

*Discurs d'ingrés
a la*

REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA

Els medicaments i la millora de la salut

Carlos Lens Cabrera

ELS MEDICAMENTS I LA MILLORA DE LA SALUT
Discus d'ingrés a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya
Carlos Lens Cabrera
2018

CONTINGUT

- I. Un segle de fites en la innovació farmacèutica
 - Prehistòria i bruixeria
 - Medicina hipocràtica: un pas endavant
 - Paracels i els seus arcanes
 - Fàrmacs d'extracció
 - Serendipitat i la Farmacologia moderna

- II. La situació actual
 - Ha millorat, la salut humana?
 - Enfocament per a una valoració general
 - Perspectiva microeconòmica
 - Dues opcions bàsiques: AVAQ o anàlisi qualitativa
 - El sistema de classificació ATC
 - L'opinió de la indústria farmacèutica
 - El compliment de les pautes farmacoterapèutiques
 - La ignorància sobre l'eliminació de medicaments
 - Els factors del benestar
 - El nou paradigma és l'eficàcia
 - La contribució dels medicaments veterinaris
 - La recerca com a enfocament fonamental
 - Farmacologia molecular
 - Noves entitats químiques: encara una perspectiva vàlida?

- III. Més enllà de la innovació disruptiva
 - Anàlisi de les restriccions
 - Apropant-nos a les limitacions
 - Millores galèniques
 - Farmacologia de precisió o *drug targeting*

- IV. Els nous camins

- V. Nota final

I. Un segle de fites en la innovació farmacèutica

Prehistòria i bruixeria

Quan l'home va donar les seves primeres passes per la Terra no es coneixia l'origen de la malaltia. L'explicació més freqüent era que es devia a la voluntat de Déu -tot sovint com a càstig pel pecat comès-; el remei acostumava a ser l'encanteri o l'exorcisme, i, sovint, senzillament la bruixeria. La superstició i les preguntes sobre l'Univers i l'origen de l'home són comuns a qualsevol civilització. La pèrdua de la salut ha exercit una gran influència sobre la conducta humana i, des de temps remots, s'ha interpretat sota la perspectiva divina.

De sempre, l'home ha buscat remeis per a la malaltia i la intensitat d'aquesta cerca sovint ha estat superior a l'esforç per a buscar aliments o refugi. Es considerava que els individus amb habilitats per a restaurar la salut perduda estaven dotats de poders sobrenaturals. Va desenvolupar-se la bruixeria i, els qui la practicaven, eren respectats i la seva reputació creixia si aconseguien una curació o bé si eren capaços d'atribuir-se-la.

Els bruixots i sanadors mantenien en secret els seus remeis i transmetien el coneixement a la seva descendència o a parents propers. S'utilitzaven substàncies naturals i la seva preparació o transformació es feia tot seguint mètodes tradicionals que amb freqüència incorporaven elements agafats de les supersticions vigents.

Són nombroses les tradicions de la nigromància i d'altres tipus de bruixeria que s'han mantingut fins al segle XX. Encara avui es practiquen formes de bruixeria que es combinen amb exorcismes i la mal anomenada *medicina natural*.

Medicina hipocràtica: un pas endavant

Hipòcrates de Cos va viure durant el segle VI a. C. i canvià el concepte de l'assistència mèdica. Creà la primera teoria de la Medicina Clínica sobre la base de l'observació. Les seves teories sobre la patologia i la patogènesi es van mantenir durant segles. Se'l considera el pare de la Medicina Clínica pel fet de ser l'autor de les *Asclepiades* i a l'apogeu i el desenvolupament de la seva escola.

La major part dels remeis hipocràtics es relacionen amb els desequilibris que pateixen els humors vitals -segons Hipòcrates, aquestes alteracions constitueixen la principal causa de les malalties- i tenen a veure amb la dieta i l'estil de vida. Addicionalment, els tractats hipocràtics inclouen nombrosos preparats d'origen vegetal.

La teoria hipocràtica va ser vigent fins a l'Edat Moderna. Els metges àrabs i jueus varen mantenir-la i, en certs aspectes, l'enriquieren, sobretot amb aportacions empíriques.

Paracels i els seus arcans

Philippus Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541) representa la separació entre la Medicina moderna i l'escolàstica. Inventor del làudan i descobridor del zinc, les seves teories o aportacions introduïren canvis rellevants a les ciències de la vida. Encara quedava un llarg camí per a recórrer abans del naixement de la Farmacologia com a ciència, però Paracels afirmà que *l'Univers és ple d'arcans* i és missió de l'home buscar-los, descobrir-los, investigar-los i, finalment, portar-los a la pràctica mèdica.

Aquest metge suís va fer-se famós per les seves contribucions a la Química, a més de la Medicina, i obrí camins que han estat seguits per molts científics, de manera que les seves activitats van anar-se aproximant a la metodologia científica. Això no obstant,

Paracels combinà l'Astronomia amb la Química i es mantingué fidel als quatre elements bàsics que se suposaven integrants de la matèria -foc, aire, aigua i terra.

Fàrmacs d'extracció

L'experiència clínica com a font d'evidència començà a guanyar terreny durant el segle XIX. El procés s'inicià quan els metges concentraren la tasca investigadora per tal d'entendre la patogènesi i les causes de la malaltia. Després vingué la cerca de mètodes diagnòstics i de tractament. La relació entre les troballes clíniques i els canvis histològics subjacents constituí una línia de recerca fructífera abans que els investigadors no incorporessin el microscopi a la seva tasca. La implantació del mètode científic obrí camins per al descobriment de fets i de fenòmens fins aleshores desconeguts per als metges.

Moltes plantes medicinals contenen alcaloides. No és gens estrany que els experts en Química s'interessessin per aquestes substàncies i les busquessin en les espècies vegetals, l'ús mèdic de les quals es trobava ben establert. Friedrich Sertürner descobrí la morfina el 1815 -el nom de l'alcaloide fa referència a Morfeu, déu de la son segons la mitologia grega- i no van trigar a succeir-se els descobriments de la cocaïna i dels alcaloides de la belladona. Acabava de començar l'era dels fàrmacs obtinguts mitjançant l'extracció. El procés va mantenir-se durant gairebé tot el segle XX i ha generat molts fàrmacs, l'efectivitat dels quals els manté vigents en Terapèutica.

Els primers antibiòtics que entraren en Medicina són productes del metabolisme dels microorganismes. Encara avui, molts d'ells es continuen fabricant mitjançant fermentació i extracció. Constitueixen una línia d'investigació important.

Serendipitat i la Farmacologia moderna

La cerca de substàncies d'ús mèdic s'ha tornat enormement complexa. A mesura que es descobreixen les propietats farmacològiques d'un compost químic nou es desencadena una investigació tan intensa que, amb prou feines en una dècada, la família químic-terapèutica passa a ser tan coneguda que es considera exhausta. Els especialistes en Química Mèdica eluciden les propietats estructura-activitat i es troben noves estructures químiques, els grups actius de les quals optimitzen la interacció amb els receptors cel·lulars. El zenit d'aquest abordatge el constitueixen les biblioteques químiques i biològiques, així com l'aplicació de la microinformàtica per a enfrontar els nous candidats d'estructura química amb les dianes subcel·lulars per tal de mesurar-ne les constants d'afinitat.

Aquest procés de cerca contínua de nous candidats d'estructura química i biològica s'anomena *serendipitat* en referència al rei de Serendib. Segons la llegenda, aquest monarca tenia gran èxit en els projectes que empenia perquè la seva manera de treballar -enfocament metodològic- era molt acurat i li permetia aprendre de cada errada. Una planificació curiosa i la tècnica d'assaig i error, així com el contrast d'hipòtesis, són aspectes clau de la serendipitat.

Després de demostrar-se una hipòtesi -per exemple, un enzim que regeix un procés bioquímic associat al mecanisme patogènic d'una malaltia-, diversos grups d'investigadors dissenyen projectes encaminats a interactuar amb els processos biomoleculars i es produeix una cadena de publicacions que disseminen el coneixement nou de manera que altres investigadors milloren i refinen les tècniques al mateix temps que sorgeixen noves hipòtesis de treball. De vegades, el procés arriba a un punt mort però, si no és així, es succeeixen les millores i, finalment, apareixen els resultats clínics que perfeccionen progressivament fins a arribar a un punt màxim. Aquest punt es pot considerar una replà o una aturada si és per sota de l'òptim, però també pot constituir el

tractament de referència o *gold standard*. Des de l'anàlisi farmacoeconòmica s'obtenen alguns postulats interessants sobre aquest punt en l'avenç del coneixement. Sovint hom conclou que anar més enllà no resulta eficient o és excessivament car; en aquest cas cal esperar que apareguin canvis estructurals.

Des del punt de vista científic, l'anàlisi és diferent. La situació assolida exigeix reflexionar sobre el camí recorregut i els recursos consumits, així com el cost de l'avenç i els beneficis potencials que se'n poden obtenir, mesurats en termes de salut pública.

Aquest fenomen de generació de nous fàrmacs obliga a emprendre un exercici d'agrupació que faci possible entendre els nous medicaments. Els grups farmacològics es defineixen mitjançant la classificació anatòmico-terapèutica-química, o ATC. El seu tercer nivell, ATC3, defineix els conjunts de fàrmacs que pertanyen a una mateixa agrupació farmacològica, cadascuna de les quals té història pròpia i es posiciona d'una manera determinada en la terapèutica. Aquests grups són referència per als nous candidats i, al mateix temps, proporcionen opcions de tractament per a un conjunt de patologies. El metge en exercici ha d'estar familiaritzat amb els grups ATC3 relacionats amb el seu camp o especialitat. L'actualització dels grups farmacològics és un procés sense fi que es fonamenta en la R+D.

II. La situació actual

Ha millorat l'estat de la salut humana?

Aquesta pregunta pot semblar òbvia. El nivell de benestar del qual gaudeix la humanitat en les primeres dècades del segle XXI és molt superior a les condicions de vida que imperaven fa dos-cents anys. Les cases tenen millor ventilació i calefacció, i no els falta aigua corrent. Hom obté aliments amb facilitat i hi ha sistemes sanitaris operatius. No és estrany que l'esperança de vida s'hagi duplicat durant el darrer segle. La majoria dels països desenvolupats comparteixen xifres semblants: al voltant de 40 anys a començaments del segle XX i 80 anys el 2000.

És difícil d'avaluar l'impacte sobre aquesta millora de cadascun dels factors que hem anomenat. Ja no queden poblacions aïllades sense accés a infraestructures ni als beneficis actuals. Si existís alguna excepció, seria extraordinàriament difícil -i contrari a l'ètica- fer un exercici d'anàlisi comparativa.

Els grans paràmetres demogràfics són eines útils si es volen comparar diferents nivells socials i grups poblacionals. Les dades de mortalitat absoluta i relativa són bons indicadors i permeten fer comparacions valuoses en el context epidemiològic. Si hom disposa de sèries plurianuals, les investigacions es poden enfocar envers la identificació dels factors que s'han modificat tant en l'estil de vida com en els factors ambientals -per exemple, la disminució de l'hàbit tabàquic degut als canvis normatius- i és possible obtenir algunes conclusions significatives.

Avaluar els sistemes sanitaris i models d'assistència sanitària és una tasca més complexa. Els processos d'avenç i desenvolupament no poden aturar-se, fet que proporciona a l'investigador l'oportunitat de detectar els canvis en paràmetres demogràfics que podem haver estat induïts per modificacions de l'entorn. L'obertura de nous hospitals o l'actualització dels que ja existien indueix canvis en l'estat de salut de la comunitat a la que proveeixen serveis, però si aquestes iniciatives tiren endavant juntament amb altres com ara la construcció d'infraestructures que alteren els estàndards de vida, els resultats de les anàlisis -especialment els paràmetres de salut- podem induir a confusió o els pot mancar significació estadística. Addicionalment, cal

considerar que qualsevol canvi estructural requereix temps, i això altera paràmetres vitals com ara les mitjanes d'edat.

En conseqüència, fer estudis o avaluacions *ceteris paribus* no és possible si no és que es donen diverses circumstàncies que rarament coincideixen. En política sanitària, les decisions requereixen unes altres bases. Això no obstant, és possible dissenyar models multifactorials o multicriteri per tal d'estimar l'impacte dels canvis estructurals sobre les condicions de vida de la comunitat. Com s'ha indicat anteriorment, l'evolució dels indicadors demogràfics proporciona una guia excel·lent d'aquests efectes. No seria raonable d'avaluar els avenços en Cirurgia registrats durant la II Guerra Mundial tot i que qualsevol metge sap que la Cirurgia i la Traumatologia es desenvolupen ràpidament en èpoques de conflicte armat.

Els sistemes sanitaris evolucionen en direccions diferents de manera simultània, i això dificulta encara més l'anàlisi. Tractar de separar cada línia de les altres introdueix biaixos rellevants i afebleix les conclusions. Cal preferir abordatges multifactorials o multicriteri, i els interessats en l'anàlisi han d'acceptar les limitacions *ex ante*. La Farmacoteràpia no n'és cap excepció. La Cirurgia ha avançat extraordinàriament des que els nous anestèsics van entrar als quiròfans, però no es pot assignar la totalitat d'aquests avenços a la disponibilitat d'anestèsics més segurs i fàcils de fer servir. Als quiròfans hi ha molts altres aparells i tecnologies que contribueixen de diferents maneres al resultat global. L'experiència personal també hi juga un paper rellevant - sovint és el més important-, i una avaluació precisa, no només és impossible, sinó també inútil.

Enfocament per a una valoració general

Dissenyar i valorar quant i de quina manera ha evolucionat l'estat sanitari de l'ésser humà durant el darrer segle seria una tasca inútil. L'esperança de vida en néixer és un indicador potent i no n'hi ha gaire més que permetin fer comparacions a un termini tan llarg. Un repte més accessible seria comparar dues o més poblacions o subpoblacions al mateix temps, o en quina mesura ha evolucionat l'una i l'altra durant un període determinat.

El marc d'anàlisi ha de proporcionar dades sociodemogràfiques i sanitàries que descriguin l'estat de salut de la població. Alguns paràmetres són directament comparables -per exemple, la taxa de mortalitat o l'esperança de vida-, però uns altres s'han de refinar abans de poder-los comparar. La taxa de naixements n'és un exemple clar, pel fet d'estar molt influenciada per la sociodemografia i els factors econòmics.

L'anàlisi de les taxes de mortalitat i les seves causes aporta dades rellevants. Per exemple, una freqüència elevada d'infeccions mortals és un senyal clar de l'existència de problemes en les polítiques de vacunació.

No existeixen paràmetres acceptats de manera general per a valorar l'efectivitat dels fàrmacs sobre el nivell de salut, per bé que hi ha nombrosos exemples de categories o de famílies farmacològiques per a les que es disposa d'indicadors d'eficàcia. Els sistemes nacionals de salut disposen de sèries plurianuals de dades sobre els seus esquemes de prestació farmacèutica que difereixen d'un país a l'altre, i és difícil de comparar-les; malgrat això, hi ha iniciatives que tracten d'omplir aquesta llacuna. La publicació *Health at a glance* de l'OCDE es nodreix de les estadístiques facilitades pels SNS i n'és un bon exemple.

Perspectiva microeconòmica

A diferència de les anàlisis d'abast general sobre l'estat de salut, és perfectament possible d'avaluar com ha evolucionat una malaltia en termes de tractaments, resultats en

salut i costos incorreguts. Addicionalment, aquesta mena d'avaluacions es poden efectuar tot analitzant tant els resultats en salut ja mencionats com des d'una perspectiva econòmica.

L'avaluació basada en resultats en salut parteix del curs natural de la malaltia. Totes les malalties són mortals o poden arribar a ser-ho si apareixen complicacions. Per aquest motiu, el primer paràmetre a considerar és la taxa de mortalitat de cada patologia. També es valoren les seqüeles, la durada de l'enllitament i els símptomes, així com la mesura en què cadascun d'aquests aspectes es veu afectat per cada tractament. Tanmateix, s'exploren i s'investiguen els paràmetres clínics i bioquímics. El pas final consisteix en registrar els altres efectes del tractament i, si cal, fer el seguiment. Aquesta mena d'estudis tenen una base observacional i es beneficien dels mètodes epidemiològics.

Els mètodes epidemiològics aporten conjunts de dades que permeten obtenir conclusions útils per a la Biomedicina. S'anomena metanàlisi a la comparació feta sobre estudis clínics o epidemiològics realitzats per equips d'investigació diferents, però que comparteixen el tipus de disseny. Les metanàlisis aporten solidesa a les conclusions de cadascun dels estudis o bé les afebleixen i les posen en qüestió.

Actualment, la Farmacologia Clínica està molt desenvolupada i, per aquest motiu, és freqüent fer metanàlisis sobre els resultats d'assaigs clínics de fase III. El grau de coincidència acostuma a ser elevat i estimula la millora del disseny de nous assaigs clínics sobre patologies amb incidència o prevalença baixes o moderades. Finalment, les revisions bibliogràfiques són tasca rutinària per als protocols i els manuals de Terapèutica.

Dues opcions bàsiques: AVAQ o anàlisi qualitativa

L'avaluació de resultats en salut vinculats a alguns tipus de tractament es pot mesurar en anys de vida ajustats per la qualitat (AVAQ). Un tractament curatiu restaura la salut perduda i el malalt pot reprendre la seva vida amb normalitat. El guariment es produeix en moltes patologies i la Farmacologia acostuma a jugar-hi un paper important -per exemple, en Cirurgia-. Això no obstant, hi ha moltes malalties que no tenen un tractament definitiu, però fins i tot així, la recerca els ha aportat opcions terapèutiques que allarguen l'esperança de vida.

Els tractaments al final de la vida proporcionen una millora més o menys discreta sobre la qualitat de vida i, de vegades, increments en la supervivència que oscil·len entre setmanes i pocs mesos. És en aquestes situacions clíniques quan té sentit comparar dos tractaments en termes absoluts i acompanyar-ho del cost per AVAQ. Per contra, calcular el cost per AVAQ per a una vacuna o un antibiòtic no és necessari perquè el resultat obtingut no té significació.

El càlcul sobre AVAQ és una eina útil en alguns tipus d'anàlisis econòmiques. Fer-lo servir en l'anàlisi cost-utilitat és rutinari i s'ha consolidat com un mètode clàssic en l'avaluació de tecnologies sanitàries (HTA, segons la terminologia anglesa) quan aquests exercicis es fan sobre paràmetres diferents de la supervivència.

Les valoracions qualitatives s'estan fent servir des que es van registrar els primers avenços en Medicina. La primera forma d'aquest tipus d'avaluació és la captació d'evidència clínica a primera vista. Molt abans de pensar en avaluacions, la morfina eliminava el dolor, els antibiòtics curaven infeccions mortals i la ingesta de

tampons salins alleujava la gastràlgia. Quan van aparèixer aquestes teràpies no hi havia cap necessitat de comparar els resultats en salut derivats del seu ús. D'aquesta manera es dóna suport a la idea que *qualsevol tractament nou ha de ser superior als preexistents*.

Quan l'anàlisi qualitativa és possible -perquè aporta uns resultats inequívocs-, les comparacions quantitatives són poc importants. El problema apareix quan teràpies innovadores de cost elevat inclouen malalties mortals o degeneratives entre les seves indicacions. En aquests casos és obligat de fer servir eines d'anàlisi econòmica per tal de sustentar les decisions.

El sistema de classificació ATC

La classificació anatòmica terapèutica (ATC) es basa en un model taxonòmic i es fa servir per a classificar els medicaments. Originalment va ser desenvolupada per l'European Pharmaceutical Marketing Research Association (EPHRA) els anys 1970 i, posteriorment l'adoptà l'Organització Mundial de la Salut. Actualment té una acceptació universal.

El Sistema ATC engalza terapèutica amb famílies químiques o bioquímiques de fàrmacs. Comença amb un nivell clínic o anatòmic i, posteriorment, avança envers patologies, grups de tractament i principis actius. El primer nivell de la classificació ATC (ATC1) es concreta en els grups anatòmics, segons es detalla a continuació.

- A Aparell digestiu i metabolisme
- B Sang i òrgans hematopoètics
- C Aparell cardiovascular
- D Dermatologia
- G Aparell genitourinari
- H Hormones
- J Antiinfecciosos
- L Antineoplàstics i immunològics
- M Sistema musculoesquelètic
- N Sistema nerviós central
- P Antiparasitaris
- R Aparell respiratori
- S Òrgans dels sentits
- V Tots els altres productes terapèutics i no terapèutics

El nivell següent (ATC2) fa referència a terapèutica de malalties o d'un conjunt d'elles.

- A10 Agents antidiabètics

El tercer nivell (ATC3) inclou les principals categories terapèutiques indicades als grups patològics del nivell 2.

A10A Insulines i anàlegs

A10B Agents antidiabètics no insulínics

El nivell 4 agrupa fàrmacs per família químic-terapèutica. Es coneix com ATC4 i es caracteritza per agrupar fàrmacs amb un patró d'activitat farmacològica comú.

A10BA Biguanides

El nivell ATC5 identifica els fàrmacs per la seva denominació comú internacional. De vegades, en aquest nivell s'hi agrupen diverses espècies químiques o biològiques que comparteixen la mateixa fracció activa, però que difereixen en aspectes químics o moleculars que, això no obstant, són insuficients per a justificar una agrupació diferent a aquest nivell. Això passa amb sals, èsters i formes cristal·lines en medicaments d'estructura química. En ingredients actius biològics, les diferències afecten l'estructura quaternària -en cas de ser proteïnes- però, igual que en el cas anterior, no permeten crear un ATC5 diferenciat.

A10BA01 Metformina

Els nivells ATC6 i 7 descriuen formes de dosificació i presentacions, i són menys importants per a les anàlisis dels resultats en salut. Són útils per a les anàlisis de mercat i en estudis farmacoepidemiològics.

Tot i les seves limitacions, el sistema de classificació ATC té una acceptació general. És una divisió dels medicaments que no segueix la classificació internacional de malalties. El seu fonament taxonòmic és doble -Anatomia i Química mèdica-, i dista molt de ser homogènia. Per exemple, els medicaments orfes són, sovint, difícils d'assignar a un grup ATC. Els principis actius de tipus biològic s'assignen a nivells ATC5 que no acostumen a satisfer la indústria farmacèutica perquè aquest nivell no reconeix les diferències en el procés de fabricació. Finalment, hi ha casos de medicaments que contenen el mateix principi actiu, però que es classifiquen en diferents grups ATC pel fet de tenir indicacions diferents. Aquests aspectes es deuen al fet que el sistema ATC té un enfocament terapèutic.

Un sistema de classificació de medicaments és necessari, i l'ATC compleix aquest requisit. Els manuals de Farmacologia no el segueixen per tradició – el sistema ATC va néixer els anys 1980-, però alguns capítols clau s'hi fonamenten del tot.

Les fites assolides per la Farmacologia fins ara poden presentar-se mitjançant una anàlisi qualitativa. En aquest sentit, la classificació ATC és útil per a resumir les categories disponibles i assignar-les un nivell d'assoliment farmacològic.

En aquest exercici es plantegen les preguntes següents i s'apliquen els criteris que s'exposen a continuació:

1^a Por què fer servir el nivell ATC3 i no un altre?

El nivell ATC3 agrupa fàrmacs que comparteixen indicacions terapèutiques amb prou coherència. Un grup ATC3 acostuma a correspondre a una família químic-terapèutica, i és en base a això que el nivell 3 es considera la base de l'equivalència terapèutica.

2^a Com es categoritzen i presenten els assoliments?

S'aplica una escala qualitativa. La contribució de cada grup ATC3 es qualifica com escassa, moderada, elevada o excel·lent, tot seguint els criteris que s'exposen a continuació:

Escassa

Els resultats clínics que produeix l'administració d'aquests fàrmacs són d'escassa rellevància. L'alleujament de magnitud moderada o menor i els canvis no significatius de la situació clínica s'inclouen en aquesta qualificació.

Moderada

Alleujament dels trastorns en els quals el subgrup ATC3 està indicat. La millora de l'estat clínic és transitòria.

Elevada

Millora significativa de la malaltia i/o prevenció de brots o d'episodis d'exacerbació. S'altera el curs natural de la malaltia, però no es reverteix.

Excel·lent

El tractament amb aquests fàrmacs inclosos al subgrup ATC3 s'associa amb curació en un percentatge significatiu dels malalts. S'altera el curs natural de la salut perduda.

3^a Falta alguna cosa?

Les malalties desconegudes i les que no tenen tractament, no es tenen en compte en la classificació ATC.

L'anàlisi no és completa; més endavant s'indiquen les seves limitacions. Addicionalment, cal assenyalar que les anàlisis qualitatives són limitades per la seva mateixa natura. Constitueixen el punt de partida per a elaborar hipòtesis de treball a sobre de les quals, experts i institucions, treballen posteriorment i desenvolupen models sistemàtics per a definir el camí llarg i tortuós de l'avaluació dels fàrmacs en l'estat general de salut de la humanitat.

Taula 1

Contribució dels fàrmacs a l'estat de salut de la humanitat l'any 2018

ATC3	Descripció de l'ATC3	Millora dels resultats en salut
A01A	PREPARATS ESTOMATOLÒGICS	ESCASSA
A02A	ANTIÀCIDS	ESCASSA
A02B	ANTIULCEROSOS	EXCEL·LENT
A02X	ALTRES TRACTAMENTS DE TRANSTORNS GÀSTRICS	ESCASSA
A03A	TRACTAMENTS DE TRANSTORNS FUNCIONALS DE L'ESTÓMAC	MODERADA
A03B	BELLADONNA I DERIVATS - MONOFÀRMACS	ESCASSA
A03C	COMBINACIONS A DOSI FIXA D'ANTICOLINÈRGICS I PSICOLÈPTICS	ESCASSA
A03D	COMBINACIONS A DOSI FIXA D'ANTICOLINÈRGICS I ANALGÈSICS	ESCASSA
A03E	ALTRES COMBINACIONS A DOSI FIXA D'ANTICOLINÈRGICS	ESCASSA
A03F	PROCINÈTICS	MODERADA
A04A	ANTIEMÈTICS PROCINÈTICS	MODERADA
A05A	TERÀPIA DEL TRACTE BILIAR	MODERADA
A05B	LIPOTRÒPICS BILIARS	ESCASSA
A05C	TERÀPIA BILIAR I COMBINACIONS A DOSIS FIJA	ESCASSA
A06A	LAXANTS	MODERADA
A07A	ANTIINFECIOSOS INTESTINALS	MODERADA
A07B	ADSORBENTS INTESTINALS	MODERADA
A07C	ELECTRÒLITS I CARBOHIDRATS	ESCASSA
A07D	INHIBIDORS DE LA MOTILITAT INTESTINAL	MODERADA
A07E	ANTIINFLAMATORIS INTESTINALS	ELEVADA
A07F	ANTIDIARRÈICS MICROBIANS	ESCASSA
A07X	ALTRES ANTIDIARRÈICS	ESCASSA
A08A	PREPARATS ANTIÒBESITAT NO DIETÈTICS	ESCASSA
A09A	ALTRES PREPARATS GASTROINTESTINALS, INCLOENT ENZIMS	ESCASSA
A10A	INSULINES I ANÀLEGS	EXCEL·LENT
A10B	HIPOGLICEMIANTS NO INSULÍNICS	EXCEL·LENT
A10X	ALTRES ANTIDIABÈTICS	MODERADA
A11A	COMBINACIONS POLIVITAMÍNIQUES	ESCASSA
A11B	VITAMINES SOLES	ESCASSA
A11C	VITAMINES I COMBINACIONS	ELEVADA

A11D	VITAMINA A I LES SEVES COMBINACIONS	ESCASSA
A11E	VITAMINES DEL COMPLEX B I LES SEVES COMBINACIONS	ESCASSA
A11G	ÀCID ASCÒRBIC I LES SEVES COMBINACIONS	ESCASSA
A11H	ALTRES PREPARATS DE VITAMINES SOLES	MODERADA
A11J	ALTRES COMBINACIONS DE VITAMINES	ESCASSA
A12A	PREPARATS DE CALCI	ELEVADA
A12B	PREPARATS DE POTASSI	ELEVADA
A12C	ALTRES SUPLEMENTS MINERALS	MODERADA
A13A	TÒNICS	MODERADA
A14A	ESTEROIDES ANABOLITZANTS	MODERADA
A14B	ALTRES ANABOLITZANTS	ESCASSA
A15A	ESTIMULANTS DE LA GANA	ESCASSA
A16A	ALTRES PREPARATS GASTROINTESTINALS, INCLOENT ENZIMS	MODERADA
B01A	ANTITROMBÒTICS	EXCEL·LENT
B02A	ANTIFIBRINOLÍTICS	EXCEL·LENT
B02B	VITAMINA K I ALTRES HEMOSTÀTICS	ELEVADA
B03A	PREPARATS DE FERRO	ELEVADA
B03B	COMBINACIONS DE VITAMINES I ÀCID FÒLIC	ELEVADA
B03X	ALTRES PREPARATS ANTIANÈMICS	ELEVADA
B05A	SANG I ALTRES PREPARATS RELACIONATS	EXCEL·LENT
B05B	SOLUCIONS IV	ELEVADA
B05C	SOLUCIONS PER A IRRIGACIÓ	ELEVADA
B05D	SOLUCIONS PER A DIÀLISI PERITONEAL	ELEVADA
B05X	ADDITIUS PER A SOLUCIONS IV	ELEVADA
B05Z	SOLUCIONS PER A HEMODIÀLISI I HEMOFILTRACIÓ	ELEVADA
B06A	ALTRES AGENTS HEMATOLÒGICS	ELEVADA
C01A	GLUCÒSIDS CARDÍACS	ELEVADA
C01B	AGENTS ANTIARÍTMICS DE CLASSES I, I, III	EXCEL·LENT
C01C	AGENTS INOTRÒPICS NO GLUCÒSIDS	ELEVADA
C01D	VASODILATADORS USATS EN PATOLOGIA CARDÍACA	ELEVADA
C01E	ALTRES PREPARATS PER A PATOLOGIA CARDÍACA	ELEVADA
C02A	AGENTS ANTIADRENÈRGICS D'ACCIÓ CENTRAL	ELEVADA
C02B	AGENTS ANTIADRENÈRGICS BLOQUEJADORS GANGLIONARS	ELEVADA
C02C	ANTIADRENÈRGICS PERIFÈRICS	ELEVADA
C02D	AGENTS ACTIUS SOBRE MÚSCUL LLIS ARTERIOLAR	MODERADA
C02K	ALTRES AGENTS ANTIHIPERTENSIS	MODERADA

C02L	COMBINACIONS A DOSI FIXA D'ANTIHIPERTENSIVS I DIÜRÈTICS	ELEVADA
C02N	COMBINACIONS A DOSI FIXA D'ANTIHIPERTENSIVS I ALTRES FÀRMACS	ELEVADA
C03A	DIÜRÈTICS DE SOSTRE BAIX	MODERADA
C03B	DIÜRÈTICS DE SOSTRE BAIX NO TIAZÍDICS	MODERADA
C03C	DIÜRÈTICS DE SOSTRE ALT	ELEVADA
C03D	AGENTS ESTALVIADORS DE POTASSI	ELEVADA
C03E	COMBINACIONS A DOSI FIXA DE DIÜRÈTICS I AGENTS ESTALVIADORS DE POTASSI	ELEVADA
C03X	ALTRES DIÜRÈTICS	MODERADA
C04A	VASODILATADORS PERIFÈRICS	ELEVADA
C05A	ANTIHEMORROÏDALS TÒPICS	ESCASSA
C05B	AGENTS ANTIVARICOSOS	ESCASSA
C05C	AGENTS ESTABILITZADORS DELS CAPIL·LARS	MODERADA
C07A	AGENTS BETABLOQUEJADORS	ELEVADA
C07B	COMBINACIONS A DOSI FIXA DE BETABLOQUEJADORS I TIAZIDES	ELEVADA
C07C	COMBINACIONS A DOSI FIXA DE BETABLOQUEJADORS I ALTRES DIÜRÈTICS	ELEVADA
C07D	COMBINACIONS A DOSI FIXA DE BETABLOQUEJADORS, TIAZIDES I ALTRES DIÜRÈTICS	ELEVADA
C07E	COMBINACIONS A DOSI FIXA DE BETABLOQUEJADORS I VASODILATADORS	ELEVADA
C07F	COMBINACIONS A DOSI FIXA DE BETABLOQUEJADORS I ALTRES ANTIHIPERTENSIVS	ELEVADA
C08C	ANTAGONISTES DEL CALCÍ AMB EFECTE CARDIOVASCULAR	ELEVADA
C08D	ANTAGONISTES DEL CALCÍ AMB EFECTE CARDIOVASCULAR DIRECTE	ELEVADA
C08E	ANTAGONISTES DEL CALCÍ NO SELECTIUS	ELEVADA
C08G	COMBINACIONS A DOSI FIXA D'ANTAGONISTES DEL CALCÍ I D'ANTIHIPERTENSIVS	ELEVADA
C09A	IECA – MONOFÀRMACS	ELEVADA
C09B	IECA - COMBINACIONS	ELEVADA
C09C	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINA II - MONOFÀRMACS	ELEVADA
C09D	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINA II - COMBINACIONS	ELEVADA
C09X	ALTRES AGENTS ACTIUS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	ELEVADA
C10A	HIPOLIPEMIANTS – MONOFÀRMACS	MODERADA

C10B	HIPOLIPEMIANTS – COMBINACIONS	ELEVADA
D01A	ANTIFÚNGICS TÒPICS	MODERADA
D01B	ANTIFÚNGICS SISTÈMICS	ELEVADA
D02A	EMOL·LIENTS I PROTECTORS	MODERADA
D02B	PROTECTORS DE LA RADIACIÓ UV	MODERADA
D03A	AGENTS ADJUVANTS DE PROCEDIMENTS RADIOLÒGICS	ESCASSA
D03B	ENZIMS	MODERADA
D04A	ANTIPRURIGINOSOS INCLOENT ANTIHISTAMÍNICS I ANESTÈSICS	MODERADA
D05A	ANTIPSORIÀSICS TÒPICS	MODERADA
D05B	ANTIPSORIÀSICS SISTÈMICS	ELEVADA
D06A	ANTIBIÒTICS TÒPICS	MODERADA
D06B	QUIMIOTERÀPICS TÒPICS	MODERADA
D06C	COMBINACIONS D'ANTIBIÒTICS I DE QUIMIOTERÀPICS TOPICS	MODERADA
D07A	CORTICOSTEROIDES TÒPICS - MONOFÀRMACS	MODERADA
D07B	COMBINACIONS DE CORTICOSTEROIDES I ANTIBIÒTICS	MODERADA
D07C	COMBINACIONS DE CORTICOSTEROIDES I ANTIBIÒTICS	MODERADA
D07X	ALTRES COMBINACIONS DE CORTICOSTEROIDES	MODERADA
D08A	ANTISÈPTICS I DESINFECTANTES	MODERADA
D09A	APÒSITS MEDICAMENTOSOS	ELEVADA
D10A	PREPARATS ANTIACNE TÒPICS	MODERADA
D10B	PREPARATS ANTIACNE SISTÈMICS	ELEVADA
D11A	ALTRES AGENTS DERMATOLÒGICS	MODERADA
G01A	COMBINACIONS D'ANTIINFECCIOSOS I D'ANTISÈPTICS GENITOURINARIS	ELEVADA
G01B	COMBINACIONS D'ANTIINFECCIOSOS I D'ANTISÈPTICS GENITOURINARIS AMB CORTICOSTEROIDES	ELEVADA
G02A	OXITOCINA I ANÀLEGS	ELEVADA
G02B	CONTRACEPTIUS TÒPICS	MODERADA
G02C	ALTRES AGENTS GINECOLÒGICS	MODERADA
G03A	CONTRACEPTIUS HORMONALS SISTÈMICS	EXCEL·LENT
G03B	ANDRÒGENS	ELEVADA
G03C	ESTRÒGENS	ELEVADA
G03D	PROGESTÀGENS	ELEVADA
G03E	COMBINACIONS D'ANDRÒGENS I D'HORMONES FEMENINES	ELEVADA

G03F	COMBINACIONS D'ANDRÒGENS I DE PROGESTÀGENS	ELEVADA
G03G	GONADOTROPINES I ALTRES ESTIMULANTS DE L'OVULACIÓ	ELEVADA
G03H	ANTIANDRÒGENS	ELEVADA
G03X	ALTRES HORMONES SEXUALS I MODULADORS GENITALS	ELEVADA
G04B	ALTRES MEDICAMENTS UROLÒGICS INCLOENT AGENTS ANTIESPASMÒDICS	MODERADA
G04C	TRACTAMENTS DE LA HIPERTRÒFIA PROSTÀTICA BENIGNA	MODERADA
H01A	HORMONES DE L'ADENOHIPÒFISI I ANÀLEGS	ELEVADA
H01B	HORMONES NEUROHIPOFISÀRIES	ELEVADA
H01C	HORMONES HIPOTALÀMIQUES	ELEVADA
H02A	CORTICOSTEROIDES SISTÈMICS – MONOFÀRMACS	ELEVADA
H02B	CORTICOSTEROIDES SISTÈMICS – COMBINACIONS	ELEVADA
H02C	ANTAGONISTES D'HORMONES SUPRARENALS	MODERADA
H03A	HORMONES TIROÏDALS	ELEVADA
H03B	FÀRMACS ANTITIROÏDALS	ELEVADA
H03C	TERÀPIA AMB IODE	ELEVADA
H04A	HORMONES GLUCOGENOLÍTIQUES	ELEVADA
H05A	HORMONES PARATIROÏDALS I ANÀLEGS	ELEVADA
H05B	ANTAGONISTES DE L'HORMONA PARATIROÏDAL	ELEVADA
J01A	TETRACICLINES	EXCEL·LENT
J01B	DERIVATS DE L'AMFENICOL	EXCEL·LENT
J01C	PENICIL·LINES	EXCEL·LENT
J01D	ALTRES BETA-LACTÀMICS ANTIBACTERIANS	EXCEL·LENT
J01E	SULFAMIDES I TRIMETOPRIM	ELEVADA
J01F	MACRÒLIDS, LINCOSAMIDES I ESTREPTOGRAMINA	ELEVADA
J01G	AMINOGLUCÒSIDS ANTIBACTERIANS	EXCEL·LENT
J01M	QUINOLONES ANTIBACTERIANES	EXCEL·LENT
J01R	COMBINACIONS D'ANTIBACTERIANS	ELEVADA
J01X	ALTRES ANTIBACTERIANS	ELEVADA
J02A	ANTIMICÒTICS SISTÈMICS	EXCEL·LENT
J04A	TRACTAMENTS DE LA TUBERCULOSI	ELEVADA
J04B	ANTILEPROSOS	ELEVADA
J05A	ANTIVIRALS D'ACCIÓ DIRECTA	ELEVADA
J06A	SÉRUMS IMMUNES	EXCEL·LENT
J06B	IMMUNOGLOBULINES	EXCEL·LENT
J07A	VACUNES ANTIBACTERIANES	EXCEL·LENT

J07B	VACUNES ANTIVIRALS	EXCEL·LENT
J07C	COMBINACIONS DE VACUNES ANTIVIRALS I ANTIBACTERIANES	EXCEL·LENT
J07X	ALTRES VACUNES	EXCEL·LENT
L01A	AGENTS ALQUILANTS	ELEVADA
L01B	ANTIMETABÒLITS	EXCEL·LENT
L01C	ALCALOIDES VEGETALS I ALTRES PRODUCTES NATURALS	ELEVADA
L01D	ANTIBIÒTICS CITOSTÀTICS I ALTRES SUBSTÀNCIES RELACIONADES	ELEVADA
L01X	ALTRES ANTINEOPLÀSTICS	ELEVADA
L02A	HORMONES I PRODUCTES RELACIONATS	ELEVADA
L02B	ANTAGONISTES D'HORMONES I DE PRODUCTES RELACIONATS	ELEVADA
L03A	IMMUNOESTIMULANTS	MODERADA
L04A	IMMUNOSUPRESSORS	EXCEL·LENT
M01A	ANTIINFLAMATORIS I ANTIREUMÀTICS NO ESTEROÏDALS	MODERADA
M01B	COMBINACIONS D'ANTIINFLAMATORIS I D'ANTIREUMÀTICS	MODERADA
M01C	ANTIREUMÀTICS ESPECÍFICS	MODERADA
M02A	ANALGÈSICS MUSCULOESQUELÈTICS TÒPICS	MODERADA
M03A	MIORELAXANTS PERIFÈRICS	ESCASSA
M03B	MIORELAXANTS D'ACCIÓ CENTRAL	MODERADA
M03C	MIORELAXANTS D'ACCIÓ DIRECTA	ELEVADA
M04A	ANTIGOTOSOS	ELEVADA
M05B	AGENTS ACTIUS SOBRE L'ESTRUCTURA ÒSSIA I LA SEVA MINERALITZACIÓ	MODERADA
M09A	ALTRES TRACTAMENTS DE TRANSTORNS MUSCULOESQUELÈTICS	MODERADA
N01A	ANESTÈSICS GENERALS	EXCEL·LENT
N01B	ANESTÈSICS LOCALS	EXCEL·LENT
N02A	DERIVATS DE MORFINA	ELEVADA
N02B	ALTRES ANALGÈSICS I ANTIPIRÈTICS	MODERADA
N02C	ANTIMIGRANYOSOS	MODERADA
N03A	ANTIEPILÈPTICS	ELEVADA
N04A	ANTICOLINÈRGICS	ELEVADA
N04B	DOPAMINÈRGICS	ELEVADA
N05A	ANTIPSICÒTICS	MODERADA
N05B	ANSIOLÍTICS	MODERADA
N05C	HIPNÒTICS I SEDANTS	ELEVADA
N06A	ANTIDEPRESSIUS	ELEVADA

N06B	PSICOESTIMULANTS PER A TDAH I NOOTRÒPICS	MODERADA
N06C	COMBINACIONS DE PSICOLÈPTICS I PSICOANALÈPTICS	MODERADA
N06D	TRACTAMENTS DE LA DEMÈNCIA	ESCASSA
N07A	PARASIMPATICOMIMÈTICS	MODERADA
N07B	TRACTAMENTS DE LES ADDICCIONS	MODERADA
N07C	ANTIVERTIGINOSOS	MODERADA
N07X	ALTRES AGENTS AMB ACCIÓ SOBRE EL SISTEMA NERVIÓS	MODERADA
P01A	ANTIPROTOZOARIS	ELEVADA
P01B	ANTIMALÀRICS	ELEVADA
P01C	AGENTS ACTIUS SOBRE INFECCIONS PER LEISHMÀNIA O TRIPANOSOMA	ELEVADA
P02B	AGENTS ANTITREMATODES	ELEVADA
P02C	AGENTS ANTINEMATODES	ELEVADA
P02D	AGENTS ANTICESTODES	ELEVADA
P03A	ECTOPARASITICIDES INCLOENT ESCABICIDES	MODERADA
P03B	INSECTICIDES I PESTICIDES	MODERADA
R01A	DESCONGESTIUS NASALS TÒPICS	MODERADA
R01B	DESCONGESTIUS NASALS SISTÈMICS	MODERADA
R02A	PREPARATS PER A FARINGE I LARINGE	MODERADA
R03A	ADRENÈRGICS INHALATORIS	ELEVADA
R03B	ALTRES AGENTS ACTIUS EN L'OBSTRUCCIÓ DE LES VIES AÈRIES	MODERADA
R03C	ADRENÈRGICS SISTÈMICS	ELEVADA
R03D	ALTRES AGENTS ACTIUS EN L'OBSTRUCCIÓ DE LES VIES AÈRIES	MODERADA
R05C	EXPECTORANTS EXCLOENT COMBINACIONS AMB ANTITUSSÍGENS	ESCASSA
R05D	ANTITUSSÍGENS EXCLOENT COMBINACIONS AMB EXPECTORANTS	MODERADA
R05F	COMBINACIONS D'ANTITUSSÍGENS I D'EXPECTORANTS	MODERADA
R05X	ALTRES TRACTAMENTS DEL REFREDAT	MODERADA
R06A	ANTIISTAMÍNICS SISTÈMICS	ELEVADA
R07A	ALTRES PREPARATS RESPIRATORIS	MODERADA
S01A	ANTIINFECCIOSOS OFTALMOLÒGICS	ELEVADA
S01B	ANTIINFLAMATORIS OFTALMOLÒGICS	MODERADA
S01C	COMBINACIONS D'ANTIINFECCIOSOS ANTIINFLAMATORIS PER A ÚS OFTALMOLÒGIC	ELEVADA
S01E	ANTIGLAUCOMATOSOS	ELEVADA
S01F	MIDRIÀTICS I CICLOPLÈGICS	ELEVADA
S01G	DESCONGESTIUS I ANTIAL·LÈRGICS OFTALMOLÒGICS	MODERADA

S01H	ANESTÈSICS LOCALS OFTALMOLÒGICS	ELEVADA
S01J	AGENTS DIAGNÒSTICS OFTALMOLÒGICS	ELEVADA
S01K	PREPARATS OFTALMOLÒGICS UTILIZATS EN CIRURGIA	ELEVADA
S01L	TRACTAMENT DE TRANSTORNS VASCULARS DEL GLOBUS OCULAR	MODERADA
S01X	ALTRES AGENTS OFTALMOLÒGICS	MODERADA
S02A	ANTIINFECCIOSOS ÒTICS	ELEVADA
S02B	CORTICOSTEROIDES ÒTICS	MODERADA
S02C	COMBINACIONS DE CORTICOSTEROIDES I D'ANTIINFECCIOSOS PER A ÚS OTOLÒGIC	ELEVADA
S02D	ALTRES AGENTS OTOLÒGICS	MODERADA
S03A	ANTIINFECCIOSOS	ELEVADA
S03B	CORTICOSTEROIDES	MODERADA
S03C	COMBINACIONS D'ANTIINFECCIOSOS I DE CORTICOSTEROIDES	ELEVADA
S03D	ALTRES PREPARATS PER A ÚS OFTALMOLÒGIC I OTOLÒGIC	MODERADA
V01A	AL·LERGENS	MODERADA
V03A	TOTS ELS ALTRES PREPARATS TERAPÈUTICS	MODERADA
V04B	AGENTS DIAGNÒSTICS PER AL TRACTE URINARI	ELEVADA
V04C	ALTRES AGENTS DIAGNÒSTICS	ELEVADA
V06A	PREPARATS DIETÈTICS ANTIÒBESITAT	ESCASSA
V06B	SUPLEMENTS PROTÈICS	MODERADA
V06C	DIETES INFANTILS	ELEVADA
V06D	ALTRES PREPARATS NUTRICIONALS	ELEVADA
V07A	TOTS ELS ALTRES PREPARATS NO TERAPÈUTICS	MODERADA
V07Z	TOTS ELS ALTRES PRODUCTES	MODERADA
V08A	MEDIS DE CONTRAST IODATS PER A RAIGS X	ELEVADA
V08B	MEDIS DE CONTRAST NO IODATS PER A RAIGS X	ELEVADA
V08C	MEDIS DE CONTRAST PER A DIAGNÒSTIC PER RMN	ELEVADA
V08D	MEDIS DE CONTRAST PER A DIAGNÒSTIC PER ULTRASÒ	ELEVADA
V09A	MEDIS DIAGNÒSTICS PER AL SNC	ELEVADA
V09B	AGENTS DE DIAGNÒSTIC PER A L'ESQUELET	ELEVADA
V09C	MEDIS DE DIAGNÒSTIC PER AL RONYÓ	ELEVADA
V09D	MEDIS DE DIAGNÒSTIC PER AL FETGE I ALTRES ÒRGANS	ELEVADA
V09E	MEDIS DE DIAGNÒSTIC PER A L'APARELL RESPIRATORI	ELEVADA
V09F	MEDIS DIAGNÒSTICS PER AL TIROIDE	ELEVADA
V09G	MEDIS DIAGNÒSTICS PER A L'APARELL CARDIOVASCULAR	ELEVADA
V09H	MEDIS DE DETECCIÓ DE LA INFLAMACIÓ I DE LA INFECCIÓ	ELEVADA

V09I	MEDIS DE DETECCIÓ DE TUMORS	ELEVADA
V09X	ALTRES PREPARATS PER A RADIODIAGNÒSTIC	ELEVADA
V10A	RADIOFÀRMACS ANTIINFLAMATORIS	MODERADA
V10B	AGENTS AMB TROPISME OSSÍ PER A PAL·LIAR EL DOLOR	MODERADA
V10X	ALTRES RADIOFÀRMACS TERAPÈUTICS	MODERADA

TOTAL

ESCASSA:	29
MODERADA:	87
ELEVADA:	125
EXCEL·LENT:	25
TOTAL:	266

Les qualificacions s'han obtingut mitjançant una anàlisi qualitativa i poden assimilar-se a valors mitjans resultants d'escala quantitativa. Es poden criticar fàcilment en casos seleccionats; per exemple, els preparats vitamínics es qualifiquen com d'aportació ESCASSA -però poden ser crucials en cas de dèficit clínic-, perquè la incidència de dèficits vitamínics és gairebé excepcional als països desenvolupats.

Així, doncs, l'avaluació té un biaix, però l'alternativa no és factible. Els medicaments d'última generació i els més complexos únicament es poden fer servir en entorns d'alta complexitat. Si s'alteren les circumstàncies en les que es porta a terme la valoració, s'obtenen resultats confusos o difícilment interpretables. De poc serviria que tots els radiofàrmacs del grup V estiguin disponibles si el país en qüestió no disposa de prou serveis de radiodiagnòstic ben dotats.

L'especialització de l'avaluador afecta la classificació atorgada al grup ATC3. Un cirurgià qualificarà com a excel·lent la contribució dels anestèsics o dels antibiòtics, però les seves qualificacions per als antihipertensius i antidiabètics poden no coincidir amb les dels cardíologs i endocrinòlegs. L'exercici de qualificació s'ha de fer des d'una perspectiva generalista.

Finalment, la taula presentaria diferències en les qualificacions si se'n fessin revisions cada deu anys per causa de l'entrada de nous fàrmacs en terapèutica i també pels canvis en la incidència i la prevalença de les malalties. A tot això cal afegir-hi que la perspectiva de l'avaluador varia amb el temps.

L'opinió de la indústria farmacèutica

El marc econòmic del segle XXI de la indústria farmacèutica és privilegiat. La seva base de R+D és font de bona reputació. És difícil incomplir la normativa i amb prou feines apareixen casos d'escàndols per corrupció. L'eficàcia de molts medicaments és molt alta i amb freqüència es produeix guariment. Per últim, els marges de benefici són molt atractius per a les innovacions farmacològiques i segueixen essent interessants per als fabricants de medicaments genèrics i biosimilars.

En aquest context cal esperar que els directius de les empreses farmacèutiques posin atenció al que s'obté de la utilització dels medicaments mesurat en termes de salut. Alguna ment lúcida hauria de pensar: *“Estem guanyant molts diners i hem de construir un fonament racional que ho justifiqui i ens permeti de mantenir aquest*

status”. Els manuals d’economia aporten una gran quantitat de conclusions procedents d’estudis macroeconòmics que els polítics consumeixen ràpidament. Qualsevol sector socioeconòmic té febleses i forteses, i els seus responsables han d’actuar amb prudència i intrepidesa per tal d’equilibrar-les i fer possible la supervivència de les seves empreses i institucions.

La realitat de la segona dècada del segle XXI és que amb prou feines s’han fet anàlisis d’aquesta mena, com a mínim anàlisis agregades o consolidades. Es publiquen els resultats dels assaigs clínics, es revisen i, de vegades se’n fan metanàlisis; finalment, es recullen en protocols clínics i en tractats de Medicina Clínica. Per contra, són poques les anàlisis i avaluacions farmacoeconòmiques que es publiquen. No obstant això, cal considerar que la Farmacoeconomia proporciona únicament models per a l’anàlisi cost-efectivitat o cost-utilitat, que resulten insuficients per a valoracions d’abast general.

Existeixen algunes iniciatives recents. La Federació Europea d’Associacions d’Indústria Farmacèutica (EFPIA) recull a la seva pàgina web alguns resums i estudis que aporten una visió parcial sobre l’assumpte. L’enfocament és completament legítim i pot millorar-se mitjançant la inclusió dels resultats de nous estudis i revisions, fins i tot aquells casos que no siguin favorables als interessos de la indústria farmacèutica.

L’any 2015, EFPIA va calcular que l’esperança de vida en néixer s’havia allargat 1,74 anys durant el període 2000-2009 en 30 països de l’OCDE i que el 77% d’aquesta millora es devia a les innovacions farmacològiques. L’enfocament té certa solidesa, però li manca basar-se en informació de tipus qualitatiu. Per exemple, una estimació sobre el cost de l’obtenció d’aquesta millora li proporcionaria un valor addicional.

La mateixa font assignà una millora de 3 anys en l’esperança de vida durant el període 1980-2008. En aquest cas, el 83% de la millora es devia als agents antineoplàstics innovadors. Als EEUU, la mortalitat de les malalties canceroses havia baixat un 22% des de la dècada de 1990, i el 83% de la millora es devia a la introducció de medicaments nous. Centrant-se en la supervivència a 5 anys en patologia oncològica, hauria passat del 48,9% al 68,7% entre 1975 i 2011. Les dades corresponents a la supervivència a 5 anys per a alguns tumors es presenten a continuació.

<u>Tumor</u>	<u>1975</u>	<u>2011</u>
Càncer de mama	74,8	90,7
Limfoma no-Hodgkin	46,5	71,9
Càncer de pròstata	67,7	99,4

L’anàlisi s’ha fet seguint els criteris acceptats a finals del segle XX, i certament són correctes. Això no obstant, no s’inclou cap menció als tumors de pulmó i aparell digestiu, ni a les leucèmies agudes de la sèrie mieloide, àrees de la patologia en les que els resultats són més modestos, si és que n’hi ha. D’altra banda, els criteris han evolucionat des de l’any 1975 i en la segona dècada del segle XXI té més sentit referir-se a les malalties neoplàstiques en sentit ampli. Hi ha diferències absolutes en càncer de mama entre les dues dates degut al status HER-2 i a si la malaltia té metàstasis en el moment de ser diagnosticada; aproximadament el mateix es pot afirmar del càncer de pròstata. Nombroses malalties s’agrupen sota la denominació de limfoma no-Hodgkin i,

malgrat això, les seves formes de diagnòstic eren diverses, així com els resultats terapèutics.

La mortalitat per VIH ha disminuït un 85% en 20 anys. La SIDA ha passat de ser considerada una malaltia mortal a crònica. Aquesta afirmació s'ha de completar amb el càlcul del cost en medicació que s'assigna a un malalt de SIDA, i a partir d'això, es poden establir comparacions amb el cost farmacològic d'un any de tractament d'un malalt diabètic o hipertensiu.

Tractament antiretroviral	3.000 - 13.000 €/any
Tractament antihipertensiu	10 – 40 €/any
Tractament antidiabètic	10 – 1.800 €/any

Espanya, dades de 2016, SNS

Això no obstant, cal explicar que gairebé cap fàrmac antihipertensiu no es trobava protegit per patent l'any 2015, però el cas dels nous antiretrovirals i antidiabètics era molt diferent. Els antiretrovirals es continuen beneficiant de la concepció social de la SIDA i de la pressió que les associacions de malalts exerceixen sobre les autoritats, així com l'estratègia inicial en el desenvolupament de fàrmacs actius enfront el VIH. En el cas dels antidiabètics, els GLP-1, les glifozines i els anàlegs de la insulina aporten beneficis limitats quan es comparen amb la metformina, les sulfonilurees o la insulina obtinguda per bioenginyeria, de manera que els seus preus durant el període de protecció per patent no poden ser tan elevats com passava a començaments del segle XXI.

El compliment de les pautes farmacoterapèutiques

Les recomanacions elaborades pels metges en exercici inclouen fàrmacs, instruccions per a la seva correcta utilització, comentaris sobre estil de vida i precaucions que cal observar. Els tractaments funcionen quan el diagnòstic és encertat i el malalt és l'adequat, però tenen una alta probabilitat de fallar quan aquest no segueix fidelment les instruccions del metge. El compliment de les directrius aplicables és essencial per tal que els resultats de la intervenció responguin a les expectatives.

Existeixen moltes raons per a desatendre les instruccions de qui ha prescrit un tractament farmacològic. Si les pautes de dosificació són complexes, els malalts grans -i els nens i els adults joves- els obliden o, encara pitjor, els confonen. L'administració de formes injectables requereix amb freqüència la intervenció d'un professional sanitari que no sempre és accessible per al pacient. Les formes líquides són de vegades difícils de manejar. A determinats malalts els costa d'empassar certes formes orals sòlides. I així successivament.

Els professionals sanitaris han alertat sobre aquestes qüestions des de fa molt de temps, i els investigadors s'han esforçat per a millorar la disponibilitat dels fàrmacs. S'han millorat els perfils farmacocinètics dels fàrmacs de referència -en general, augmentant-ne la semivida plasmàtica de manera que la posologia es limiti a una o dues administracions diàries-, s'han incorporat dosificadors de precisió a formes oftàlmiques i altres formes de dosificació. S'han desenvolupat agulles atraumàtiques per a les xeringues precarregades d'administració subcutània. Els injectables d'administració prolongada fan possible que determinats medicaments hormonals es puguin pautar en

administració mensual o trimestral. Gràcies als pegats cutanis, s'optimitza l'administració de medicaments que exigeixen una absorció prolongada, però que poden requerir una interrupció ràpida. Molts principis actius d'utilitat ben establerta es beneficien dels avenços en tecnologia.

El desenvolupament galènic facilita el compliment de les pautes de tractament farmacològic i ha de rebre l'oportuna consideració en els processos d'avaluació. L'existència de dispositius d'administració per a medicaments d'ús hospitalari és rellevant ja que afecten la feina d'infermeria i del personal auxiliar. Aquests i altres avenços són ben rebuts per part del personal de l'hospital, però difícilment són reconeguts en els processos de preu i finançament.

La ignorància sobre l'eliminació dels medicaments

Una quantitat important de medicaments es rebutja sense fer-se servir. A Espanya, cada any es recullen moltes tones d'envasos sencers o mig consumits. És probable que el rebuig farmacològic a les escombraries sigui superior a les quantitats recollides a les oficines de farmàcia mitjançant el Sigre.

Resulta difícil de valorar l'impacte ecològic produït pels medicaments rebutjats, però alguns estudis *ad hoc* fets en depuradores mostren que molts principis actius són nocius per a la flora bacteriana responsable de la depuració de l'aigua. Un vessament accidental d'antimicrobians pot inutilitzar total o parcialment una unitat de depuració.

La part bona és que qualsevol professional de la indústria i de la logística farmacèutica està familiaritzat amb els problemes associats amb el rebuig de medicaments gràcies a les GMP i GDP. Gairebé tots els països disposen de legislació sobre aquest assumpte.

Els factors del benestar

Quan els malalts van al metge busquen o bé guarir-se o bé un alleujament. En una economia lliure estan disposats a pagar per cada unitat de salut obtinguda després d'una visita fins a assolir un màxim que depèn de la seva capacitat de compra (màxima renda que estan disposats a assignar a l'assistència sanitària, també anomenada restricció de sostre). Quan existeix un sistema de prestacions sanitàries, aquesta restricció no opera, i la demanda acostuma a tendir a l'infinit. No obstant això, la Biomedicina té límits que operen fins i tot en situació de recursos il·limitats.

La restricció de sostre també existeix a l'estat del benestar i consisteix en el màxim que el Govern pot assignar a l'assistència sanitària de caràcter públic. La diferència radica en la sensibilitat derivada de la proximitat al sostre econòmic. Un ciutadà pot ser incapaç de sufragar una factura d'assistència sanitària, però el més probable és que sigui igualment insensible a la restricció financera experimentada pel pressupost de l'Estat.

La Farmacoeconomia és la branca de la ciència econòmica que s'ocupa de l'assignació dels recursos a la prestació farmacèutica. Els seus fonaments teòrics són comuns a la macroeconomia, la teoria d'hisenda pública i el dret pressupostari. Les primeres passes per tal d'il·luminar el tema tenen molt en comú amb l'anàlisi de costos.

Les tècniques d'anàlisi d'eficiència comparen el cost incorregut i els resultats en salut, que són específics d'una malaltia. Es pot donar un pas endavant i substituir les

mesures del resultat en salut per paràmetres indicatius de la qualitat de vida. En aquest cas, som al davant d'una anàlisi de cost-utilitat. Tanmateix, es pot fer servir la tècnica d'anàlisi cost-benefici quan hom compara el cost incorregut amb el cost de l'alternativa de no finançar la intervenció terapèutica en qüestió, o els fluxos econòmics produïts per ella. Aquestes tres opcions d'anàlisi conformen el ventall de tipus d'eines d'anàlisi de costos en Farmacoeconomia.

L'anàlisi farmacoeconòmica proporciona informació sobre els factors del benestar. Alguns són senzills i s'expliquen per ells mateixos, com passa amb els estàndards sociodemogràfics. D'altres, més complexos, requereixen estudi, però quan es resumeixen són més accessibles. Per exemple, podem revisar la proposició següent:

La despesa hospitalària s'hauria multiplicat per 4 en el període 1995-2003 si no haguessin entrat en terapèutica els nous fàrmacs d'acció cardiovascular.

Hom fa referència a una anàlisi cost-benefici en la que es va comparar el cost d'hospitalització evitat amb el cost dels fàrmacs indicats en patologia cardiovascular. Es conclou que aquests fàrmacs contribueixen positivament a la racionalització de costos sanitaris als països de l'OCDE. Queda per esbrinar si la metodologia de l'anàlisi va ser correcta però, de ser així, les conclusions s'han de considerar vàlides.

Una anàlisi d'aquesta mena requereix quantitats ingents de dades, el desglossament de les quals ha d'informar sobre els factors de benestar associats a la Farmacoteràpia. Amb la finalitat de resumir, detallem els més rellevants:

- Factors sociodemogràfics
- Assignació de processos biomèdics a la població
- Marc institucional
- R+D
- Educació i formació continuada del personal sanitari
- Accés a les tecnologies sanitàries

El nou paradigma és l'eficàcia

El resultat en salut ideal és, per definició, la curació, i les ciències biomèdiques s'han d'esforçar per tal d'aconseguir-la, encara que en molts casos no sigui possible. El concepte tradicional d'alleujament o pal·liació és insuficient per a portar a terme una anàlisi sobre una intervenció mèdica no curativa. Per tal de donar resposta a aquest desafiament s'han desenvolupat unitats de mesura dels resultats en salut -i es continua investigant sobre aquest tema.

Com més difícil és tractar una malaltia, o com més mortífera és, tant més modesta ha de ser la unitat de salut utilitzada. El problema que apareix en aquests casos és que aquestes unitats de mesura es situen en la proximitat de la manca de significació, i l'esforç investigador és inútil pel fet de ser irrellevant. En termes pràctics, l'aplicació d'eines d'avaluació farmacoeconòmica a intervencions no curatives pot portar a conclusions sense rellevància.

Contribució dels medicaments veterinaris

No és freqüent trobar estudis sobre la contribució dels medicaments veterinaris al benestar. El seu paper en la salut animal és molt rellevant, el que ve a ser tant com dir que també ho és en la salut humana.

Sense treure cap importància a les modernes tècniques d'explotació ramadera ni als avenços en veterinària, es pot afirmar que la disponibilitat de medicaments veterinaris nous juga un paper clau en la millora de la salut animal. L'efecte sobre l'estat general de la cabanya és ben conegut i no s'exagera si hom afirma que les noves tecnologies agropecuàries són la principal defensa enfront de la fam. L'assistència veterinària i els medicaments veterinaris són pedres angulars en aquestes tecnologies.

La recerca com a enfocament fonamental

Els investigadors tenen grans dosis d'enginy i de curiositat. És una característica definitiva de la natura humana. La millora registrada en la salut humana i animal hi té una relació directa.

La qüestió de si els professionals sanitaris han de dedicar-se en part a la recerca apareix indefectiblement en el moment d'assignar recursos a l'assistència sanitària. Qualsevol científic recomanarà concentrar-se en les tasques clau a causa de l'eficiència, cosa que fa pensar que seria un error combinar recerca amb l'activitat nuclear. Això no obstant, en la pràctica mèdica sempre hi ha espai per a la recerca. Tal com recull l'Associació Mèdica Mundial, la bona pràctica mèdica requereix que es combini amb la recerca clínica.

Farmacologia molecular

La identificació de receptors cel·lulars i el seu caràcter de dianes biològiques dels fàrmacs obrí el camí de la Farmacologia molecular. La fracció activa d'un fàrmac s'uneix a estructures proteiques de la cèl·lula, i aquesta unió desencadena l'efecte farmacològic. La recerca farmacològica ha evolucionat cap a la identificació precisa d'estructures subcel·lulars vinculades a la patogènesi de la malaltia. Quan s'ha identificat la diana, el pas següent consisteix en desenvolupar substàncies actives capaces d'interferir amb els processos bioquímics en els quals radica el mecanisme patològic.

La Biologia ofereix diverses opcions per a dissenyar i desenvolupar aquestes substàncies amb capacitat per a interferir. Els anticossos monoclonals ocupen un lloc preferent en aquestes primeres dècades del segle XXI per causa de la disponibilitat de la tecnologia dels híbridomes. La major part dels anticossos monoclonals pertanyen a la família de les immunoglobulines G, amb la que tenim gran experiència.

Els primers deu anys de disponibilitat d'anticossos monoclonals ha produït resultats dispersos. Indicats en malalties neoplàstiques, en artritis reumatoide i en degeneració macular, l'elevat preu d'aquests medicaments ha impedit que es facin servir de manera àmplia i ha frenat l'obtenció de prou evidència clínica. Rituximab, bevacizumab i trastuzumab són *gold standards* en el tractament de limfomes no-Hodgkin, càncer colorectal metastàtic i càncer de mama HER2+, i ranimizumab és el tractament d'elecció en la degeneració macular humida. Per desgràcia, cap d'aquests tractaments no és definitiu.

Les teràpies dirigides han millorat la taxa de remissions en artritis reumatoide i representen una opció terapèutica interessant. L'alt preu d'aquests fàrmacs és el principal obstacle per a la generalització d'aquesta línia de tractament. La competència de fàrmacs biosimilars està entrant als mercats des de l'any 2015 i s'observa una

velocitat creixent en el guany de quota de mercat si es compara amb els primers biosimilars (HGH, filgrastim, epoetina). Cal esperar que l'estalvi obtingut redundi, entre altres aspectes, en l'augment de les poblacions tractades i, d'aquesta manera, acceleri la velocitat de generació de dades clíniques en condicions de vida real, aspecte clau per al posicionament terapèutic adequat d'aquestes i d'altres famílies d'anticossos monoclonals.

Una menció especial mereixen els anàlegs de proteïnes humanes, que també corresponen a teràpies dirigides encara que, en aquest cas, hom busca optimitzar l'acció bioquímica produïda de manera natural per la proteïna base. Els anàlegs de la insulina i d'algunes hormones adenohipofisàries són exemples d'aquest tipus de teràpia. El seu objectiu és disposar de fàrmacs més eficients que les proteïnes d'origen natural. Els primers fàrmacs d'aquesta mena han estat els anàlegs de la insulina i de la FSH. El seu cost, per bé que superior al dels fàrmacs biològics de base, no és tan elevat com el dels anticossos monoclonals.

Noves entitats químiques: encara una perspectiva vàlida?

A començaments del segle XXI va pensar-se que la Química Mèdica passaria a la història. Un seguit de fites recents dóna suport a la hipòtesi contrària.

Els inhibidors de la tirosin-cinasa van néixer a la fi del segle XX i es van desenvolupar principalment per a indicacions neoplàstiques -el primer d'aquests fàrmacs fou l'imatinib, avui indicat exclusivament en la leucèmia mieloide crònica- i va seguir-se de desenes de fàrmacs indicats tant en tumors sòlids com en hemopaties malignes. El segon tractament farmacològic de la fibrosi pulmonar -nintetanib- també pertany a aquesta família químic-terapèutica.

El panorama terapèutic de la infecció per virus d'hepatitis C va començar a canviar durant els anys 1990. L'associació interferó-ribavirina mostrà taxes d'eliminació de la càrrega vírica aproximadament en un 40% dels casos. La segona generació d'antivirals d'acció directa elevà la taxa al 90% i les darreres associacions situen el nivell d'eliminació en el 95% quan s'administren en malalts ben seleccionats. La durada dels tractaments ha baixat de 24-48 setmanes a 8-12 setmanes.

Els ITK i els AVAD són exemples rellevants de la validesa de l'estratègia investigadora en NEQ, però no són les úniques. El cicle de vida d'una família químic-terapèutica és incert.

III. Més enllà de la innovació disruptiva

Quan el regulador competent s'enfronta a l'expedient d'autorització d'un medicament que conté un nou principi actiu, els objectius d'avaluació es posen a dalt de tot. L'avaluació d'eficàcia, seguretat i qualitat es fa a partir de les dades facilitades pel sol·licitant. Des de començament del segle XXI, el nombre de malalts inclosos en l'assaig clínic pivot és molt petit.

La incertesa és molt inferior en el cas d'innovacions formulades amb principis actius ben coneguts. D'altra banda, les noves tecnologies permeten pal·liar o compensar els factors negatius que limiten la utilitat terapèutica d'aquests fàrmacs. Els aspectes farmacocinètics poden millorar gràcies a les tecnologies i materials de darrera generació.

L'optimització de principis actius ben coneguts constitueix un desafiament atractiu. Els reguladors tramiten sovint expedients d'autorització de fàrmacs d'utilitat ben establerta que es presenten en formulacions noves o bé que incorporen dispositius d'alta tecnologia. L'avaluació es dirigeix a les propietats farmacològiques de base que són afectades pels artificis tecnològics, així com els resultats en salut associats al seu ús clínic, però normalment aquestes dades es troben recollides a la bibliografia biomèdica. Per tant, l'avaluació s'orienta a confirmar els aspectes terapèutics modificats favorablement per la tecnologia aplicada per a desenvolupar la nova forma de dosificació.

Anàlisi de les restriccions

Investigador i avaluador comparteixen alguns aspectes referents al desenvolupament optimitzador. Si el principi actiu pertany a la categoria dels fàrmacs d'ús ben establert, les limitacions a la seva aplicabilitat clínica són fàcilment accessibles a través d'experts o bé consultant la literatura. La primera tasca consisteix en identificar els límits i les restriccions, així com confirmar-ne la rellevància.

L'abordatge mitjançant la metodologia de solució de problemes ofereix avantatges durant la fase de disseny, però pot ser irrellevant per al regulador que ha de decidir sobre l'autorització de comercialització. La tasca es concreta en verificar si les restriccions o limitacions recollides a la Farmacopea han estat superades per la nova forma d'administració. Aleshores, la feina d'avaluació s'orientaria envers la confirmació de si l'equip investigador ha trobat i desenvolupat l'artifici que permet superar aquesta limitació per a l'ús terapèutic del principi actiu.

Un observador curós conclouria que l'equip investigador que prepari l'expedient per a l'autorització de comercialització del fàrmac que en algun moment fou innovador, passà per alt la seva optimització, i el mateix haurien fet els genèrics posteriors. És més encertat pensar que altres científics han estat capaços d'aprofundir sobre el conjunt de restriccions recollides a la fitxa tècnica en forma d'avertiments, contraindicacions i efectes adversos de manera que s'aconsegueixi un fàrmac tant o més eficaç, segur i convenient. També pot ser el clínic qui identifiqui una subpoblació de pacients en els que el medicament sigui beneficiós si se solucionen els problemes que en limiten la utilització. El regulador ha d'abstreure's d'aquest marc a l'hora de garantir que el nou medicament és segur, eficaç i que té prou qualitat. El millor de tot és que, si es produeix

l'autorització per a la comercialització, es reconeixen els aspectes favorables generats pel procés de recerca i es recullen en la nova fitxa tècnica.

Apropant-nos a les limitacions

L'enfocament tradicional consisteix en la millora galènica per tal d'incrementar la quantitat de fàrmac que s'absorbeix, modificar les taxes i paràmetres d'absorció i d'excreció, i ampliar la semivida plasmàtica. Durant el darrer mig segle s'han desenvolupat formes d'alliberament prolongat que permeten l'administració parenteral d'hormones un cop cada diversos mesos o bé una administració diària per a les formes orals. D'aquesta manera, s'extrema la facilitat dels tractaments mitjançant la utilització de materials sofisticats com ara microesponges o substàncies de gran capacitat adsorbent en el procés de desenvolupament. Les membranes biològiques són sovint muralles, però la tecnologia és capaç de trobar-ne els punts febles i els modifica per tal de deixar pas a les substàncies actives. Convé recordar que les formes parenterals van ser les primeres eines que van superar la barrera i poc després van seguir-se de les pomades i els pegats.

Els perfils hidrofílics/hidrofòbics es poden alterar i, en conseqüència, es modifica la velocitat d'absorció d'una substància activa. Les tècniques aplicades poden ser físico-químiques, químiques o bé una combinació de les dues. Els contraceptius en formes *depot* es fonamenten en aquest enfocament i les tenim disponibles des dels anys 1970.

Millores galèniques

La galènica és la intel·ligència farmacèutica. La locució *millora galènica* es fa servir de manera rutinària cada vegada que una forma de dosificació basada en noves tecnologies facilita l'administració o bé millora la posologia.

En essència, la millora galènica depèn del fet que s'apliqui una tecnologia nova al principi actiu -tecnologia que no estava disponible en el moment del desenvolupament primigeni del medicament-. El resultat és un medicament nou, les indicacions i mètode d'administració del qual són diferents i requereixen recerca clínica abans d'emetre l'autorització de comercialització pertinent. Això no significa que aquests nous medicaments necessitin un desenvolupament clínic complet. Algunes etapes es poden evitar -com ara els assaigs clínics de fase I-, i unes altres es poden suavitzar.

La tecnologia galènica és al darrere dels pegats i de les formes d'administració transdèrmica que eviten els problemes associats a la via oral en molts malalts. Tanmateix, aquestes formes d'administració permeten la retirada immediata de la font del fàrmac i contribueixen a minimitzar la quantitat que en passa a la circulació, un aspecte important quan la substància activa és un analgèsic opiàci o un vasodilatador de la família dels nitrats. Els pegats poden optimitzar l'absorció de l'oxibutinina, un antiespasmòdic clàssic, o bé dirigir la concentració precisa de corticosteroide cap a les àrees cutànies que la necessiten, al mateix temps que se'n preserven les zones que l'envolten.

Les formes orals han estat optimitzades mitjançant l'extensió del temps d'absorció -fet que amplia la semivida plasmàtica del fàrmac- i també accelerant l'absorció a través de la mucosa gingival o la zona sublingual -les formes *flas* permeten

una absorció gairebé instantània de la substància activa i impedeixen que el malalt no cooperador escupi el comprimit convencional-. També en circumstàncies d'urgència com ara l'atac epilèptic o la crisi psicòtica hom pot fer servir l'administració perlingual de midazolam o la sublimació d'un antipsicòtic. La via oral segueix essent la preferent, i mereix molta atenció en el desenvolupament galènic.

La tecnologia dels inhaladors ha evolucionat ràpidament i les formulacions de pols seca han guanyat terreny als aerosols inhalats. En aquests medicaments -apareguts a finals del segle XX- la tecnologia s'orienta envers la determinació precisa del diàmetre de la partícula i de la seva distribució, així com al disseny de dispositius d'inhalació que optimitzen l'administració de la pols seca mitjançant la minimització de les pèrdues o bé evitant la microagregació. Un pas endavant en aquest camí és la formulació múltiple, que obliga a extreure el desenvolupament tecnològic.

Farmacologia de precisió o drug targeting

El direccionament de substàncies actives cap als *loci* biològics es pot beneficiar de la tecnologia farmacèutica. Els liposomes han estat investigats des dels anys 1970 i s'han trobat aplicacions en alguns tractaments antineoplàstics en facilitar que la substància citostàtica s'alliberi majoritàriament a l'òrgan diana.

La utilització d'anticossos monoclonals com a portadors de substàncies altament tòxiques és una línia atractiva, els resultats de la qual, fins ara, són modestos -només trastuzumab-entansina ha assolit l'autorització de comercialització-, però constitueix una eina per a treballar en bioquímica. Les bales màgiques de Paul Ehrlich perviuen, encara que canviïn de paradigma.

IV. Els nous camins

En diverses ocasions s'ha vaticinat una victòria àmplia sobre grans grups de malalties com a resultat d'un avenç tecnològic, farmacològic o biològic. Aquestes profecies no han passat d'això. La malaltia segueix present en el segle XXI.

No hem d'entrar en plantejaments filosòfics, sinó en realitats. Els indiscutibles avenços citats en les pàgines anteriors parlen per ells mateixos. En aquestes dècades inicials del segle XXI, la Humanitat disposa de millors eines terapèutiques que en cap altre moment de la Història, i el desafiament comença a ser doble. Conservar els beneficis assolits mentre hom explora nous camins.

A finals de la dècada de 2010, per primera vegada la teràpia cel·lular i la teràpia gènica comencen a donar fruits concrets. Cal esperar que un cert nombre de malalties rares i de processos oncològics es beneficiaran d'aquests nous camins en els que la Farmacologia convergeix amb altres intervencions mèdiques. Hi ha qui pensa que es podran eradicar diverses malalties, però cal equilibrar aquest optimisme amb les experiències recents amb línies de treball tan prometedores en el seu dia, com ara els anticossos monoclonals i els ITK. Era desitjable assolir com a mínim resultats de cronificació de patologies neoplàstiques similars als obtinguts en la diabetis o la hipertensió, però l'experiència de més d'una dècada amb aquests nous tractaments és molt més modesta.

Els resultats preliminars amb les primeres teràpies gèniques són prometedors i fins i tot es parla de curació en alguna patologia. Desitgem que una experiència clínica més gran ho confirmi.

Això no obstant, els científics han d'explorar nous camins en cerca de remeis per als patiments de l'home i dels animals. Probablement aquesta tasca s'allargui mentre l'*Homo sapiens* camini sobre la Terra per a, després, ser rellevat per uns altres homínids superiors.

V. Nota final

L'autor agraeix des d'aquestes pàgines tots aquells que, d'una manera o d'una altra, l'han ajudat en una carrera professional el sentit últim de la qual és la millora del benestar de la Humanitat. A tots els professionals dels que ha après i amb els que ha col·laborat, als poders públics i institucions en les que ha treballat o amb qui ha interactuat, així com als familiars i amics que li han donat suport en qualsevol moment, fins i tot en els més difícils.

Una menció especial es **dedica als Acadèmics que han considerat oportuna la presentació de la seva candidatura** i als òrgans de direcció de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona, que li han atorgat una dignitat tan important.

A tots, el meu agraïment més profund i el compromís ferm de seguir treballant en les mateixes línies per tal de no defraudar-los.