

Ingrés d'Acadèmics numeraris (Resum del discurs d'ingrés)

MEDICAMENTS, MEDICINA I SOCIETAT

Francesc Jané i Carrencà
Acadèmic numerari.

Medicaments, Medicina i Societat constitueixen tres elements indissociables, especialment en un sistema públic de salut. Les seves interrelacions són complexes i sovint difícils pels interessos de tota mena que hi estan involucrats.

MEDICAMENTS

La innovació i els seus problemes.

No hi ha dubte de la necessitat de disposar de nous medicaments pel tractament de malalties que encara no en tenen o per les quals el tractament no és prou satisfactori en termes d'eficàcia i/o seguretat i/o cost.

Però és una constatació que el flux de nous medicaments que suposin una veritable innovació s'ha alentit per convertir-se en un degoteig. És un procés difícil en termes de temps, diners i fins i tot, en ocasions, d'una certa sort. L'ideal seria que es poguessin obtenir medicaments molt innovadors i, si fos possible, a un cost baix. Però les millores en la terapèutica medicamentosa sovint hauran de ser acumulatives i marginals. Naturalment, que el progrés es faci a petits passos no vol dir que el seu efecte acumulatiu no pugui ser en alguns casos significatiu o molt significatiu, com així ha estat, per exemple, en certs tipus de neoplàsies i en el tractament de la SIDA. El problema que planteja aquesta forma de progrés rau en poder avaluar adequadament quina millora real presenta cada petit pas per si mateix, un problema que preocupa a les Autoritats reguladores, als proveïdors dels serveis de salut, als comitès de farmàcia i terapèutica i als comitès d'ètica d'investigació clínica

¿Com es podria millorar i fer més eficient i equitativa la innovació medicamentosa?

L'obtenció de nous medicaments amb un valor terapèutic significatiu és un procés llarg, oneros i amb unes possibilitats d'èxit molt reduïdes. El model actual pot continuar essent viable, o serà insostenible en el futur? En tot cas, és possible millorar-lo? I si és així en quins aspectes?

a) La cooperació entre el metge (la medicina) i la indústria farmacèutica és important i necessària en totes les etapes de desenvolupament clínic d'un nou medicament i en la seva utilització en clínica. De fet, el sistema nacional de salut, la medicina acadèmica i la indústria farmacèutica tenen en aquest sentit una relació que no sembla disposar d'alternatives. Aquesta relació, no obstant, no està exempta de problemes, a vegades greus, atesos els interessos en

loc. El més important és la transparència d'aquestes relacions i la regulació pública dels conflictes d'interessos.

b) Un dels objectius d'aquesta relació hauria d'ésser el d'estimular la "investigació translacional", entesa com aquella que te per objectiu traslladar els descobriments de les ciències bàsiques a la clínica. Ha de constituir un objectiu no solament de la medicina acadèmica, de la recerca bàsica no industrial i la indústria farmacèutica, si no també dels organismes públics que financen la recerca i, per tant, de la societat. Hem de constatar, però, que per ara els èxits de la translació són proporcionalment escassos i, si arriben, el temps transcorregut sol ser molt llarg.

c) El fracàs de molts medicaments quan arriben a l'etapa d'investigació clínica obliga a que la investigació preclínica sigui, a diferència del cribatge massiu de noves entitats químiques de fa uns anys, molt més selectiu, fent ús de la formidable tecnologia disponible.

d) Tot i salvaguardant les exigències ètiques i legals imprescindibles, creiem que seria desitjable escurçar en el que fos possible l'interval entre la investigació pre-clínica i la clínica, i accelerar el "desenvolupament exploratori".

e) Al mateix temps, cal implementar sistemes ràpids prospectius i fiables de farmacovigilància per garantir la seguretat dels medicaments una vegada comercialitzats, y potenciar en general els estudis postcomercialització.

f) És indispensable simplificar i agilitar tota la càrrega administrativa i burocràtica que comporta actualment la investigació clínica. Aquest és un problema creixent que pot estrangular la investigació clínica amb nous medicaments

g) Per tal que la innovació medicamentosa sigui equitativa no es pot oblidar que potser hi ha un biaix en favor de la investigació de medicaments per les malalties més cròniques i debilitants davant les més agudes i letals, i que s'han de tenir en compte els medicaments orfes i les malalties rares i aquelles, tan extenses, que afecten primordialment els països no desenvolupats.

MEDICINA

Els medicaments i la medicina (i per tant els metges) són elements interdependents. Però, quin ús se'n fa dels medicaments? Se'n fa sempre un ús racional?

Per fer una prescripció medicamentosa racional l'algoritme de prescripció seria; a) Diagnòstic de certesa o, si més no, probable,

fisiopatologia i història natural de la malaltia i si cal tractament o no. b) Si no cal un tractament és d'una gran importància donar una explicació al malalt sobre la seva malaltia i els seus símptomes, i sobre la no necessitat de tractament. c) Si el tractament apropiat és el farmacològic, s'ha de conèixer el medicament: dosi, via d'administració, pauta, cost, i en particular quins beneficis se'n poden aconseguir a curt i a llarg termini, i quins perjudicis es poden produir, comparant-ho amb els que es podrien presentar si no es pren el medicament. d) S'ha de tenir en compte la compatibilitat entre medicament i pacient pel que fa als eventuais efectes indesitjables, i quina compatibilitat hi ha entre els diferents fàrmacs que pren el pacient. e) S'ha de fer un seguiment apropiat de l'efecte del medicament, i, especialment, informar al pacient dels objectius a curt i a llarg termini, i els beneficis i riscos que comporta. f) Com ha de prendre la medicació prescrita i, g) Què cal fer en el cas que es produeixin alguns efectes indesitjables freqüents.

Els medicaments, però, són prescrits en moltes ocasions de forma empírica. En alguns casos, una gran majoria dels malalts en els quals estan indicats responen a la medicació i la toleren bé. Però en altres tenen efectes variables, per una mateixa indicació, en diferents malalts aparentment molt semblants.

Són molts els factors que poden determinar les variacions interindividuals en la resposta als medicaments. En aquests últims anys, però, hi ha hagut un gran interès en estudiar la influència que poden tenir en les variacions en els factors genètics en aquestes diferències: el que coneixem com "farmacogenètica". Aquesta es basa en el supòsit de que és pot predir la resposta de diferents individus als medicaments si es coneix la seva configuració genètica. Això ha contribuït a la proposta d'una "teràpèutica personalitzada", per bé que el tractament d'un malalt, per definició, ha de ser sempre personalitzat.

Per altra banda, l'aplicació de la farmacogenètica a la clínica és encara limitada perquè es pugui considerar una pràctica corrent i en aquest sentit s'han de tenir molt en compte els principis bàsics de la farmacogenètica:

a) La resposta als medicaments és generalment el resultat d'una combinació de la influència de gens primaris + gens secundaris + factors ambientals,

b) Les variacions de les respostes als fàrmacs d'origen genètic més ben conegudes són les de caràcter monogènic, que divideix la població en 2 (ó 3) grups en funció de la presència o absència (activitat o inactivitat) d'aquest caràcter. El principal marcador genètic és el polimorfisme d'un sol nucleòtid.

L'eficàcia dels medicaments: el benefici

El principal mètode per demostrar l'eficàcia clínica d'un medicament, i per tant els seus efectes beneficiosos, és l'assaig clínic en front d'un comparador, amb assignació aleatòria dels subjectes participants i amb una tècnica d'emascarament. Si no hi ha cap tractament actiu el comparador pot ser un placebo. Tres comentaris:

a) L'objectiu d'un assaig clínic hauria d'ésser, sempre que fos possible, que el tractament experimental sigui millor que el tractament ja existent pel que fa als resultats clínics esperats. El registre i autorització de nous medicaments exigeix que un medicament sigui eficaç i segur, però no necessàriament millor que els ja disponibles. Els assaigs de no inferioritat solen ser més curts i econòmics, però, a més d'altres biaixos, no suposen en molts casos cap contribució en l'avenç de la terapèutica.

b) Per demostrar eficàcia, els assaigs clínics han de tenir uns criteris principals de valoració ben definits i les variables avaluades han d'ésser clínicament rellevants, com morbiditat i mortalitat. Aquestes variables sempre han de ser preferibles a les variables dites subrogades o criteris indirectes d'avaluació. Els límits entre salut i malaltia poden ser difusos quan s'utilitzen els valors d'aquestes variables. Petites variacions d'aquestes xifres poden fer que moltes persones entrin en la categoria de malalts o, com s'ha dit, a una categoria de dubtosa acceptació com "pre-malalts", i siguin tractades amb medicaments amb una evidència clínica insuficient.

c) Una de les característiques de la recerca de qualitat és la reproductibilitat: si un altre investigador aplica els mateixos principis obtindrà idèntics resultats. Però, malauradament, per la pròpia naturalesa de la recerca clínica amb medicaments això és molt difícil, per les variables de tota mena i les limitacions de l'experimentació en la persona malalta. Això pot donar lloc a un problema important que és el dels "falsos positius".

La seguretat dels medicaments: el risc

Les reaccions adverses greus als medicaments són un problema sanitari de gran importància tant pel que fa a la morbiditat com a la mortalitat.

La majoria de reaccions adverses greus als medicaments es poden dividir, simplificant-ho, en dos grups. Les que són previsibles i que estan relacionades amb les propis efectes farmacològics dels fàrmacs respectius, i que per tant en podríem dir "efectes col·laterals" (p. ex. hemorràgies per anticoagulants), i aquelles en les quals és difícil predir la reacció en base als efectes coneguts dels fàrmacs, p. ex. les reaccions al·lèrgiques i idiosincràtiques (farmacogenètiques).

Les primeres, amb molt les més freqüents, són clarament o possiblement evitables i, malgrat això, poden suposar una despesa sanitària molt considerable.

El problema, però, és més difícil quan es tracta d'identificar, quantificar, i sobre tot prevenir les reaccions adverses no relacionades amb els efectes coneguts dels fàrmacs. És possible actualment conèixer i prevenir les conseqüències d'aquestes reaccions en els subjectes exposats? I, particularment, si és així disposem de la tecnologia necessària per fer-ho de manera rutinària en clínica?

La resposta a la primera pregunta és que en alguns casos això ja és possible mitjançant la utilització de biomarcadors.

En relació a la segona, aquesta tecnologia seria cost-efectiva aplicar-la de forma general per detectar els possibles casos? els problemes que evitaria justificarien la seva implementació? ¿suposaria una càrrega assistencial assumible? ¿podria fer molt més complexa la prescripció? La possibilitat de que la farmacogenòmica permeti en el futur una terapèutica farmacològica més eficaç i sobre tot més segura i d'aplicació general està en l'horitzó, però no es pot dir, com ja hem avançat, que en aquest moment sigui ja una realitat establerta.

El metge prescriptor, la clau de l'arc

En el centre de tota prescripció terapèutica racional, i de qualsevol política sobre medicaments hi ha el metge. Per molts metges, la prescripció d'un medicament és l'acció més significativa que emprendran en l'atenció als seus malalts. Aquesta simple acció, la prescripció, comporta el coneixement del malalt i de la seva malaltia, del medicament apropiat i de les alternatives disponibles. Per altra part, la prescripció de medicaments en un sistema públic de salut, i de fet sempre, ha de considerar el seu cost; aquest és un aspecte que no és, com podria pensar-se, només econòmic, si no també deontològic.

SOCIETAT

En un sistema públic de salut, la societat ha de participar activament en el seu disseny, objectius, prioritats i control. Nombroses enquestes indiquen que una gran majoria de ciutadans estan satisfets amb el model actual d'atenció per a la salut. Però cal mantenir-hi un escrutini constant. En el cas dels medicaments, com a part molt significativa i sensible d'aquest sistema, la societat en el seu conjunt hauria de ser conscient del seu valor i dels problemes que pot generar actualment el seu ús inadequat.

Utilització dels medicaments en el nostre sistema sanitari.

Algunes dades. L'any 2009 les receptes facturades per dispensació en les oficines de farmàcia a càrrec del sistema nacional de salut espanyol va ser de més de 933 milions (gairebé 147 milions a Catalunya) que suposa un increment de un 4.7% en relació al mateix període de l'any anterior, i equival aproximadament a 20 receptes per habitant/any.

El consum hospitalari de medicaments mereix una especial atenció. Constitueix el 30% de les despeses públiques en medicaments i creix a un ritme anual que sobrepassa el 10%. Els medicaments biotecnològics poden tenir un impacte destacat en aquesta evolució. Són encara una part molt petita del total de medicaments prescrits, però el seu preu és molt superior al de les molècules petites. En els hospitals els medicaments biotecnològics poden representar fins un 13% de la seva facturació, i es preveu que el consum augmenti en un 15-20% anual.

La justificació. Davant d'aquestes dades, la pregunta que la societat s'ha de fer és: està justificat aquest gran consum de

medicaments? La resposta podria ser sí, atesos els seus efectes beneficiosos sobre la morbiditat i mortalitat de nombroses malalties per l'envelliment de la població amb malalties cròniques i pluripatologies, i la possibilitat de tractar malalties per les quals fins ara no hi havia tractament.

Hi ha també, però, altres raons que es poden adduir per explicar aquets consum. Algunes estan probablement en relació amb el que representa el medicament per la nostra societat i per la pròpia estructura del sistema sanitari. La freqüentació, visites al metge, és de 8,1/habitant/any, un 40% superior a la mitjana de la Unió Europea i pels usuaris del sistema resulta sovint difícil dissociar la seva atenció mèdica de la prescripció d'un medicament. Pels metges, la prescripció de medicaments pot representar un substitut a una atenció mèdica més personalitzada que pot necessitar més temps del que disposa, o una garantia d'assegurar el tractament més amb més d'un medicament, o simplement satisfer les expectatives de l'usuari. S'ha dit que cada vegada més s'estan tractant problemes de felicitat i no estrictament sanitaris com succeeix, per exemple, en la utilització psicofàrmacs.

Per últim, cal recordar que el medicament es, malgrat les seves especials connotacions, un producte de consum, per la qual cosa és intensament promocionat pels seus productors, que dediquen a aquesta finalitat una ingent quantitat de recursos.

¿Cap a una medicina basada en l'eficiència?

Hi ha moltes veus que diuen que el sistema sanitari públic és difícilment sostenible en les actuals condicions i que cal modificar-lo. El problema és com fer-ho.

Els medicaments són un punt especialment sensible quan es vol intervenir en el sistema, sobre tot pel que fa al seu finançament, amb la introducció per part de l'Administració de mesures com ara els medicaments genèrics, els preus de referència, la prescripció per principi actiu, les unidosis, i propostes sempre debatudes però mai tancades com el co-pagament. Algunes d'aquestes propostes poden legítimament moderar la factura farmacèutica, però ho fan amb moltes dificultats.

Un sistema per intervenir en la racionalitat de les prestacions, és establir la seva efectivitat comparativa. Per ser autoritzats i comercialitzats els medicaments han de demostrar eficàcia, seguretat i qualitat, i aquest procés està raonablement ben establert. Alguns països introdueixen un quart requisit per a l'aprovació: que el reemborsament d'un nou medicament representi un valor monetari i que la seva utilització sigui cost-efectiva comparada amb els tractaments ja existents. És a dir, utilitzen les anàlisis farmacoeconòmiques, i en particular el "cost-utilitat".

Les dades que s'utilitzen per aquesta última anàlisi són menys robustes que per l'autorització del medicament i han de respondre, entre altres, a les següents qüestions: Com de bé funciona la tecnologia en una població no seleccionada? Per quins malalts funciona millor? Quin és el cost? i Com és, comparat amb altres

alternatives? Naturalment, aquestes avaluacions són complexes, han de comparar dades obtingudes de diferents fonts, i la interpretació dels resultats és sovint motiu de polèmica. Alguns països han instaurat organismes independents per assessorar als serveis nacionals de salut sobre el reemborsament de les noves tecnologies, incloent-hi els medicaments.

CONCLUSIONS I PREVISIONS

A) Es probable que la innovació medicamentosa es faci en petits passos, que en alguns casos poden ser acumulatius i terapèuticament significatius. El cost de la terapèutica medicamentosa augmentarà, en particular en el cas dels fàrmacs biotecnològics. La col·laboració entre tots els agents que intervenen en l'obtenció i desenvolupament de nous medicaments serà imprescindible, en especial pel que fa a la investigació translacional, i atenent sempre a la regulació pública dels conflictes d'interessos. S'haurà de millorar l'eficiència en el procés, especialment en l'etapa clínica, i els procediments de registre i autorització, i s'hauran d'implementar sistemes proactius i fiables de farmacovigilància. Un objectiu indispensable serà alleugerar càrrega administrativa que gravita sobre la investigació clínica. S'hauran de seleccionar els camps de progrés en la terapèutica medicamentosa en funció de criteris mèdics i socials.

B) La utilització de medicaments en el sistema sanitari continuarà tenint un element clau: el metge prescriptor. Aquest té el deure mèdic, social i deontològic de realitzar una terapèutica

medicamentosa racional, que implica valorar els seus beneficis, riscos i costos inherents. L'enorme desenvolupament de la farmacogenòmica ha estimulat que es parli, com una novetat, del tractament medicamentós personalitzat, però això no ens ha de fer oblidar que el tractament mèdic ha de ser sempre personalitzat. La farmacogenòmica ja ha proporcionat millores en el tractament d'algunes malalties, i sens dubte ho continuarà fent en el futur, sobre tot pel que fa a evitar les reaccions adverses.. Però cal observar que en el nostre carregat sistema sanitari, la farmacogenòmica i la genòmica en general poden arribar a suplantat la relació metge-malalt, i per tant, una veritable medicina personalitzada.

C) La societat haurà de ser conscient de l'extraordinari valor que per la salut poden tenir els medicaments correctament utilitzats, i de les conseqüències del seu mal ús. Tot i reconeixent aquest valor, però, haurà de recordar que hi ha altres intervencions no medicamentoses igualment importants com l'estil de vida i els hàbits alimentaris i tòxics, i també que, per desgràcia, algunes malalties encara no tenen un tractament medicamentós eficaç, o que els seus riscos poden ser excessius en relació als beneficis. L'ús excessiu i no justificat dels medicaments podrà fer difícil la sostenibilitat del sistema sanitari tal com el tenim actualment. La societat, a través dels seus representants, haurà de fer-se corresponsable d'aquelles mesures que facilitin la racionalitat de les prestacions i de les accions destinades a la millora de la terapèutica medicamentosa.

FRANCESC JANÉ I CARRENCÀ

- Nascut a Granollers el 22-12-1938
 - Llicenciat en Medicina (UB, 1963). Doctor en Medicina (UB, 1972) amb Premi Extraordinari. Especialista en Farmacologia Clínica.
 - Professor Agregat numerari de Farmacologia de la Facultat de Medicina de Múrcia (1973-1976) i de la UAB (1976-1984). Catedràtic de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la UAB (1984-2009). Professor emèrit de la UAB (2009-).
 - Director del Departament de Farmacologia i Terapèutica de la Facultat de Medicina de la Universitat de Múrcia (1973-1976), del Departament de Farmacologia i Terapèutica (1978-1986) i del Departament de Farmacologia i Psiquiatria (1987-1993) de la UAB.
 - Acadèmic Numerari de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (2007).
 - Acadèmic corresponent de les Reials Acadèmies de Medicina i Cirurgia de Múrcia (1974) i Valladolid (1975).
 - Acadèmic corresponent RAMC (1992)
 - Acadèmic electe numerari 17-03-2009
 - Ingress numerari 20-02-2011.
- Resposta: Dr. Xavier Forn i Dalmau

