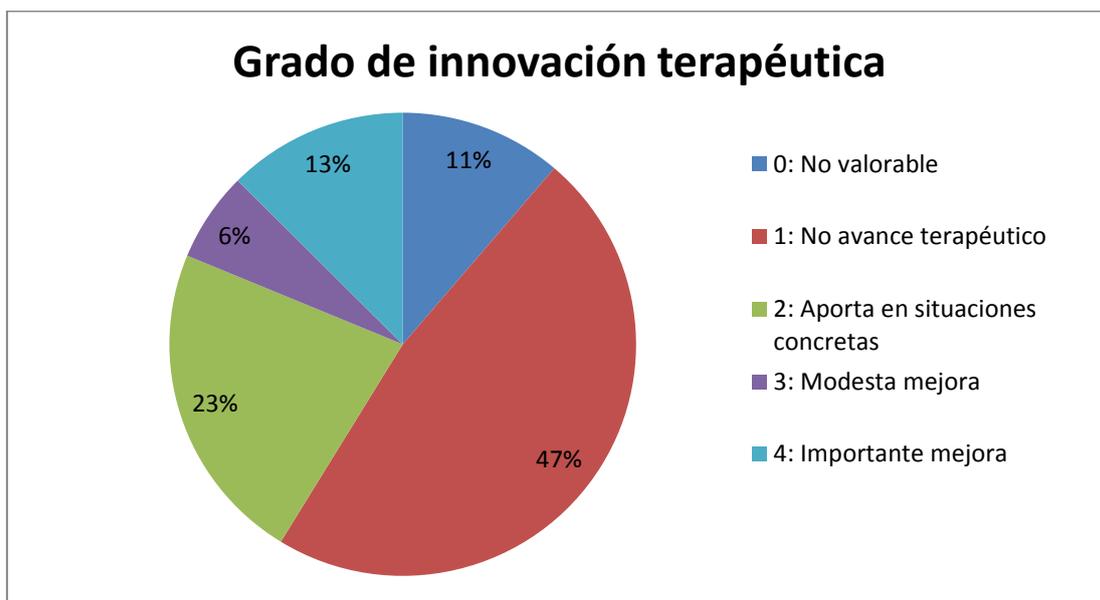
Sin tener en cuenta los tratamientos antineoplásicos e inmunosupresores, organizados por indicaciones terapéuticas, se encuentran en primer lugar los principios activos destinados al tratamiento de EPOC, siendo 6 nuevos principios activos los que han sido comercializados para el tratamiento de esta patología. La segunda patología más frecuente es la diabetes mellitus, para la cual se han comercializado 5 principios activos; seguidamente con 4 principios activos cada uno encontramos el tratamiento del VIH, hepatitis C, epilepsia y esclerosis múltiple, así como principios activos dedicados a la anestesia.

Fuera de los principios activos destinados al tratamiento de patologías o sus síntomas, el grupo más numeroso son los radiofármacos diagnósticos, de los cuales han aparecido 15 nuevos principios activos.

A. FÁRMACOS ME-TOO

Valorando el grado de innovación terapéutica, se ha obtenido información acerca de 80 de los 142 principios activos comercializados entre 2010-2014.

Estos se clasifican de la siguiente manera:



Como podemos ver, el 47% de los principios activos estudiados no supone un avance terapéutico con respecto a otros previamente autorizados. De los principios activos que suponen una innovación terapéutica, únicamente un 11% supone una importante mejora, y un 23% aporta ventajas solamente en situaciones concretas.

Con respecto a los principios activos que no suponen un avance terapéutico, la mayoría lo componen los pertenecientes al grupo Sistema respiratorio. Todos los principios activos pertenecientes a este grupo que han sido comercializados entre 2010-2014 (9 en total), no han supuesto un avance terapéutico. Igualmente, los principios activos destinados al tratamiento de la diabetes mellitus, 5 de ellos, tampoco han supuesto avances con respecto a los principios activos anteriormente comercializados.

Por el contrario, entre aquellos principios activos que han supuesto una innovación terapéutica, ya sea importante, modesta o en situaciones concretas, 16 de los 33 en total (48,5%), pertenecen al grupo de antineoplásicos. En el grupo de innovaciones terapéuticas también cabe destacar los nuevos anticoagulantes orales, así como los fármacos destinados al tratamiento de la hepatitis B, suponiendo los 4 nuevos principios activos comercializados para esta indicación una importante mejora terapéutica.

B. MEDICAMENTOS HUERFANOS

Entre todos estos principios activos comercializados entre los años 2010-2014, 19 de ellos han sido designados como medicamentos huérfanos, lo que supone un 13,4% de todos los principios activos comercializados en este periodo de tiempo. Esta tabla recoge los principios activos designados y su indicación:

PRINCIPIO ACTIVO	Grupo ATC	INDICACIÓN
Ácido aminolevulínico	Antineoplásicos	Visualizar glioma maligno en neurocirugía
Brentuximab vedotina	Antineoplásicos	Linfoma anaplásico de células grandes
Bromelaina	Dermatológico	Enzima proteolítica: escaras
Decitabina	Antineoplásicos	LMA
Fampridina	Sistema Nervioso	Esclerosis múltiple
Fingolimod	Antineoplásicos	Esclerosis múltiple
Ivacaftor	Respiratorio	Fibrosis quística
Melatonina	Sistema Nervioso	Sd. Hipernictemeral, Lesión cerebral isquémica e hipóxica neonatal
Mifamurtida	Antineoplásicos	Osteosarcoma
Ofatumumab	Antineoplásicos	LLC
Pirfenidona	Antineoplásicos	Fibrosis pulmonar idiopática
Plerixafor	Antineoplásicos	Trasplante células hematopoyéticas
Pomalidomida	Antineoplásicos	Mieloma múltiple
Tafamidis	Sistema Nervioso	Polineuropatía amiloide familiar
Velaglucerasa alfa	Tracto alimentario y metabolismo	Enfermedad de Gaucher

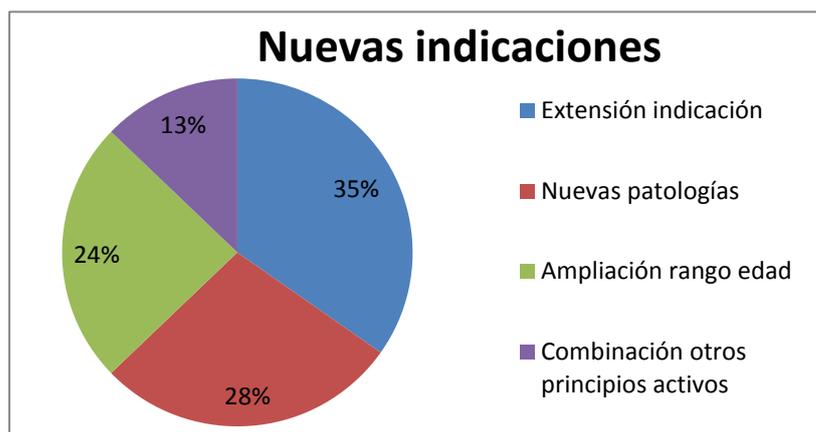
Estos cuatro principios activos fueron designados en un principio como medicamentos huérfanos, pero finalmente fue retirada su denominación. En el caso de los 4 principios activos la retirada ha sido a petición del titular de la autorización de comercialización.

FÁRMACO	GRUPO ATC	INDICACIÓN
Canakinumab	Antineoplásicos	Artritis juvenil idiopática sistémica
Eltrombopag	Sangre y órganos hematopoyéticos	Purpura trombocitopénica inmune
Pixantrona	Antineoplásicos	Linfoma difuso de céls. B grandes
Vandetanib	Antineoplásicos	Cáncer medular tiroides

4.2. NUEVAS INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Una vez que el principio activo ha sido autorizado y pasa a comercializarse, durante la fase IV del ensayo clínico, pueden aparecer nuevas indicaciones a las anteriores autorizadas para ese principio activo. Durante los años 2010-2014 se han autorizado 165 nuevas indicaciones en principios activos ya existentes. Los principales motivos son:

- Nueva indicación del principio activo en otras patologías: 46
- Extensión/ampliación de la indicación inicial (ej. modificaciones en la indicación, cambio de dosis, eliminación de restricciones, tratamiento en monoterapia, etc.): 57
- Ampliación del rango de edad en el cual estaba indicado el fármaco: 40
- Combinación del principio activo junto con otros para el tratamiento de una misma patología: 21



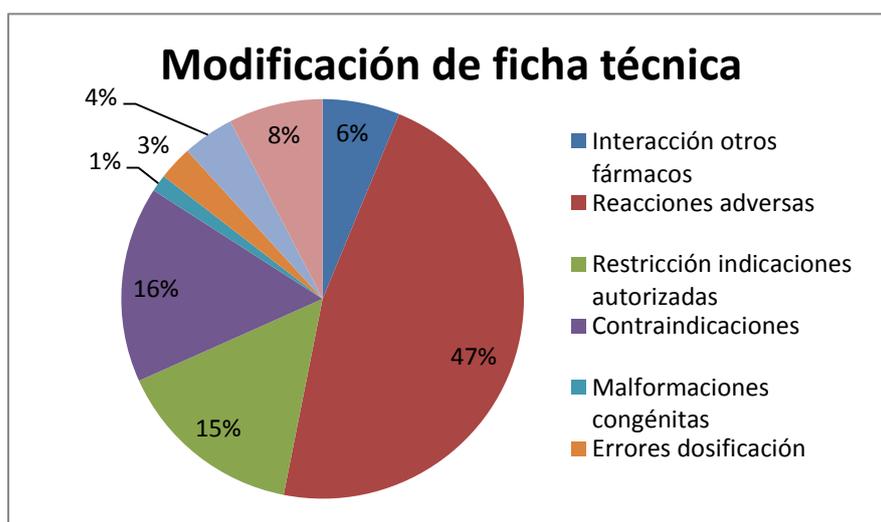
Además existe un caso, en el cual el principio activo, Acetato de ulipristal, pasa de ser considerado “medicamento sujeto a prescripción médica” a ser “medicamento NO sujeto a prescripción médica”.

Al igual que ocurre con los nuevos principios activos, dentro de las nuevas indicaciones el grupo mayoritario se corresponde con fármacos destinados al tratamiento de procesos oncológicos. Se trata de nuevas indicaciones en cuanto a combinación de distintos principios activos o modificaciones en cuanto a la indicación inicial. Así mismo, un gran número de nuevas indicaciones se corresponden a tratamientos antidiabéticos y antirretrovirales, los cuales se autorizan para combinarlos con otros principios activos.

4.3. MODIFICACIONES DE FICHA TÉCNICA

Con el paso del tiempo y su utilización en condiciones reales, pueden aparecer reacciones adversas no descritas previamente u otras situaciones que conllevan a modificar la ficha técnica del principio activo. En los últimos 5 años, la AEMPS ha efectuado 142 modificaciones de ficha técnica. Los principales motivos han sido:

- Interacciones con otros fármacos: 9
- Aparición de reacciones adversas y complicaciones relacionadas con el principio activo (ej. aumento del riesgo cardiovascular, aumento del riesgo de fracturas, fotosensibilidad, leucoencefalopatía multifocal progresiva, efectos extrapiramidales, etc.): 68
- Malformaciones congénitas: 2
- Contraindicación en determinado grupo de pacientes o patologías (ej. insuficiencia renal, inmunosupresión, pacientes pediátricos, etc.): 23
- Restricción en las indicaciones autorizadas, o recomendaciones dentro de indicación: 22
- Errores producidos por la dosificación: 4
- Necesidad de disminución de dosis: 6
- Otros (ej. realización de pruebas previas a su uso, etc.): 11



Como podemos observar, casi la mitad de las causas de modificación de la ficha técnica se corresponden a motivos relacionados con la aparición de reacciones adversas nuevas o previamente descritas pero de importante gravedad como para establecer una alerta.

4.4. PRINCIPIOS ACTIVOS RETIRADOS (2010-2014)

Entre 2010-2014 se suspendió la comercialización y posteriormente se retiraron del mercado 8 principios activos, debido fundamentalmente a que presentaban un perfil de riesgo/beneficio desfavorable, puesto que no eran eficaces o los daños que causaban eran superiores a sus beneficios, tanto por alteraciones graves como por alteraciones con posible resultado mortal.

En este mismo periodo de tiempo, se produjo la retirada de 1 principio activo (Desmopresina-Minurin) por parte de la propia compañía farmacológica. Así mismo se suspendió la comercialización parcial de 5 principios activos por tipo de presentación, todos ellos por aparición de alteraciones graves; y se retiró también la presentación de 1 principio activo por cambio en la posología. Esta tabla recoge los principios activos retirados en estos 5 años, así como los motivos de la retirada:

AÑO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVO
2010	Sibutramina	Suspensión comercialización	Riesgo/beneficio desfavorable. Incremento riesgo cardiovascular.
	Dextropropoxifeno	Suspensión comercialización	Riesgo/beneficio desfavorable. Riesgo de sobredosis mortal y falta de medidas para minimizarlo o prevenirlo.
	Rosiglitazona	Suspensión comercialización	Riesgo/beneficio desfavorable. Incremento riesgo cardiovascular.
	Desmopresina (Minurin)	Suspensión comercialización	Suspensión por parte de la compañía farmacéutica.
2011	Sitaxentan	Suspensión comercialización	Daño hepático agudo mortal.
	Buflomedil	Suspensión comercialización	Beneficios no superan riesgos. Riesgo de sobredosis y reacciones neurológicas y cardíacas graves.
	Famciclovir	Retirada presentación 750 mg	Cambio posología en indicaciones para virus zoster. Presentación 750mg no cumple ninguna indicación autorizada.
2013	Ácido nicotínico + Laropiprant	Suspensión comercialización	Riesgo/beneficio desfavorable. No aporta ventajas y aumento reacciones adversas.
	Tetrazepam	Suspensión comercialización	Riesgo/beneficio desfavorable. Reacciones cutáneas graves
	Diacereina	Suspensión comercialización	Riesgo/beneficio desfavorable. Diarrea severa y hepatotoxicidad.
	Ketoconazol	Suspensión comercialización administración sistémica	Riesgo/beneficio desfavorable. Alteraciones hepáticas graves
	Ritodrina	Suspensión comercialización presentación oral	Los beneficios de ritodrina oral no superan los riesgos en las indicaciones obstétricas. Reacciones cardiovasculares graves en madre o feto/recién nacido.

Continúa tabla

AÑO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVO
2013	Numeta G13% E	Retirado del mercado	Hipermagnesemia
	Hidrosietil-almidón solución de presentación 500 ml	Retirado del mercado	Riesgo insuficiencia renal

(Durante los años 2012 y 2014 no se produjo la retirada de ningún principio activo).

Entre estos principios activos suspendidos, existe el caso de un principio activo que ha vuelto a ser autorizado tras su suspensión. Se trata de la diacereína ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾, un fármaco destinado al tratamiento sintomático en la artrosis. La suspensión de la comercialización se llevó a cabo debido al gran número de casos de diarrea grave y hepatotoxicidad, lo que llevó a la revisión del fármaco y su posterior suspensión puesto que su eficacia es limitada en el tratamiento sintomático de la artrosis de cadera y rodilla. Estableciéndose que su balance riesgo/beneficio era desfavorable. La empresa farmacéutica ejerció su derecho de reexaminación y aportó nueva información sobre el fármaco, proponiendo nuevas medidas de prevención y minimización de riesgos. Se llevó a cabo una reevaluación, determinando un balance riesgo/beneficio favorable mientras se establezcan unas determinadas restricciones y condiciones de uso.

El balance de entradas y salidas de principios activos en estos 5 años resulta muy positivo en cuanto a las entradas: 142 principios activos nuevos comercializados, frente a sólo 8 principios activos retirados. Además comprobamos que en 2 años no se produjo la retirada de ningún principio activo, al contrario de lo que ocurre con los nuevos principios activos, de los cuales todos los años se han producido entradas en el mercado.

5. Discusión

De los aproximadamente 1900 principios activos existentes en España ⁽¹⁰⁾, los 142 nuevos principios activos comercializados entre 2010-2014 suponen aproximadamente un 7,5% del total. Por el contrario, el número de principios activos que han sido retirados totalmente del mercado apenas suponen un 0,4% del total de principios activos. Con ello vemos que el desarrollo de nuevos principios activos sigue una tendencia estable hacia el crecimiento.

Al analizar los nuevos principios activos comercializados, se pone de manifiesto que el porcentaje de principios activos que suponen una innovación terapéutica es muy reducido (solamente el 13% ha supuesto una importante mejora terapéutica). Entre estos principios activos innovadores encontramos los denominados medicamentos huérfanos. Estos fármacos están destinados al tratamiento de patologías las cuales, en la mayoría de los casos apenas disponen de tratamientos efectivos. El aprobar un medicamento huérfano supone una serie de incentivos para la industria farmacéutica, ya que se dispone de la exclusividad de la patente durante 10 años; y también se aplican exenciones y reducciones de tasas ⁽¹¹⁾. Por ello para que un principio activo sea designado como medicamento huérfano debe suponer una ventaja significativa con respecto a los tratamientos existentes. Según el artículo 3 de la Regulación 141/2000 ⁽¹²⁾, se autorizará un medicamento huérfano “si el Patrocinador puede establecer que no existe un método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la condición en cuestión que haya sido autorizado en la Unión Europea o, si tal método existe, que el nuevo medicamento supondrá un beneficio significativo para aquellos afectados por tal condición”.

Ocurre al contrario en patologías más prevalentes o patologías crónicas que afectan a un mayor volumen de pacientes, como por ejemplo EPOC o diabetes mellitus. Para estas patologías existe una cierta sobresaturación de alternativas terapéuticas. Debido al mayor coste que suelen suponer estas nuevas terapias y a la eficacia limitada en comparación con las alternativas existentes, se debe analizar, si estos nuevos principios activos suponen una mejora terapéutica, y resultan coste-efectivos, o son meramente una estrategia

comercial. El grado de innovación de los nuevos principios activos queda recogido, como hemos vistos, en los informes de posicionamiento terapéutico elaborados por las instituciones reguladoras, o grupos de trabajo que colaboran para evaluar estos nuevos principios activos.

Según recoge un análisis anterior de las situación de los nuevos principios activos ⁽¹³⁾, en la actualidad se está produciendo el efecto de los llamados fármacos “me-too”. A la hora de autorizar un principio activo se tiene en cuenta su efectividad y su perfil de seguridad. En las fases del ensayo clínico realizadas hasta su aprobación, el fármaco se compara con placebo o en ocasiones con otros fármacos ya disponibles, pero para su autorización únicamente debe demostrarse una no-inferioridad con respecto al placebo o fármaco comparado; por ello encontramos múltiples principios activos que únicamente suponen una nula o muy pequeña mejora terapéutica, como hemos dicho, se trata de los llamados medicamentos “me-too”.

Por ejemplo, según el informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS ⁽¹⁴⁾, el “Indacaterol/bromuro de glicopirronio, es una nueva combinación a dosis fija de un LABA (indacaterol maleato) y un LAMA (bromuro de glicopirronio) administrado en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con EPOC. No puede concluirse que existan diferencias de gran relevancia clínica en cuanto a eficacia y seguridad con respecto a otros broncodilatadores de acción larga en monoterapia o frente a la combinación de un broncodilatador con un corticoide inhalado (salmeterol/fluticasona), y no hay estudios comparativos frente a otros LABA y LAMA administrados de forma concomitante”.

El caso contrario ocurre con la terapia antirretroviral en la hepatitis C. En los últimos años han aparecido nuevas terapias más seguras y efectivas, como alternativa al tratamiento habitual basado en interferón. Por ejemplo, “Sofosbuvir presenta valor terapéutico añadido en comparación con los estándares actuales de tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en determinados escenarios clínicos y para las distintas pautas de tratamiento estudiadas. Sofosbuvir presenta tasas elevadas de RVS, un buen

perfil de seguridad, menor duración de tratamiento y la posibilidad de ser usado sin PEG en determinados grupos de pacientes”.^{(15) (16)}

En cuanto a las nuevas indicaciones autorizadas ocurre un escenario similar. Un 28% se deben a la indicación del principio activo en otras patologías diferentes a su indicación inicial. Con ello se contribuye a que como hemos visto, ciertas patologías dispongan de gran número de alternativas terapéuticas, de las cuales igualmente debe valorarse su grado de innovación, seguridad y eficacia.

Como hemos visto, en estos 5 años se han producido un gran número de modificaciones de ficha técnica. Este desarrollo farmacéutico supone la necesidad de que se desarrollen sistemas de farmacovigilancia eficaces, para valorar si los nuevos principios activos suponen una alternativa segura a los fármacos tradicionales. Resulta fundamental que se desarrollen estudios a largo plazo, que permitan la detección de posibles reacciones adversas que surgen cuando los fármacos son expuestos a situaciones reales de consumo. Como hemos visto el número de principios activos retirados resulta muy inferior a las incorporaciones, y al igual que las modificaciones de ficha técnica, se trata de principios activos con una presencia en el mercado no muy larga. Con esto observamos, que los fármacos considerados “tradicionales”, los cuales llevan utilizándose durante mucho tiempo, presentan un mejor perfil de seguridad, ya que de ellos se dispone de mayor información sobre su utilización, la aparición de reacciones adversas ya detectadas, etc. Por ello, es necesario que se elaboren un mayor número de estudios, y que estos también puedan desarrollarse a largo plazo, incluso previamente a la autorización de las novedades terapéuticas, que permitan determinar si pueden suponer una alternativa más segura y eficaz a los fármacos previamente disponibles.^{(17) (18)}

En mi opinión considero que resulta fundamental que la industria farmacéutica desarrolle nuevos principios activos, puesto que para el desarrollo de su actividad y para conseguir innovaciones es necesario obtener ingresos. Pero por otra parte opino que este desarrollo debe estar orientado fundamentalmente al cuidado del paciente y el tratamiento eficaz de

enfermedades. Se deben promover ciertas normas que permitan regular esta creciente aparición de nuevos medicamentos que no suponen una novedad a los disponibles. Igualmente se debe promover y favorecer el desarrollo de aquellos principios activos que verdaderamente resulten eficaces y seguros a corto y largo plazo, o que estén destinados a patologías con menos alternativas de tratamiento. Estos objetivos no deben basarse únicamente en aspectos de coste-eficiencia, ya que cuestiones como la mejoría de la calidad de vida también deben tenerse en cuenta. Por ello considero fundamental que se promueva la colaboración entre las instituciones reguladoras y la industria farmacéutica, así como integrar en este proceso también a los pacientes, lo que permita la toma de decisiones en cuanto a la aceptación y disponibilidad de nuevas alternativas de tratamiento.

6. Conclusiones

En un análisis final, podemos observar que el número de nuevos principios activos y nuevas indicaciones, es muy superior al número de principios activos retirados, en estos 5 últimos años. Una tendencia que sigue un patrón igual a años anteriores.

Como observamos, la mayor parte de los nuevos principios activos aprobados poseen una eficacia similar a los ya existentes, sin suponer una ventaja sustancial en cuanto a innovación terapéutica se refiere. Por otra parte, sí aparece un reducido grupo de principios activos que suponen una mejora e incluso una innovación para el tratamiento de enfermedades. Igualmente se han desarrollado un número reducido, en comparación con el total de principios activos, de medicamentos huérfanos.

Para finalizar, hemos comprobado que al igual que con los nuevos principios activos, se desarrolla una importante labor innovadora respecto a los principios activos ya existentes en el mercado, puesto que como vemos aparece un gran número de nuevas indicaciones. De igual manera, destaca la actividad de los sistemas de farmacovigilancia, como se pone de manifiesto por el número importante de modificaciones de ficha técnica que ha aparecido en este periodo de tiempo, así como por la retirada de principios activos que han resultado tener un balance riesgo/beneficio desfavorable o que han ocasionado reacciones adversas de gravedad.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado. Núm. 178, de 27 julio [RCL 2006, 1483]).
2. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 5th ed.: Elsevier Masson; 2008.
3. AEMPS. Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014.
4. Farmaindustria. Sitio web de Farmaindustria España. [Online].; 2015 [visitada 10 abril 2015] Disponible en: <http://www.farmaindustria.es>.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Panorama actual del Medicamento. Panorama Actual Med. 2010 septiembre; 34(336): p. 581-704.
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Punto Farmacológico. 2015 Febrero;(93).
7. Farmaindustria. Análisis de la evolución del gasto farmacéutico público en España. 2015 Abril. (Datos de Febrero de 2015).
8. Agencia Española del Medicamento y Producto sanitario. Sitio web de AEMPS. Nota informativa Ref MUH (FV), 30/2013. Diacereína: la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_30-2013-diacereina.htm.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Sitio web de AEMPS. Nota informativa Ref MUF (FV), 3/2014. Diacereína: restricciones de uso tras la reexaminación de la información. Disponible en :

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.htm
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sitio web de AEMPS. Nota informativa Ref MUH, 9/2012. Finaliza la evaluación sobre la inclusión del pictograma de conducción en el etiquetado de los medicamentos. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2012/NI-MUH_09-2012.htm.
11. Eurordis. Rare diseases Europe. Sitio web de Euroris. What is an orphan drug?. 2007. Disponible en: http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_OD.pdf.

12. Parlamento Europeo. Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. .
13. Baena Díez JM, del Val García JL, Alemany Vilches L, Deixens Martínez B, Amatller Corominasa M, Núñez Casillas DK. Análisis de los nuevos principios activos comercializados en España (1992-2002). Aten Primaria. 2005; 36(7): 378-84.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de indacaterol/bromuro de glicopirronio (Ultibro Breezhaler®). 2015 Febrero.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir (Sovaldi®). 2014 Noviembre.
16. Petta S, Craxi A. Current and future HCV therapy: do we still need other anti-HCV drugs? Liver Int. 2015 Jan; 35.
17. Sacristan J, Dilla T, Pinto JL AF. Evaluación económica de medicamentos: experiencias y vías de avance. Gac Sanit. 2008; 22(4): p. 354-7.
18. Puigventós F, Ventayol P, Cervera M, Gines J, Delgado O. Evaluación de fármacos en el hospital: ¿medicina basada en la evidencia o medicina basada en la eficiencia? El Farmacéutico Hospitales. 2002 Abril;(131).