

Desarrollo de nuevos fármacos

"DESCUBRIMIENTO"

Generalmente por investigación básica, incluyendo estudios de productos naturales, (vegetales, animales o minerales), avances de química orgánica, semisíntesis y/o síntesis química de nuevas moléculas.

Estudios de caracterización físico-química de la nueva molécula

Estudios farmacológicos preclínicos (Farmacodinamia
Farmacocinética)

Estudios toxicológicos preclínicos: toxicidad aguda, subaguda y crónica; mutagenicidad teratogenicidad carcinogenicidad estudios sobre reproducción, otros.

Estudios de farmacología clínica

Mabel Valsecía- Farmacología

Experimentación humana

- FASE I: TOLERANCIA, a veces propiedades farmacodinámicas
- FASE II: perfil farmacológico (a veces propiedades terapéuticas)

La fase II busca la dosis, es la que más flaquea en epidemiología, numerosos fármacos bajaron la dosis, ej: hidrocortizida 100, 50, 25, 12.5, un E.C. demostró que con 6 mg posee efectos antihipertensivos sin E.I.

- FASE III: ECC (valor terapéutico y E.I. más frecuentes)

Mabel Valsecía- Farmacología

DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS

- **Diseño molecular**
- **ETAPA 1:** Farmacología básica experimental (Datos bioquímicos y farmacológicos)
- **ETAPA 2**
 - a. Toxicidad aguda: DL50, DE50, Índice Terapéutico y de seguridad, etc.
 - b. Toxicidad subaguda
 - c. Toxicidad especial: 1.E. teratogénicos, 2.cancerígenos, 3.antifertilidad.
 - d. Toxicidad crónica.

Mabel Valsecía- Farmacología

EXPLOSIÓN FARMACOLÓGICA

1960: 7500 moléculas farmacológicas
1997: 15000 moléculas farmacológicas
+ moléculas no significan mejor terapéutica
Consumo mundial de medicamentos

1995:	US\$ 250.000 millones
1996:	US\$ 280.000 millones
2000:	US\$ 321.800 millones
2001:	US\$ 364.200 millones

Mabel Valsecía- Farmacología

DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS

- **ETAPA 3**
Farmacología Clínica:
FASE 1: Personas normales
FASE 2: Enfermos individuales
FASE 3: Pacientes en grupos
FASE 4: a. Autorización para su comercialización. b.FVG. c.Estudios crónicos

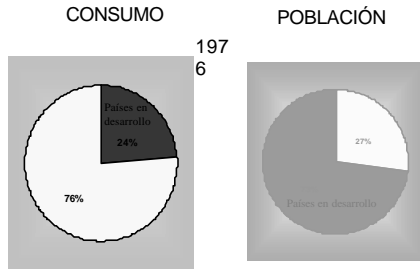
Mabel Valsecía- Farmacología

ASIMETRÍA EN EL CONSUMO

75% de la población mundial consume medicamentos, países no desarrollados solo el 21%, (las clases altas consumen más)
79% de los medicamentos es consumido por el 25% de la población mundial
Asimetría de consumo: 1/3 de la población mundial consume 2/3 de la producción, mientras que los 2/3 de la población apenas consume 1/3

Mabel Valsecía- Farmacología

ASIMETRÍA EN EL CONSUMO



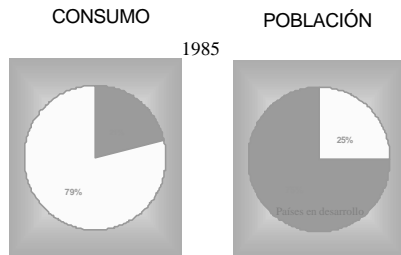
Mabel Valsecchia- Farmacología

ASIMETRÍA EN EL CONSUMO

- Una parte no tiene acceso a los medicamentos esenciales- otra parte sufre patología farmacológica
- Alemania: 15.000 marcas registradas (hay más muertes por medicamentos?)
- En Dinamarca: 2.200 marcas^R (hay más muertes por falta de medicamentos?)

Mabel Valsecchia- Farmacología

ASIMETRÍA EN EL CONSUMO



.. y las clases altas de países no desarrollados

Mabel Valsecchia- Farmacología

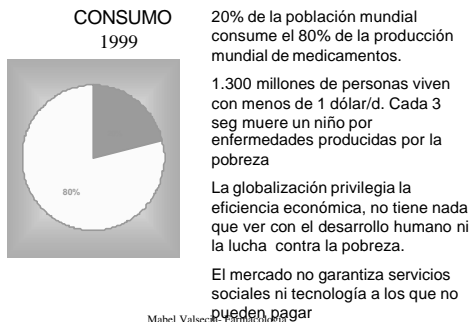
Farmacoepidemiología

- Diseño molecular (inician 10.000 medicamentos)
- Propiedades farmacocómicas
- Perfil farmacodinámico y cinético
- Experimentación humana solo llega 1 (fase 1: tolerancia; fase 2: perfil farmacológico, fase 3: ECC; fase 4: FVG)

Mabel Valsecchia- Farmacología

ASIMETRÍA EN EL CONSUMO

(Bjorkman H. The messages of the 1999 human development report. Globalization with a human face. Amsterdam Human development report office. UNND 1999)



Mabel Valsecchia- Farmacología

Farmacoepidemiología

- La mayoría de los fármacos se comercializan sin estudios comparativos con otros de la misma familia.
- Solo son estudiados contra placebo: por eso no puede decirse *cual es mejor*

Mabel Valsecchia- Farmacología

ECC vs. PRACT. CLÍNICA HABITUAL

	ECC (Eficacia)	PCH (Efectividad)
Nº de pacientes	10 ² -10 ³	10 ⁴ -10 ⁷
Duración	Días/ semanas	Semanas, meses, años
Participantes	Excl. grupos de alto riesgo	Incluye toda la población
Patologías	Bien definida (artritis)	Mal definida (cualquier indicación)
N. de medicam.	1 o limitado	Indeterminado
Dosis	fijas	Variables
Patrones de uso	continua	Intermitente
Seguimiento	riguroso	menos riguroso

Mabel Valsecía- Farmacología

ACCESIBILIDAD AL MEDICAMENTO

- La disponibilidad y accesibilidad son parámetros que permiten medir la calidad y servicios de salud y son marcadores sociales de justicia y equidad

Mabel Valsecía- Farmacología

ECC vs. ASIGNACIÓN NO ALEATORIA

E.C.C.

Estudio experimental
Asignación aleatoria

ASIGNACIÓN NO ALEATORIA (ni controlada)

Estudio observacional

Selección en función de la exposición

Cohorte

Selección en base a patología

Casos

Mabel Valsecía- Farmacología

Nuevo fármaco comercializado

- Es seguro?
Es eficaz?
Es necesario?
- Como va a ser utilizado?
- Que información se dará al médico?

Un número elevado de medicamentos puede inducir confusión en toda la cadena terapéutica y representa un uso inadecuado y gasto innecesario.

Mabel Valsecía- Farmacología

USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

- Prescribir el medicamento apropiado
- Paciente concreto
- Pauta de tratamiento individualizada
- Costo razonable

Pharmacol. Clin. Exp. 1991, 8 supp 1, 41-4 Sjövist F.

Mabel Valsecía- Farmacología

Selección de medicamentos

- La selección de fármacos no es un ejercicio de austeridad sino de "inteligencia" clínica.
- Para razonar correctamente sobre los fármacos hay que partir de problemas clínicos

Laporte y Tognoni, Epidemiología del medicamento, 2 ed. 1993

Mabel Valsecía- Farmacología

Selección de medicamentos

- El prescriptor tiene cada vez menos autonomía para decidir sobre la droga a elegir.
- La relación beneficio/riesgo depende del fármaco, de la manera que se administra, y del paciente

Mabel Valsecía- Farmacología

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

1975-1996 se han introducido 1223 nuevas moléculas en el "G-7 farmacéutico" (EUA; Japón, Reino Unido, RFA, Suiza, Francia e Italia)

10% A (innovaciones terapéuticas y químicas)

21% B (mejoras terapéuticas pero misma familia química)

14% C (nueva familia química, pero no innovación terapéutica)

55% D (ni nueva familia química ni innovación, "me too").

Barral, PE : 22 ans de recherche pharmaceutique dans le monde (1975-96). Système de prix pour les médicaments remboursés et financement de la recherche. Epistula Alass 24-25, 15-17, 1998. Mabel Valsecía- Farmacología

MEDICAMENTOS Y UTOPIA

La modernidad ha convertido a los medicamentos en algo que todo lo puede y resuelve. El usuario quiere que el medicamento sea dulce, pequeño, barato y que de una sola vez lo cure para siempre

Aumento en el gasto sanitario
Irracionalidad en la prescripción
Multiplicación de marcas comerciales
Automedicación creciente y peligrosa
Disminución en la inversión social
Aumento en los márgenes de lucro

ECC BUSQUEDA DE DOSIS

La mifepristona es segura y eficaz para la contracepción de emergencia cuando se administra en dosis única de 600 mg en las 72 h siguientes a un coito no protegido.

Los grupos que recibieron 600mg, 50 mg y 10 mg no difirieron entre sí en las proporciones de embarazos: 7/559 (1,3%), 6/560 (1,1%), y 7/565 (1,2%). 01).

Conclusión: disminuir la dosis en 60 veces no disminuye su eficacia, se producen menos trastornos del ciclo menstrual, y parece preferible una dosis de 10 mg de mifepristona a una de 600 mg

Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation (1999): Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomised trial. Lancet 353, 697-702. Mabel Valsecía- Farmacología

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

Desarrollo nuevo fármaco: U\$S 350 millones (500 mill. si se cuentan los fracasos)

Cada 5.000-10.000 nuevas moléculas sometidas al "screening" inicial, sólo 1 llega al final del proceso.

Gastos: 1/3 para el descubrimiento y 2/3 para el desarrollo (la mayor parte en estudios clínicos).

Tiempo: 1980=10-15 años (1990= 5 años).

Vane, J, O'Grady, J. Clinical pharmacology in the pharmaceutical industry. Br J Clin Pharmacol 32, 155-157, 1991

Gale, EAM; Clark, A. A drug on the market? Lancet 355, 61-63, 2000.

Mabel Valsecía- Farmacología

Felbamato (1): **07/93** aprobado por FDA

4000 individuos expuestos, sólo 900 tomaron >6 meses.

Fuerte campaña de Carter-Wallace, nuevo A.E. sin E.I.

Artículo en Time, titulado "**Un millón de norteamericanos pasan del desespero a la esperanza**"

1º año de comercialización más de 100.000 pacientes

EI: trastornos GI, insomnio, pérdida de peso, mareo, fatiga, ataxia y letargia. 1994 anemia aplásica.

FDA, envió carta a 240.000 médicos, recomendaba retirar el fármaco si ello no iba a perjudicar a los pacientes.

09/94, el Comité Asesor de la FDA votó por 6 a 1 mantener el fármaco en el mercado.

El mismo mes se describen 8 casos de insuficiencia hepática fulminante (2 mortales).

Brodie, MJ; Pellock, JM Taming the brain storms: felbamate updated. Lancet 346, 918-919, 1995

Mabel Valsecía- Farmacología

Felbamato (2):

Algunos dejaron bruscamente, se registraron casos de síndrome de abstinencia con convulsiones, algunos con desenlace mortal.

Muchos pacientes que siguieron tuvieron una notable disminución de la frecuencia de las convulsiones, y mejoría de su calidad de vida.

32 casos de anemia aplásica, 10 fatales, 5 se han recuperado, 9 han mejorado y 9 no se sabe (Incidencia 1 caso por 3600 a 5000 pacientes tratados).

Hepatotoxicidad, 19 casos, 5 fatales (1 por 24.000 a 32.000)

12/94 9 países de la UE (Francia, Bélgica, Países Bajos, Alemania, Italia, España, Portugal y Grecia) y Suecia aprobaron p/epilepsia parcial refractaria.

Brodie, M.J.; Pellock, J.M. Taming the brain storms: felbamate updated. Lancet 346, 918-919, 1995

Mabel Valsecía- Farmacología

DETENCIÓN DEL DESARROLLO

Searle ha detenido el desarrollo de sus dos antiagregantes plaquetario Ib/IIIa, orbofiban y xemilofiban, debido a los resultados desfavorables obtenidos en dos ensayos en fase III, el OPUS-TIMI-16 y el EXCITE.

Las acciones de la compañía disminuyeron

El lanzamiento del xemilofiban sería en el 2000, con un potencial de ventas máximas de U\$S 200 millones y del orbofiban en el 2001 con U\$S 500 millones .

Anónimo. Searle drops orbofiban & xemilofiban. Scrip 2404, 16, 1999.

Mabel Valsecía- Farmacología

Felbamato (3):

¿Qué lecciones se pueden sacar de esta experiencia?

Vender un nuevo fármaco **no** es lo mismo que vender un nuevo jabón; sobre todo si el nuevo fármaco parece tener un mecanismo de acción diferente de los anteriormente disponibles, pudiendo tener un diferente espectro de efectos indeseados.

Una máxima para la correcta comercialización de los nuevos medicamentos sería "**start low and go slow**"

Mabel Valsecía- Farmacología

Novedad vs racionalidad.

¿cuáles son las verdaderas novedades? ¿necesitamos realmente novedades?

Argentina, participa en gran cantidad de ECC novedosos **La otra cara del problema:** ¿Cuántos son los pacientes que por falta de recursos **no** pueden acceder a un tratamiento o a intervenciones cardiovasculares? Una novedad real en el uso de trombolíticos en pacientes con IAM es garantizar un tratamiento precoz con cualquier intervención farmacológica...

La novedad para la industria es para hoy o para mañana, para la **ciencia** las novedades requieren años de verificación de hipótesis..

Tognoni, G . **Novedades, innovaciones y toma de decisiones en medicina. Medicamentos y Salud 2, 19-24, 1998**

Mabel Valsecía- Farmacología

Po,ALW; Zhang,WY: What lessons can be learnt from withdrawal of mibefradil from the market? Lancet 351, 1829-1830, 1998

1 año después de aprobación de registro en EUA y UE.

¿Nuevo ejemplo de precipitación de las autoridades de registro, cuya sobrevivencia depende de las tasas de registro?

Según la industria: esto ilustra lo arriesgado que es el negocio farmacéutico.

La retirada del mibefradil, que iba a constituir 1-3% del volumen de ventas de Roche, ha dado lugar a una disminución de un 2% del precio de sus acciones.

Las interacciones que han conducido a la retirada, eran previsible desde un punto de vista farmacológico, porque se sabía que el mibefradil inhibe el citocromo P450 3A4

Mabel Valsecía- Farmacología

SEGURIDAD

1997-99: retiro del mercado 5 fármacos por toxicidad: FENFLURAMINA, DEXFENFLURAMINA, BROMFENAC, TERFENADINA Y MIBEFRADIL.

Ninguno p/ cuadros graves- Había alternativas disponibles.

BROMFENACO (11 meses) podía inducir elevaciones de enzimas hepáticas y fue recetado a 2,5 millones de personas

FENFLURAMINA Y DEXFENFLURAMINA, prescritas a + 9 millones de personas, incidencia estimada de lesiones valvulares: 35%

TERFENADINA fue retirada del mercado cuando el fabricante dispuso de un producto alternativo (NO cuando se supo de las torsades de pointes (alargamiento del QT).

Wood, A.J.J . The safety of new medicines. The importance of asking the right questions. JAMA 281, 1753-1754, 1999.

Mabel Valsecía- Farmacología

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

Desarrollo nuevo fármaco: U\$S 350 millones (500 mill. si se cuentan los fracasos)

Cada 5.000-10.000 nuevas moléculas sometidas al "screening" inicial, sólo 1 llega al final del proceso.

Gastos: 1/3 para el descubrimiento y 2/3 para el desarrollo (la mayor parte en estudios clínicos).

Tiempo: 1980=10-15 años (1990= 5 años).

Vane,J; O'Grady,J: Clinical pharmacology in the pharmaceutical industry. Br J Clin Pharmacol 32, 155-157, 1991

Gale,EAM; Clark,A. A drug on the market? Lancet 355, 61-63,2000.

Mabel Valsecía- Farmacología

DETENCIÓN DEL DESARROLLO

Searle ha detenido el desarrollo de sus dos antiagregantes plaquetario Ib/IIIa, orbofibán y xemilofibán, debido a los resultados desfavorables obtenidos en dos ensayos en fase III, el OPUS-TIMI-16 y el EXCITE.

Las acciones de la compañía disminuyeron

El lanzamiento del xemilofibán sería en el 2000, con un potencial de ventas máximas de U\$S 200 millones y del orbofibán en el 2001 con U\$S 500 millones .

Anónimo. Searle drops orbofiban & xemilofiban. Scrip 2404, 16,1999.

Mabel Valsecía- Farmacología

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

1975-1996 se han introducido 1223 nuevas moléculas en el "G-7 farmacéutico" (EUA; Japón, Reino Unido, RFA, Suiza, Francia e Italia)

10% A (innovaciones terapéuticas y químicas)

21% B (mejoras terapéuticas pero misma familia química)

14% C (nueva familia química, pero no innovación terapéutica)

55% D (ni nueva familia química ni innovación, "me too").

Barral,PE : 22 ans de recherche pharmaceutique dans le monde (1975-96). Système de prix pour les médicaments remboursés et financement de la recherche. Epistula Alass 24-25, 15-17, 1998.

Mabel Valsecía- Farmacología

INCORPORACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS EN ARGENTINA

- La aprobación, autorización y utilización de nuevos medicamentos en Argentina aumentó en los últimos años.
- **Causas** : Desregulación de la política sanitaria (Plan de convertibilidad 1991, informe Banco Mundial 1993)
- **Mecánica de Incorporación**: Modificación de las leyes de medicamentos, permiten la aprobación si han sido registrados en cualquiera de los siguientes 27 países: EEUU, Alemania, Japón, Canadá, Países Bajos, España, Italia, Brasil, China, Hungría, entre otros...

Consecuencias: Al **no** tener en cuenta Valor terapéutico potencial, novedad terapéutica o eficacia y seguridad, se incrementa el gasto en productos no esenciales, se pierde calidad en el sistema y genera una necesidad de utilización de **listados o formularios terapéuticos con medicamentos esenciales**.

Mabel Valsecía- Farmacología

Po,ALW; Zhang,WY: What lessons can be learnt from withdrawal of mibefradil from the market?

Lancet 351, 1829-1830,1998

1 año después de aprobación de registro en EUA y UE.

¿Nuevo ejemplo de precipitación de las autoridades de registro, cuya sobrevivencia depende de las tasas de registro?

Según la industria: esto ilustra lo arriesgado que es el negocio farmacéutico.

La retirada del mibefradil, que iba a constituir 1-3% del volumen de ventas de Roche, ha dado lugar a una disminución de un 2% del precio de sus acciones.

Las interacciones que han conducido a la retirada, eran previsibles desde un punto de vista farmacológico, porque se sabía que el mibefradil inhibe el citocromo P450 3A4

Mabel Valsecía- Farmacología

"Novedades"

Nuevo vs viejo
Intuición vs reflexión
Inmediatez vs tiempo
Comunicación vs información
Mercado vs cultura

Mabel Valsecía- Farmacología

RESOLUCIÓN 1999 OMS

(Anónimo. WHO resolution - the details. Scrip 2408, 16, 1999)

Un tercio de la población mundial no tiene garantizado el acceso a los medicamentos esenciales.

Se siguen moviendo productos farmacéuticos de baja calidad en el comercio internacional.

Expresa preocupación :

1. Por el continuado uso *irracional* de medicamentos por prescriptores, dispensadores y el público en general.
2. Por la promoción no ética en países no desarrollados y desarrollados
3. Por la falta de información independiente y científicamente validada, que contribuye a este mal uso de los medicamentos.

Llama a los estados miembros a promover el uso racional de medicamentos a través de la distribución de información independiente, y a integrar el uso racional de medicamentos y la información sobre estrategias comerciales en todos los niveles de la enseñanza de los profesionales sanitarios.

Mabel Valsecía- Farmacología

Objetivos de la farmacoepidemiología

Examinar las diferencias entre la experimentación controlada y la práctica habitual

Caracterizar las contradicciones e inconsistencias que tanto dificultan la continuidad

Proponer y desarrollar acciones promotoras de un uso más sano de los medicamentos: formación, información, investigación, farmacovigilancia...

Mabel Valsecía- Farmacología

PRESIONES DE LOS USUARIOS

(Anónimo : Pushing ethical pharmaceuticals direct to the public. Lancet 351, 921, 1998)

1997- la FDA quitó las limitaciones sobre la publicidad de medicamentos de prescripción directamente al público.

Se encuentran anuncios en los medios escritos de comunicación, como

el Boston Globe o el New Yorker, en los que se citan AST, ALT, AUC, Cmax, HMG-CoA, sin decir qué significan, y se invita a las personas a preguntar a su médico.

En radio y en TV, (anuncios son mucho más caros)

La industria norteamericana gastó 844 millones de US\$ en 1997 en este capítulo, en comparación con 500 millones de US\$ en 1996.

GASTÓ MÁS EN ANUNCIOS DIRIGIDOS AL PÚBLICO DIRECTAMENTE QUE EN ANUNCIOS EN REVISTAS MÉDICAS.

Mabel Valsecía- Farmacología

INNOVACIONES???

Bernal, PE: 22 ans de recherche pharmaceutique dans le monde (1975-96). Système de prix pour les médicaments remboursés et financement de la recherche. Epistula Alass 24-25, 15-17, 1998.

- Entre 1975 y 1996 se han introducido 1223 nuevas moléculas en el "G-7 farmacéutico" (EEUU; Japón, Reino Unido, Alemania, Suiza, Francia e Italia)
- 10% innovaciones terapéuticas y químicas
- 21% mejoras terapéuticas pero de la misma familia química
- 4% nueva familia química, pero no innovación terapéutica
- 55% ni nueva familia química ni innovación ("me too").

Mabel Valsecía- Farmacología