

## QUÉ PROBABILIDAD DE EFECTOS ADVERSOS GRAVES Y DE SER INNOVADORA TIENE UNA NOVEDAD TERAPÉUTICA.

No es lo mismo novedad que innovación. Innovación en terapéutica es un término que alude a mejora significativa en la utilidad terapéutica con respecto a lo disponible, de modo que puede haber novedades no innovadoras y novedades innovadoras.

En 2005, Motola y col llevaron a cabo un estudio sobre los 151 nuevos agentes terapéuticos autorizados para comercialización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) entre 1995 y 2003, utilizando el algoritmo que se muestra a continuación para calificar el grado de innovación terapéutica. Para ese período, un 32% obtuvo calificación de innovación importante y un 15% de innovación moderada<sup>1</sup>.

### ALGORITMO PARA CALIFICACIÓN DE INNOVACIÓN TERAPÉUTICA DE MOTOLA Y COL.

Los agentes terapéuticos considerados fueron los dirigidos a enfermedades graves, factores de riesgo de enfermedades graves y enfermedades no graves. Cada agente terapéutico se calificó mediante un algoritmo que evaluó: 1) la disponibilidad de tratamientos anteriores, y 2) el grado de efecto terapéutico.

1) Las calificaciones para la disponibilidad de tratamientos anteriores fueron: A = fármacos para enfermedades sin tratamiento estándar reconocido en el momento de su aprobación (entre los que están imiglucerasa, agalsidasa, riluzol); B = fármacos para enfermedades en los algunos subgrupos de pacientes son menos respondedores a los medicamentos comercializados y/o a otras intervenciones médicas (entre los que están infliximab, imatinib), y C = fármacos para enfermedades que responden a los medicamentos ya comercializados u otras intervenciones médicas (entre los que están antihipertensivos, insulina). Los fármacos de la clase C se dividen además en C1 (más eficaz o más seguro que los fármacos existentes), C2 (mera innovación farmacológica, es decir, fármacos con mejor cinética o nuevo mecanismo de acción), y C3 (mera innovación tecnológica, es decir, un nuevo producto químico o producto biotecnológico con función terapéutica similar a los ya existentes).

2) Las puntuaciones de efecto terapéutico fueron: "A" = un mayor beneficio en las variables clínicas (por ejemplo, aumento de la tasa de supervivencia y/o en la calidad de vida) o o variables subrogadas validadas; "B" = un beneficio parcial en la enfermedad (en variables clínicas o subrogadas validadas) o con limitada evidencia de un mayor beneficio (lo que supone resultados inconsistentes); y "C" = beneficio menor o temporal en algunos aspectos de la enfermedad (por ejemplo, sólo un parcial alivio sintomático de una enfermedad grave).

3) Combinando los epígrafes de los dos apartados anteriores, los autores consideraron la innovación de los nuevos agentes terapéuticos así:

Importante: que surge como combinación de A+"A", A+"B"<sup>2</sup>, B+"A"

Moderada: que surge como combinación de: A+"C", B+"B", C1+"A"

Modesta: que surge como combinación de: B+"C", C1+"B", C1+"C"

<sup>1</sup> Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. Br J Clin Pharmacol. 2005 Apr;59(4):475-8.

<sup>2</sup> La combinación A+"B" es la única en la que podríamos no estar de acuerdo con los autores en considerarla como innovación importante en algunos casos, pues mejorar los valores de variables subrogadas no garantiza inequívocamente que se traducirá en resultados en salud.

Estos autores estudiaron posteriormente con el mismo algoritmo el listado de productos autorizados desde enero de 1995 a julio de 2004, calificando de innovación importante sólo a 49 de 179, es decir un 28% del total, que se distribuyeron en un 25% (15 de 60) para los biotecnológicos y un 29% (34 de 116) para los no biotecnológicos<sup>3</sup>. Y, no obstante, una lectura analítica por nuestra parte nos revela que el listado podría sobreestimar el número de innovaciones importantes, pues por ejemplo contiene: rivastigmina (el único de manejo en atención primaria de todo el listado), toxina botulínica tipo B y drotrecogin alfa.

En 2013 el mismo equipo investigador publicó un estudio de cohortes retrospectivo sobre los 279 fármacos autorizados para comercialización por la EMA entre 1999 y 2012, de los que 59 fueron calificados como innovación importante, es decir el 21% del total, 63 (23%) como moderada innovación, 34 (12%) como innovación modesta y 123 (44%) como no innovación o *me too*.

A continuación estudiaron los que después de la autorización tuvieron una o más advertencias de seguridad por efectos adversos graves, encontrando 53 de los 279, es decir un 19% del total. Analizadas las advertencias por efectos graves en cada nivel de innovación, hubo un 25% (15 de 59) entre los de innovación importante, un 21% (13 de los 63) entre los de innovación moderada, un 24% (8 de 34) entre los de innovación modesta y un 14% (17 de 122) entre los de no innovación. Conociendo también el tiempo transcurrido entre las autorizaciones y las advertencias, además de su incidencia, los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de innovación en cuanto a las advertencias por efectos adversos graves.

También hubo un 2% (5 de los 279) retirados del mercado<sup>4</sup>.

En 2014, Lexchin ha publicado un estudio retrospectivo sobre los 22 (de 528) nuevos medicamentos comercializados en Canadá entre 1990 y 2009 que han sido retirados por motivos de seguridad (salvo uno que se retiró por falta de eficacia). Esto representa una probabilidad media del 4,2% en 20 años, que se mantuvo estable cuando esta probabilidad la analizó en los 4 quinquenios. El autor informa asimismo que en Europa el porcentaje asciende al 5,5% (16 de 289)<sup>5</sup>.

#### **DISCUSIÓN Y COROLARIO:**

Al analizar la frase *“que no se impida el acceso de los medicamentos innovadores para que se beneficien los pacientes”*, ahora sabemos que es una verdad a medias. Y para que la verdad sea completa, si los grupos y organizaciones desean no ocultarla, deben añadir siempre en el mensaje: 1) que la innovación importante se sitúa sólo en uno de cada cuatro fármacos autorizados; 2) que uno de cada cuatro fármacos en todos los niveles de innovación viene recibiendo una o más advertencias por efectos adversos graves; y 3) que un 4,2% de los fármacos autorizados en Canadá se retira por motivos de seguridad y un 5,5% en Europa.

---

<sup>3</sup> Motola D, De Ponti F, Poluzzi E, Martini N, Rossi P, Silvani MC, Vaccheri A, Montanaro N. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs?. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Nov;62(5):610-6.

<sup>4</sup> Mol PG, Arnardottir AH, Motola D, Vrijlandt PJ, Duijnhoven RG, Haaijer-Ruskamp FM, de Graeff PA, Denig P, Straus SM. Post-approval safety issues with innovative drugs: a European cohort study. *Drug Saf.* 2013 Nov;36(11):1105-15.

<sup>5</sup> Joel Lexchin. How safe are new drugs? Market withdrawal of drugs approved in Canada between 1990 and 2009. *Open Medicine* 2014 Jan 28;8(1)e14-e19