

## Resumen

En este artículo resumimos las principales contribuciones que la economía industrial ha hecho al conocimiento de la naturaleza, características y evolución de la I+D farmacéutica. Repasaremos la división del trabajo entre sector público y sector privado y la relación entre I+D y riesgo. Después analizamos los incentivos que la impulsan, el patrón de la competencia entre las empresas innovadoras y las teorías que lo explican. La estructura cambiante de estas actividades, la eficiencia asignativa en sentido amplio, incluidos los costes que implican, su productividad y su rentabilidad se estudian sucesivamente. Acabamos discutiendo los factores determinantes de la I+D. Varios dilemas de las políticas industrial, tecnológica, de salud y desarrollo económico relacionadas con el sector farmacéutico pueden plantearse y resolverse mejor recurriendo a este cuerpo de conocimiento.

*Palabras clave:* industria farmacéutica, I+D farmacéutica.

## Abstract

This paper is a short review of the main contributions of Industrial Economics to improve our knowledge about the nature, characteristics and dynamics of pharmaceutical R&D. The overview first elucidates the public-private division of labour and the particular relation of pharma I+D with risk. The ultimate incentives driving I+D, the pattern of competition among innovative firms and the theories advanced to explain these patterns follow. Next points considered are the changing structure of pharma I+D, allocative efficiency comprising costs, productivity and returns. A discussion of the determinants driving R&D in this sector closes the overview. A number of dilemmas arising in industrial, technological, health, and development policies in the pharmaceutical sector are better understood ad solved relying on the stock and flow of knowledge provided by Industrial Economics.

*Keywords:* pharmaceutical industria, R&D pharmaceutical.

*JEL classification:* L65, O31.

# LA ECONOMÍA DE LA I+D EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: UN RESUMEN

Félix LOBO

Universidad Carlos III de Madrid

## I. INTRODUCCIÓN

La investigación y desarrollo tecnológico (I+D) en la industria farmacéutica es un tema de gran interés porque afecta sustancialmente al bienestar social, ya que los medicamentos son una herramienta fundamental para prevenir, tratar, curar enfermedades y mejorar la calidad de vida. Por ello, estas actividades se proyectan sobre los sistemas de salud e influyen en su estructura, su dinámica y sostenibilidad. Se sitúan también en la frontera del conocimiento y contribuyen de manera fundamental a perfilar y remodelar el futuro tecnológico de la sociedad. La economía industrial proporciona una perspectiva que desvela muchos de las claves que explican su evolución. Por ello, vamos a resumir en este artículo sus principales hallazgos.

La industria farmacéutica es uno de los sectores de mayor intensidad en I+D. Medida por la proporción que los gastos de I+D representan sobre la cifra de ventas o sobre su valor añadido alcanza uno de los valores más altos de toda la industria. En los países de la OCDE gasta en I+D el 14 por 100 de su valor añadido, solamente por detrás de las industrias aeronáutica y espacial (18 por 100) y electrónica y óptica (17 por 100) y mucho más que la media para toda la industria (6 por 100) (OCDE, 2017), como se ve en el gráfico 1. Pero en EE.UU., donde

la intensidad es mayor, su I+D farmacéutica sobre ventas multiplica por cinco la media de las manufacturas, (Scherer, 2010). En dicho país se realiza más de la mitad de todo el gasto de la OCDE (OCDE, 2017) y los costes de I+D por empleado son más del doble que en otras industrias.

La investigación y desarrollo tecnológico (I+D) de medicamentos plantea numerosas *preguntas* a las que la economía industrial ha tratado de dar respuestas que aquí resumimos. En primer lugar, nos podemos interrogar por la división del trabajo entre sector público y sector privado y por la relación entre I+D y riesgo. Después cabe preguntar ¿cuál es el motor de la innovación farmacéutica privada? ¿Cómo es el proceso de la competencia entre las empresas innovadoras? ¿Qué teorías se han construido para explicarlo?

También nos interesa conocer la estructura de las actividades de investigación y desarrollo tecnológico y su evolución. Por otro lado, la eficiencia asignativa de la I+D farmacéutica es un tema que veremos abarca varias cuestiones complejas como sus costes y su productividad. Analizar la rentabilidad de la I+D es el paso lógico siguiente. ¿Cuáles son los factores determinantes de la I+D? Brevemente mencionaremos los principales.

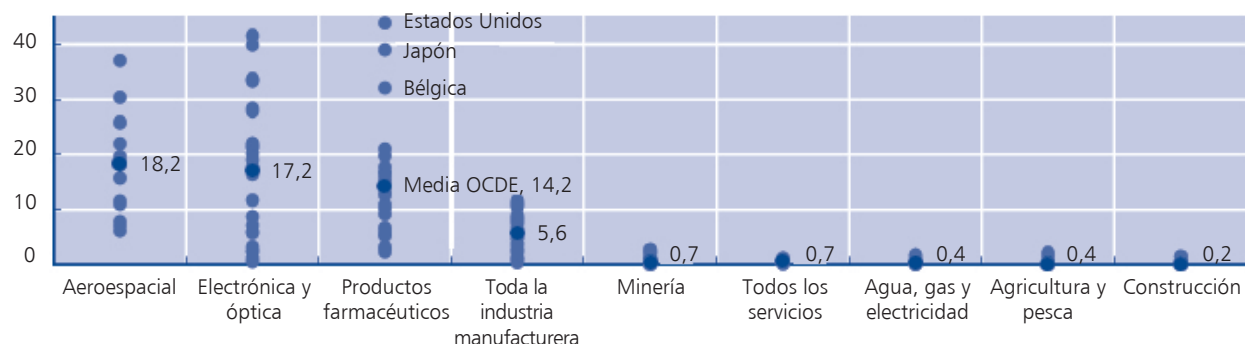
Como ocurre en cualquier sector, la investigación científica

GRÁFICO 1

## INTENSIDAD DE LA I+D POR INDUSTRIA.

## GASTO DE LAS EMPRESAS EN I+D (GEID) COMO PORCENTAJE DEL VALOR AÑADIDO BRUTO (VAB)

GEID/VAB, porcentajes



Fuente: OCDE (2017).

básica o fundamental genera efectos externos que exigen su financiación en buena medida con *fondos públicos*. En las fases más aplicadas de desarrollo los incentivos de mercado atraen a las *empresas privadas*, pero necesitan ser complementados o suplidos con mecanismos creados por las legislaciones, como las patentes, a los que nos referiremos al final. Se ha estimado que en los países de alta renta el 60 por 100 de toda la investigación relacionada con salud es financiada por el sector empresarial privado, el 30 por 100 por los estados y el resto por entidades sin fines de lucro y fondos propios de las universidades (Rottingen *et al.*, ob. cit. por OCDE, 2017).

Como la distinción entre fases básicas y aplicadas de la investigación no es tajante, surgen discusiones sobre la distribución de los beneficios resultantes entre el sector público y privado, si ambos han participado en el proceso. En EE.UU., la Ley Stevenson-Wydler de 1980 permite el registro de patentes por empresas privadas de innovacio-

nes que han sido desarrolladas en colaboración con entidades públicas, como los National Institutes of Health, o financiadas con fondos públicos. Pero podemos aceptar la apreciación de Comanor: incluso si la contribución del sector público facilita la creación de nuevos medicamentos, no es menos cierto que partes importantes del proceso de descubrimiento se realizan en laboratorios de investigación industriales (Comanor, 2007). En gran medida, los esfuerzos de investigación públicos y privados son complementarios (Comanor, 2007). «Existe una división del trabajo. Los centros académicos tienen ventaja comparativa para impulsar la ciencia que fundamenta la innovación de medicamentos y las empresas farmacéuticas destacan desarrollando moléculas en la forma apropiada para su uso terapéutico» (Scherer 2010; p. 551).

Uno de los rasgos definitorios de la I+D es que se trata de una actividad esencialmente *arriesgada*, con un elevado nivel de incertidumbre acerca de su éxito

o fracaso. En el caso de los medicamentos se estima que menos del 30 por 100 de los investigados en la fase I de los ensayos clínicos llega hasta la fase III (Lakdawalla, 2018). La tasa de éxito de los estudios clínicos (probabilidad de que un producto que empieza a ser estudiado en humanos termine obteniendo autorización de comercialización) se ha cifrado en un 7 por 100 por Mestre-Ferrándiz, Sussex y Towse (2012) y en un 11,8 por 100 por DiMasi, Grabowski y Hansen (2016) referida a 2013 (1). Esta última tasa habría caído desde el 21,5 por 100 calculado en un estudio anterior de los mismos autores (2007) referido a 2005. Además, el riesgo de fracaso persiste en fases tardías del ciclo de I+D, en contraste con otras industrias (Scherer, 2010). El riesgo implica costes financieros y su elevación determina aumentos de los costes de la I+D que pueden ser muy importantes, como veremos más adelante. En estos hechos se basa una de las justificaciones de los altos beneficios que sistemáticamente presenta esta industria.

## II. EL MOTOR DE LA I+D Y TEORÍAS EXPLICATIVAS

¿Cuál es el motor de la innovación farmacéutica privada? Es la expectativa de altos beneficios en el marco de la competencia entre las empresas innovadoras. Scherer (2001) diseccionó la relación entre beneficios e inversiones en I+D en tres dimensiones: si los productos innovadores generan beneficios; si los beneficios sirven como fuente de financiación interna; y si las expectativas de futuros beneficios pueden aumentar los gastos actuales en I+D. Este último aspecto es el que más nos importa aquí, en un sector en el que la I+D es decisiva y hace que la *competencia* entre las empresas innovadoras sea básicamente *dinámica*, es decir, se expresa en el lanzamiento de productos nuevos más que en ninguna otra dimensión (por ejemplo, los precios). Hacia 2010 se investigaban en ensayos clínicos 50 o 60 medicamentos contra la enfermedad de Alzheimer y unos 2.000 para el cáncer (Scherer, 2010). Congruentemente, se ha comprobado que los ingresos (flujo de caja) son uno de los determinantes más importantes del gasto en I+D de las empresas farmacéuticas (Grabowski, 1968; Grabowski y Vernon, 2000; y Lakdawalla, 2018).

Según una *teoría* muy sugestiva los nuevos medicamentos son desarrollados por empresas que —estimuladas por las expectativas de los altos beneficios que genera el monopolio de las patentes— corren una *carrera* por lanzar las primeras el producto y conseguir la primera *patente*, o bien, productos y patentes sucesivas para desbanca al primigenio (el «cabeza de serie»), total o parcialmente, pues «el

ganador se lleva todo el premio». La carrera termina por erosionar progresivamente las rentas de monopolio y puede acortar significativamente su disfrute. Esta competición genera un efecto externo negativo: cuantos más participan en la carrera, menor es la probabilidad de que cualquiera de ellos gane. Por ello, aunque estimula la innovación, también puede llevar a un nivel excesivo de entrada en el mercado y de inversión en innovación imitativa y redundante. Lakdawalla (2018) considera, sin embargo, que este modelo no es exactamente aplicable a la industria farmacéutica, porque la ventaja de ser el primero a veces no se concreta, los seguidores obtienen las mayores cuotas de mercado y los perdedores terminan comercializando productos ligeramente diferenciados.

Una teoría parecida es la de los «camino paralelos»: la incertidumbre sobre el producto innovador puede aconsejar desarrollar y estudiar numerosas moléculas alternativas, ya sea en el seno de una misma empresa o entre empresas competidoras (Scherer, 2010). Seguir simultáneamente caminos paralelos aumentaría la probabilidad conjunta de éxito.

Scherer (2001, 2010) también interpreta convincentemente el comportamiento inversor en I+D de la industria farmacéutica como un *modelo virtuoso de búsqueda de rentas*, que explicaría el rápido crecimiento de los gastos en I+D desde los años setenta del siglo pasado que han fructificado en importantes nuevos productos. A medida que las oportunidades de beneficio se expanden, las empresas compiten para explotarlo incrementando sus inversiones en I+D,

y quizá también los gastos de promoción de ventas, hasta que el crecimiento de los costes disipa la mayor parte o todos los beneficios. Cuando las rentas alcanzables disminuyen, los gastos en I+D se restringen, de modo que se mantenga una tasa de rentabilidad competitiva.

Otra visión interesante es la *teoría de la innovación acumulativa*. El conocimiento entre las empresas se difunde con relativa facilidad por las obligaciones legales de desvelar el contenido de las patentes y por la publicación de los resultados de la investigación. Por ello, los proyectos de investigación son complementarios más que sustitutivos y en muchas ocasiones los nuevos medicamentos llegan al mercado «en racimos» de productos más o menos similares en un intervalo de tiempo relativamente reducido. Esta teoría interpreta que los progresos no ocurren aislados, porque se basan en la experiencia y los conocimientos previos de los mismos o diferentes laboratorios y empresas investigadores. Esto por un lado disminuye los incentivos del innovador a compartir su conocimiento con sucesivos investigadores o empresas competidoras. Por el contrario, los seguidores estarían incentivados a avanzar en la investigación, ante la expectativa de conseguir una parte del mercado que disfruta el originario.

## III. LA ESTRUCTURA DE LA I+D

¿Cómo ha cambiado la estructura de las actividades de investigación y desarrollo tecnológico en la industria farmacéutica? ¿Cuáles son las estrategias empleadas? ¿Cómo se organiza? ¿Existen economías de escala o

de alcance? En cuanto a los *métodos o estrategias*, el «ensayo y error» con sustancias naturales fue la regla, hasta que el desarrollo de la química orgánica permitió ampliarlo a la síntesis química de numerosas moléculas, con origen en los tintes para la industria textil. En el paso del siglo diecinueve al veinte, se empezaron a cribar moléculas analizando su actividad esperando que alguna presentara virtudes terapéuticas, como ocurrió con la Aspirina® y el Salvarsan®. Este último fármaco, eficaz contra el gran azote de la sífilis, fue descubierto por el genial Ehrlich, quien desarrolló su «teoría de la afinidad»: era posible descubrir moléculas que, como «balas mágicas», atacaran selectivamente ciertos organismos dañinos o células dañadas, sin perjudicar al resto del organismo humano. Después de las sulfamidas, descubiertas en los años treinta, el desarrollo de numerosos fármacos y su cribado, más o menos aleatorio, se convirtió en la regla, llegando a ser descrito, quizá con cierta exageración, como la «ruleta molecular». Tras el descubrimiento y desarrollo de la penicilina por Fleming, Florey y Chain, el cribado de organismos vivos también dio lugar a numerosos antibióticos (un resumen de la fascinante historia de la investigación farmacéutica en Scherer, 2010 y referencias allí citadas).

Pero en los años sesenta del pasado siglo la investigación empezó a descansar cada vez más en el conocimiento científico básico y a orientarse hacia dianas terapéuticas bien definidas *a priori* y a ser menos dependiente del ensayo y error. A partir de la comprensión de los fenómenos bioquímicos y fisiológicos subyacentes a las enfermedades se empezaron a diseñar con mé-

todos deductivos los productos que tenían que alcanzar la diana terapéutica propuesta. Esta investigación «orientada» dio importantes frutos. El propranolol, que salió al mercado en 1964, fue el primer medicamento de diseño. Es un tipo de betabloqueante, es decir, que bloquea los receptores adrenérgicos beta, relacionados con la hipertensión y otros problemas. Fue creado en los laboratorios farmacéuticos ICI por James Whyte Black, quien recibió el premio Nobel de Medicina en 1988, también por la cimetidina, otro fármaco de diseño, que desarrolló en la empresa Smith Kline & French.

Esta nueva estrategia también ha sido facilitada por los avances científicos y tecnológicos en muchos otros campos, como informática y otras tecnologías de la información y la comunicación. Además, esta comprensión creciente de los fenómenos biológicos y bioquímicos subyacentes permitió la irrupción de la *biotecnología*, basada en la ingeniería de las células, especialmente en la manipulación enzimática del material genético. En la actualidad, una parte importante de los frutos de la innovación farmacéutica son los *nuevos medicamentos biológicos o biotecnológicos*. El primero, insulina recombinante humana de Genentech, fue aprobado en 1982. En 2016 ya había 300 productos biotecnológicos aprobados en los Estados Unidos con 250 indicaciones y unas 1.000 moléculas en ensayos clínicos. La tasa de aprobación por la FDA (Food and Drug Administration) de biotecnológicos dobla a los medicamentos tradicionales (Evens, 2016). Son obtenidos por manipulación genética; consisten en proteínas, moléculas grandes y complejas, muy dis-

tintas de los fármacos de síntesis química; están consiguiendo progresos notables en diversos campos terapéuticos (oncología, reumatología, dermatología, gastroenterología, enfermedades autoinmunes...) y exigen métodos de producción complejos, más susceptibles a variaciones que los de síntesis química. Alcanzan ya una gran importancia económica. En 2020 se espera que supongan el 28 por 100 del mercado global de medicamentos, 390.000 millones de dólares (IMS, 2016). Como las patentes de los nuevos biológicos más pioneros empiezan a caducar ya experimentan la competencia de los *biosimilares*. IMS estimó que estos podrían contribuir a ahorrar 100.000 millones de euros en 2020 en EE.UU. y en los cinco mayores países de la Unión Europea conjuntamente (IMS, 2016).

En la actualidad, el desarrollo de la genética y la biotecnología están abriendo las puertas a la «medicina personalizada», que aspira a ajustar los medicamentos a las características personales –perfil genético– de cada paciente y a reprogramar, incluso fuera del cuerpo humano, determinadas células para que sean capaces de regenerarse o combatir células dañinas (como las cancerosas). El ejemplo más conocido son los tratamientos CAR-T. De esta evolución tratan varios artículos de este mismo número monográfico.

Este progreso espectacular de los nuevos conocimientos y estrategias terapéuticas hizo pensar que la innovación daría un gran salto aportando un flujo creciente de medicamentos nuevos (Scherer, 2010). Este flujo ha seguido, sin embargo, una trayectoria compleja de la que hablamos más abajo.

Otra cuestión estructural, ligada a la anterior es ¿hasta dónde llega el proceso de *desconcentración y externalización de la investigación farmacéutica* por fuera de las grandes empresas? ¿Cuál ha sido el impacto de la irrupción de la biotecnología a este respecto? Desde los años ochenta del pasado siglo asistimos a un profundo cambio. Como resultado de los desarrollos tecnológicos, pero también por razones de especialización, se ha producido un proceso de desconcentración de estas actividades que ya no se realizan solo en el seno de la gran empresa, sino que tiene lugar en distintos ámbitos (Comanor, 2007; p. 54). Antes de esa fecha, en todo el mundo alrededor de cuarenta grandes empresas realizaban en su seno toda la investigación de los nuevos productos. Pero, como en otros sectores, la complejidad creciente de los procesos de innovación, de fabricación y comerciales y el desarrollo de las tecnologías de la información hicieron patentes las ventajas de la especialización y se empezaron a externalizar actividades hacia otras empresas.

Por su parte, la incorporación de la biotecnología a la investigación de medicamentos tuvo lugar inicialmente fuera de las grandes empresas farmacéuticas que tenían su base en la química orgánica sintética fina y no disponían de este tipo de conocimiento. Surgieron «cientos de pequeñas empresas biotecnológicas nuevas... localizadas cerca de las universidades, fundadas por distinguidos científicos académicos emprendedores...» (Scherer, 2010; p. 552), que trataban de explotar las posibilidades comerciales de un determinado desarrollo científico que dominaban. Pero

el descubrimiento de un producto nuevo no es más que el primer paso en este mercado. Es necesario desarrollarlo clínicamente mediante estudios exigentes, que se deben ajustar a las condiciones legales y a las directrices de las agencias reguladoras, como la FDA (Food and Drug Administration) o la EMA (European Medicines Agency). Además, hace falta una estructura comercial muy potente para difundirlos a lo largo y ancho del mundo. Por eso, pronto surgieron alianzas entre las pequeñas empresas biotecnológicas y las grandes empresas farmacéuticas tradicionales, como también numerosas adquisiciones. Este es un proceso que perdura hasta la actualidad y en el que se apoya de forma importante el flujo de proyectos de I+D de estas últimas (2).

La desconcentración y externalización significa que el descubrimiento del producto se realiza por una pequeña empresa biotecnológica que es adquirida por o está asociada a la gran empresa. Esta gobierna el proyecto y lo coordina, pero los estudios clínicos los lleva adelante una organización especializada en ensayos clínicos (organizaciones de investigación clínica, en inglés *clinical research organizations, CRO*); los análisis de evaluación de la eficiencia, una firma consultora; en las gestiones para lograr las licencias de comercialización de las agencias reguladoras pueden colaborar otras empresas igualmente especializadas y del lanzamiento comercial en determinados países pueden encargarse o ser licenciatarias empresas locales asociadas. Scherer ha comprobado empíricamente la tendencia creciente hacia la obtención de innovaciones extramuros de la empresa (2010; p. 552 y ss.).

Otro rasgo distintivo importante de la actual estructura de la I+D farmacéutica es que las empresas farmacéuticas innovadoras no solamente tienen que invertir en investigación, sino que, además, deben estar «conectadas activamente con una amplia comunidad científica» (Cockburn y Henderson, 1998). Como ya hemos mencionado al tratar de la distribución de la I+D entre el sector público y el privado, se ha tejido toda una *red de acuerdos* de investigación y colaboración entre las empresas farmacéuticas y las *universidades e instituciones científicas* privadas y públicas (Comanor, 2007). Aunque esta relación siempre ha existido, lo novedoso es «la riqueza y cercanía de los enlaces industria-ciencia y la magnitud de la base científica sobre la cual se apoya la industria» (Scherer, 2010, p. 550, quien estudia detenidamente esta cuestión).

¿Tienen ventaja las grandes empresas farmacéuticas en el campo de la I+D por ser grandes y con más recursos? Más técnicamente, ¿disfrutan de *economías de escala o de alcance*? Es una pregunta que la economía industrial se ha formulado hace tiempo. Comanor (1965) concluyó que no existían economías de escala, mientras que Vernon y Gusen (1974) llegaron a la conclusión contraria, aunque se referían a períodos distintos, antes y después de la Ley de EE.UU. de 1962 que estableció la obligación de demostrar con ensayos clínicos controlados la eficacia y seguridad del medicamento. Henderson y Cockburn (1996) confirmaron las economías de escala, pero en un estudio más reciente (Cockburn y Henderson 2001), encontraron que mientras que la escala no era estadísticamente significativa, las eco-

nomías de alcance sí, y que los efectos de desbordamiento en el seno de la empresa y hacia otras empresas tenían un impacto importante en la probabilidad de éxito del proyecto.

Danzon, Nicholson y Pereira (2005) vuelven a poner en duda la importancia del tamaño, pero ya en el contexto de la experiencia de las pequeñas y medianas empresas biotecnológicas. Una de las razones es la desconcentración y mayor especialización de la investigación, sobre todo con la aparición de empresas especializadas en la investigación clínica (CRO) a las que pueden recurrir las pymes externalizando estas complejas y dilatadas actividades.

Un hallazgo muy importante de Cockburn y Henderson (2001) es que lo realmente decisivo, mucho más que los efectos anteriores, es la base científica, la experiencia y el capital de conocimiento acumulado previamente a lo largo del tiempo por la empresa.

#### IV. EFICIENCIA ASIGNATIVA Y COSTES

¿Cómo afecta el proceso de la competencia entre empresas innovadoras a la *eficiencia asignativa*? ¿Es decir, se investiga todo lo que sería necesario desde el punto de vista del bienestar social? ¿Todo lo que la sociedad necesita? ¿El modelo industrial de I+D es eficiente? Otras cuestiones afectan a la productividad de la I+D según el modelo actual. ¿Qué magnitud tienen y cómo evolucionan los costes de la I+D de medicamentos? ¿Cuál es el ritmo de lanzamiento de nuevos productos? ¿Es correcta la tesis de la disminución de la

productividad? ¿Lo fue en alguna época, pero ha dejado de serlo gracias a la biotecnología y otros avances científicos? Y por último, ¿se filtran los beneficios empresariales hacia inversión en I+D?

En cuanto a si se investiga todo lo que la sociedad necesita y si el modelo industrial de I+D es eficiente, como dice Comanor (2007) son preguntas difíciles de contestar pues no conocemos cuál sea el óptimo social deseable. El modelo de ensayo y error precedente, la «ruleta molecular», fue reiteradamente acusado de derroche, impulsado por una estructura industrial basada en la diferenciación del producto y la competencia monopolística. El propio Comanor (1964) subrayó la rivalidad entre empresas como su rasgo dominante. Otro tanto se ha afirmado de las carreras en pos del nuevo producto y su patente disputadas por varias o incluso numerosas empresas. Por el contrario, Cockburn y Henderson (1994) sostuvieron que la inversión en productos repetitivos (*me toos*) solamente ocurre infrecuentemente y que lo característico es que los proyectos de las distintas empresas sean complementarios, no sustitutivos, determinados por las capacidades de cada empresa y las oportunidades tecnológicas. A este respecto, hay que pensar que la innovación incremental y la serendipia (3) no se pueden despreciar.

También se ha alegado que la investigación industrial farmacéutica relega las enfermedades más prevalentes en los países menos desarrollados con escasa capacidad de compra. Aquí quizá la cuestión sea que no podemos pedir al mercado lo que no puede dar y que hay que buscar otras vías, como la inter-

vención pública solidaria de los países desarrollados o incentivos distintos de los que actualmente conocemos y de los que hablaremos al final de este artículo.

Una cuestión muy debatida es la magnitud, evolución y composición de *los costes de la investigación y desarrollo de medicamentos*. (Existe una interesante revisión de los estudios sobre costes de la I+D, pero concluye en 2009 [Morgan *et al.*, 2011]. Mestre-Ferrándiz *et al.* [2012] también revisan en detalle once estudios). Parece que los costes en los que incurren las empresas privadas para descubrir y desarrollar nuevos productos son grandes y que han crecido a lo largo del tiempo. ¿Pero cuánto? La respuesta es importante porque los costes influyen en el ritmo de la innovación, que será tanto menor cuantos más recursos absorba. Asimismo, los costes condicionan el tipo de empresas capaces de acometer la I+D, tantas más cuanto menores sean. Además, los altos precios de los medicamentos, se suelen justificar por el nivel de dichos costes. Actualmente, en EE.UU. son habituales precios por tratamiento anual de 100.000 dólares y algunos se acercan a los 200.000 (Prasad y Mailankody, 2007). El tisagenlecleucel (Kymriah®), la primera de las novedosas terapias CAR-T, fue incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud español en 2018 a un precio de 320.000 euros (aunque este es un precio «de catálogo» y está sujeto a acuerdos especiales de riesgo compartido) (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2018). Obsérvese, sin embargo, que el precio de una unidad de producto no es la variable decisiva, sino el coste del tratamiento en

sentido amplio, incluyendo posibles costes evitados futuros y los resultados obtenidos en términos de salud, cuya relación solo podremos apreciar con una evaluación económica completa.

También hay que tener en cuenta que el crecimiento de los costes de investigación puede ser causa pero también resultado de los precios altos (problema de endogeneidad). Si se pagan precios altos deviene viable la I+D de proyectos más costosos, que en el futuro impulsarán nuevamente los precios al alza (OCDE, 2017).

Para tratar este tema se abren dos opciones: analizar el gasto en I+D por empresa, al que me refiero en Lobo (2019) en este mismo monográfico, o bien considerar como variable a estudiar los costes de investigación por medicamento aprobado para comercializar por la autoridad sanitaria, que permite relacionar los costes con los resultados y la rentabilidad de la I+D. Esta segunda opción es la que siguen los estudios que vamos a revisar aquí. Hay que tener en cuenta que «estos cálculos sobre el coste medio de la investigación farmacéutica» no dicen mucho acerca de si los precios son demasiado altos o se están incrementando demasiado deprisa. Es más importante saber si el retorno de las inversiones en I+D es mayor o menor que la tasa necesaria para incentivar a los inversores a emprender estas inversiones. La persistencia en el largo plazo en el sector de retornos mayores que la cantidad necesaria para justificar el coste y el riesgo de la I+D, evidencia un poder innecesario sobre los precios... (OTA, 1993; p. 3).

Los trabajos sobre costes medios por producto o proyecto

más conocidos son el pionero de Hansen (1979) y la serie DiMasi, Hansen, Grabowski y Lasagna (1991); DiMasi, Hansen, Grabowski (2003); DiMasi y Grabowski (2007); y DiMasi, Grabowski y Hansen (2016). También el de Mestre-Ferrándiz, Sussex, y Towse de la Office of Health Economics (2011) y el reciente de Prasad y Mailankody (2017). Todos ellos siguen en lo fundamental los mismos métodos. Un antiguo informe de la Oficina de Evaluación Tecnológica del Congreso de los Estados Unidos, hoy ya desaparecida, sigue mereciendo interés. No aborda un estudio de costes completo por producto, pero sí aportaciones importantes sobre ingresos por ventas de nuevos productos, además de razonamientos nuevos sobre muy diversos extremos. Además, su realización respondió a los debates que entonces, como hoy, se mantenían apasionadamente sobre los precios de los medicamentos y los beneficios de la industria farmacéutica (United States Congress, Office of Technology Assessment, 1993, en adelante citada como OTA, 1993).

Las opciones metodológicas de estos estudios son las siguientes:

– En la relación de costes a contabilizar incluyen no solamente los gastos monetarios de cada proyecto, incluidos costes del desarrollo preclínico, sino también los costes fijos. Además, los gastos de I+D no se consideran gasto corriente (práctica contable habitual por razones fiscales), sino *gasto de capital*. En esta opción deben capitalizarse, contabilizarse como un activo que se amortiza a lo largo del tiempo, como sugirió Reinhardt

(2001). En el primer caso el ROA –rentabilidad sobre el capital– resulta más alto; en el segundo, más bajo.

– La opción anterior exige imputar un *coste de oportunidad al capital* invertido para reflejar la rentabilidad esperada a la que los inversores renuncian cuando invierten en I+D, en lugar de en una cartera igualmente arriesgada de activos financieros (DiMasi, Hansen y Grabowski, 2003; p. 161; DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016). Este coste completo de oportunidad de investigar un nuevo medicamento es mucho más alto que la cantidad real de dinero que las empresas necesitan para financiar sus proyectos. Sin embargo, nos permite responder a la pregunta de cuánto dinero deben rentar los medicamentos exitosos una vez comercializados para justificar los gastos directos de investigación (OTA, 1993; p. 10). La capitalización aproximadamente duplica el coste medio de un nuevo fármaco y son sobre todo los costes capitalizados los que citan las empresas farmacéuticas (Scherer, 2010; p. 554).

– Para calcular el coste de oportunidad del capital invertido hemos de aplicar una *tasa de descuento* durante el tiempo estimado de desarrollo del producto. La tasa de descuento es un parámetro decisivo. Un incremento de un 1 por 100 en la tasa de descuento significa un incremento del 13 por 100 en los costes (DiMasi y Grabowski, 2012). Los estudios mencionados utilizan tasas que varía entre 7 y 11,5 por 100, una variación sustancial, aunque hay que tener en cuenta que cubren un período muy dilatado y que las condiciones financieras cambian en el tiempo.

– Desde que los gastos de investigación empiezan a ejecutarse el *lapso de tiempo* que transcurre suele ser muy prolongado hasta el momento en que el nuevo medicamento es aprobado. Este es el resultado de la inversión exitosa en I+D, y entonces comienza el flujo de ingresos por las ventas que genera. Cuanto más prolongado es este tiempo más suben los costes de capital al aplicar la tasa de descuento pertinente. «En los sectores farmacéutico, de biotecnología y de productos sanitarios, como los ciclos de I+D son largos y las tasas de éxito científico para proyectos individuales relativamente bajas, los efectos del coste de capital en las decisiones de inversión pueden ser especialmente grandes» (Harrington, 2012). Si la duración se redujera a la mitad, los costes capitalizados por nuevo medicamento disminuirían un 30 por 100.

– Como en cualquier industria, contabilizan los costes de *todos los proyectos emprendidos, incluidos los que fracasan*, que pueden ser una parte importante del total. En la introducción hemos visto tasas de éxito referidas a las fases de estudios clínicos calculadas recientemente del 7 y del 11,8 por 100. El coste por nuevo medicamento aprobado se reduciría aproximadamente un 30 por 100 si la tasa de éxito en la aprobación se incrementara desde, aproximadamente, uno en cinco hasta uno en tres (DiMasi y Grabowski, 2012). La reducción de las tasas de éxito calculadas por DiMasi y Grabowski (2007) y DiMasi, Grabowski y Hansen (2016) del 21,5 por 100 al 11,8 por 100 –aumento del perfil de riesgo– entre 2005 y 2013, significa un aumento de los costes del 47 por 100.

La disponibilidad y calidad de *los datos* necesarios para estimar los costes de investigación a nivel de producto o proyecto de investigación es otra cuestión decisiva. Hansen (1979) fue el primero que dispuso y utilizó datos desagregados a nivel de producto/proyecto. La serie de estudios de DiMasi *et al.* (1991); DiMasi, Hansen y Grabowski, 2003; DiMasi y Grabowski 2007; y DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016) seleccionan productos y sus características y períodos de desarrollo a partir de una base de datos del Centre for the Study of Drug Development (CSDD) de la Universidad de Tufts. Los datos de gastos y de duración de las fases de los proyectos proceden de encuestas confidenciales *ad hoc* respondidas por las empresas farmacéuticas que desarrollan los productos, y permanecen secretos, por lo que estos estudios no se pueden reproducir. Sobre esta limitación nos extendemos más abajo. El estudio de Mestre-Ferrándiz,

Sussex y Towse (2012) se basa igualmente en encuestas a empresas, también confidenciales, en este caso recogidas y procesadas por CMRI, una empresa privada que desde 1980 acopia información y mantiene bases de datos sobre medicamentos, productos biológicos y actividades de la industria biofarmacéutica.

Como se ve en el cuadro n.º 1, en su trabajo más reciente DiMasi, Grabowski y Hansen (2016) estiman para 2013 el coste medio para todo tipo de productos en 1.476 millones de gasto monetario y capitalizado en 2.706 millones. En este último estudio contabilizan también costes incurridos *después* de la autorización de comercialización con los que se llega a un total de 1.964 millones de gasto monetario y 3.036 millones de dólares de costes capitalizados (dólares de 2017).

En un estudio reciente Prasad y Mailankody (2017) llegan a costes menores que los de es-

CUADRO N.º 1  
ESTIMACIONES DE LOS COSTES MEDIOS DE INVESTIGAR Y DESARROLLAR UN NUEVO MEDICAMENTO (Millones de dólares americanos de 2017\*)

AUTORES	AÑO DE PUBLICACIÓN	AÑO DE REFERENCIA	COSTE MEDIO CAPITALIZADO
Hansen	1979		218
Grabowskij Lasagna	1991	1987	495
OTA	1993		686
DiMasi y Grabowski	2003	2000	1.131
DiMasi y Grabowski**	2007	2005	Bios 1.529 Qcos 1.623** (dólares americanos 2005)
Mestre-Ferrándiz, Sussex y Towse	2011	2002	1.652
DiMasi, Grabowski y Hansen	2016	2013	2.706 (3.036 con gastos poscomercialización) (dólares americanos 2013)
Prasad y Mailankody	2017	2015	794 (dólares americanos 2017)

\* Actualizados según deflactor del PIB del Banco Mundial.  
\*\* Actualización del estudio de 2003 con unos pocos biológicos.  
Fuentes: DiMasi Y Hansen (1979); Grabowskij y Lasagna (1991); DiMasi, Hansen y Grabowski (2003); DiMasi y Grabowski (2007); DiMasi, Grabowski y Hansen (2016); Mestre-Ferrándiz, Sussex y Towse (2012); Prasad y Mailankody (2017).



tudios anteriores. Utilizan datos públicos y reproducibles, de la U. S. Securities and Exchange Commission, relativos a diez medicamentos contra el cáncer, autorizados por la FDA entre 2006 y 2015, (de ellos nueve designados como huérfanos). Pertenecen a diez empresas (igual tamaño de muestra que DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016), Llegan a una cifra mediana por producto de 648 millones de dólares de gasto directo; de 757,4 millones, si se incluye un coste de oportunidad del capital del 7 por 100, y de 793,6 si esta tasa es del 9 por 100. También calcularon los ingresos, desde la fecha de autorización en EE.UU. hasta la fecha del estudio: 1.658,4 millones (mediana). Los gastos totales incluido el capital fueron de 9,1 miles de millones (al 7 por 100), frente a unos ingresos totales de 67 miles de millones, para los diez medicamentos. Ellos mismos señalan como limitaciones de su estudio la reducida muestra de productos contra el cáncer (quizá sesgada) y no tener en cuenta los beneficios fiscales. Señalan que la falta de transparencia total de los datos sobre I+D impide llegar a conclusiones definitivas.

Sobre la *evolución a lo largo del tiempo de los costes de I+D* la imagen general que proporcionan los estudios citados es que los costes han subido sustancialmente durante más de media centuria. Según DiMasi y Grabowski (2012) «dramáticamente durante las primeras cuatro décadas de la historia moderna de la investigación de medicamentos» (en EE.UU.), es decir, desde que en 1962 se reformó profundamente la Ley de alimentos, medicamentos y cosméticos. Entre 1960-1990 los costes medios por proyecto aproximadamente se doblaron, según

los datos de Cockburn y Henderson (2001). Entre los productos lanzados en los años ochenta en relación con los setenta, así como entre los lanzados en los noventa en comparación con los ochenta, los costes capitalizados por medicamento aprobado aumentaron a una tasa anual media de alrededor del 7-8 por 100, por encima de la inflación (DiMasi y Grabowski, 2012). Entre los productos lanzados en los años 2000 y primeros 2010, en relación con los lanzados en los noventa y primeros 2000, las tasas de crecimiento anual fueron del 9,35 por 100 para los gastos directos y del 8,5 por 100 para los costes capitalizados (evolución siempre por encima de la inflación) (DiMasi, Hansen y Grabowski, 2003; DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

Los estudios anteriores tienen limitaciones y aspectos discutibles.

- La falta de transparencia de los datos.
- La escasa dimensión de las muestras de empresas y de productos.
- Los datos se refieren únicamente a las fases de desarrollo y pruebas clínicas y no a los gastos directos en las fases preclínicas cuando hay una elevada incertidumbre.
- Los resultados dependen críticamente de las hipótesis sobre los parámetros fundamentales: relación entre costes preclínicos y totales; tasa de éxito; lapso de tiempo entre la iniciación y la autorización del medicamento; tasa de descuento (OTA, 1993; Comanor, 2007).

- La variabilidad en torno a las medias de costes calculadas según tipos de productos que subrayan Adams y Brantner (2006).
- Los cálculos son antes de impuestos.

En cuanto a las tasas de descuento utilizadas Comanor alega que pueden ser apropiadas para proyectos de inversión privados, pero son mucho más altas de las indicadas para la toma de decisiones públicas. Indica que en los estudios de coste-efectividad se utilizan tasas de descuento del 3 por 100 y menos (Comanor, 2007; p. 68).

La falta de transparencia de los datos ha sido lamentada en muchas ocasiones. De los trece estudios del período 1980-2009 seleccionados en una revisión sistemática, diez descansaban sobre datos secretos, «lo que impide valorar su validez y fiabilidad». (Morgan *et al.*, 2011). Para la OTA (1993; p. 11) este es el principal problema (se refiere a Hansen, 1979 y DiMasi, 1991, pero sus observaciones se pueden aplicar a los siguientes). Los investigadores no pueden comprobar la exactitud de los datos ni su consistencia entre empresas, que pueden seguir prácticas contables distintas. Pero, «Lo más importante es que cualquier empresa que entienda los métodos de los estudios y el posible empleo de sus conclusiones para fundamentar decisiones de política, podría sobreestimar los costes, sin la menor posibilidad de ser descubierta. Por tanto, la motivación para sobreestimar los costes no puede ser minusvalorada» (OTA 1993; p. 12). Sin embargo, la información que reunió este organismo para corroborar indirectamente la validez de los

datos sobre gastos directos de los dos estudios mencionados le dejó satisfecho (OTA, 1993). Lakdawalla señala que esta reserva impide investigar los costes sociales del medicamento marginal (2018; p. 426).

El gasto real después de impuestos puede ser bastante menor, gracias a los incentivos a la inversión en investigación y otros beneficios fiscales. Según la OTA, el gasto monetario de 127,2 millones de dólares de 1990 del estudio de DiMasi *et al.* de 1991 se reduciría a 65,5. El coste capitalizado (con una tasa de descuento decreciente que propone la OTA) bajaría de 359 a 194 millones de dólares de 1990.

DiMasi, Grabowski y Hansen en su trabajo de 2016 replican extensamente las críticas que han esgrimido estas limitaciones.

Hay bastante unanimidad en señalar como *factores explicativos* interrelacionados del *incremento de los costes de investigación* los siguientes:

- Desplazamiento de la investigación hacia enfermedades crónicas y degenerativas que tienden a tener costes de desarrollo más alto.
- Menores tasas de éxito en la obtención y aprobación de nuevos productos, que ya hemos comentado.
- Mantenimiento de los períodos de tiempo exigidos por la I+D, a pesar de mejoras metodológicas (investigación orientada por los conocimientos biomédicos básicos) y de la informática y otras tecnologías de la información y la comunicación.

- Aumento de los gastos directos en estudios preclínicos y clínicos, por su complejidad creciente y por el aumento de los precios pagados por los *inputs*, básicamente servicios de asistencia sanitaria y de investigación biomédica cuyos precios aumentan más rápidamente que los índices de precios al consumo.
- Progresivo aumento de los requisitos y garantías exigidos por las autoridades sanitarias para las autorizaciones de comercialización, en parte debidos a una mayor preocupación por la seguridad, que incluso da lugar a retiradas de productos del mercado.
- Progresivo aumento también de las exigencias de los sistemas de salud financiadores, con mayor énfasis en los estudios de efectividad comparada y generalización progresiva de la exigencia de estudios demostrativos de la eficiencia y el impacto presupuestario de los productos.

## V. RITMO DE LANZAMIENTO DE NUEVOS PRODUCTOS Y PRODUCTIVIDAD

¿El *ritmo de lanzamiento de nuevos medicamentos* se mantiene o bien oscila a lo largo del tiempo? Desde los años cincuenta del pasado siglo la media anual de «nuevas entidades moleculares» aprobadas por la autoridad sanitaria norteamericana, FDA, fue subiendo hasta unas 15 por año en los setenta, para situarse en 25-30 en los ochenta. A finales de los noventa se produjeron oscilaciones importantes en este ritmo como se aprecia en el gráfico 2 (Kinch *et al.*, 2014). El pico de 1996 y el subsiguiente

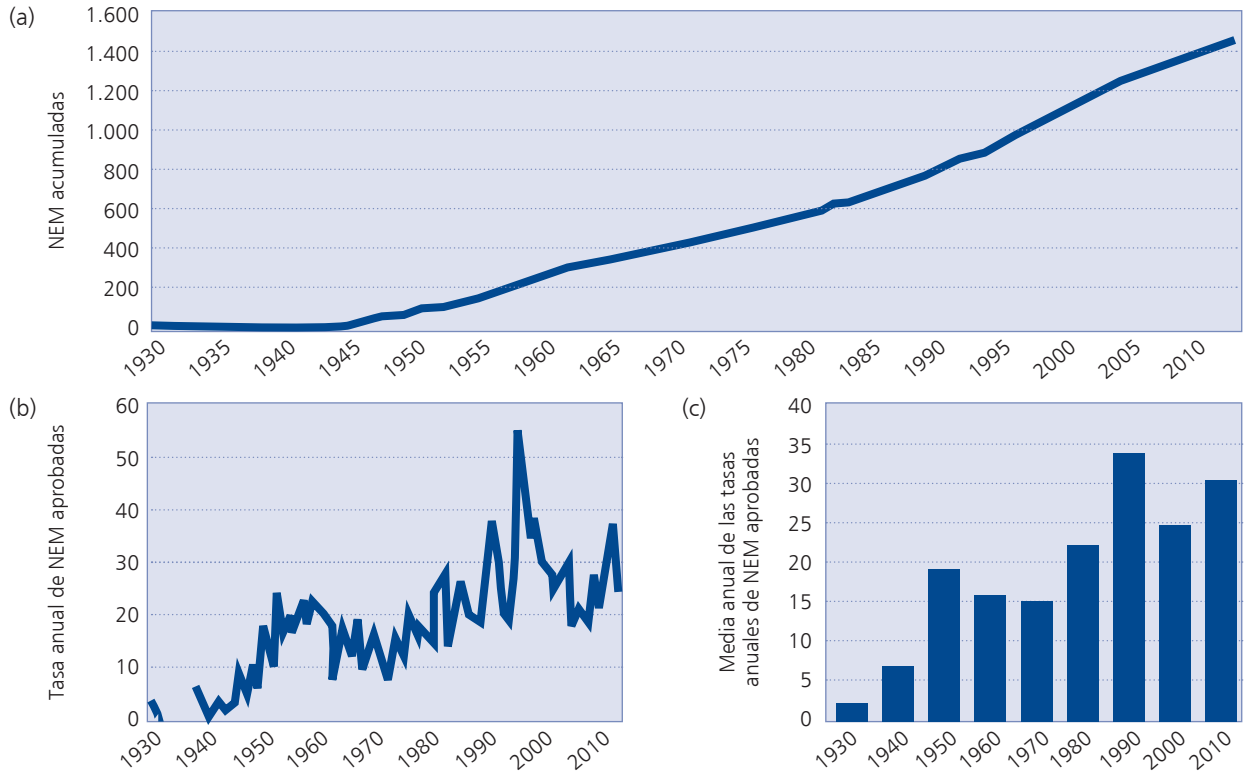
descenso sostenido hasta mediados de la primera década del siglo actual hizo temer un estancamiento y se generalizó la *tesis de la disminución de la productividad* de la investigación farmacéutica (véase, por ejemplo, Comanor, 2007).

Estos resultados «en términos físicos» hay que ponerlos en relación con los incrementos del gasto en I+D, entre 1970 y 2010 del 7 por 100 anual (Comanor, 2007, quien proporciona otras referencias en el mismo sentido). Como el gasto aumenta sin cesar, se teme que se cumpla la «Ley de Eroom»: resultados constantes a costes crecientes, a pesar de los avances de la tecnología (OCDE, 2017). Comanor insiste en que la nueva estructura de la I+D farmacéutica (proyectos orientados según el conocimiento científico y desconcentración vertical y externalización) no ha disminuido sus costes ni mejorado su productividad, y que incluso la desconcentración podría ser la causa de su caída.

Esta tesis habría que matizarla teniendo en cuenta que la medida de la innovación utilizada (nuevas entidades moleculares) autorizadas por la FDA «es una medida ruidosa» (Cockburn, 2004), que no tiene en cuenta la distinta calidad de los nuevos productos, ni tampoco la innovación que no se concreta en productos, sino en indicaciones nuevas (nuevos usos clínicos) de productos ya existentes. Según Berndt, Cockburn y Grepin (2006) si se tiene en cuenta este último factor la caída de la productividad sería mucho menor.

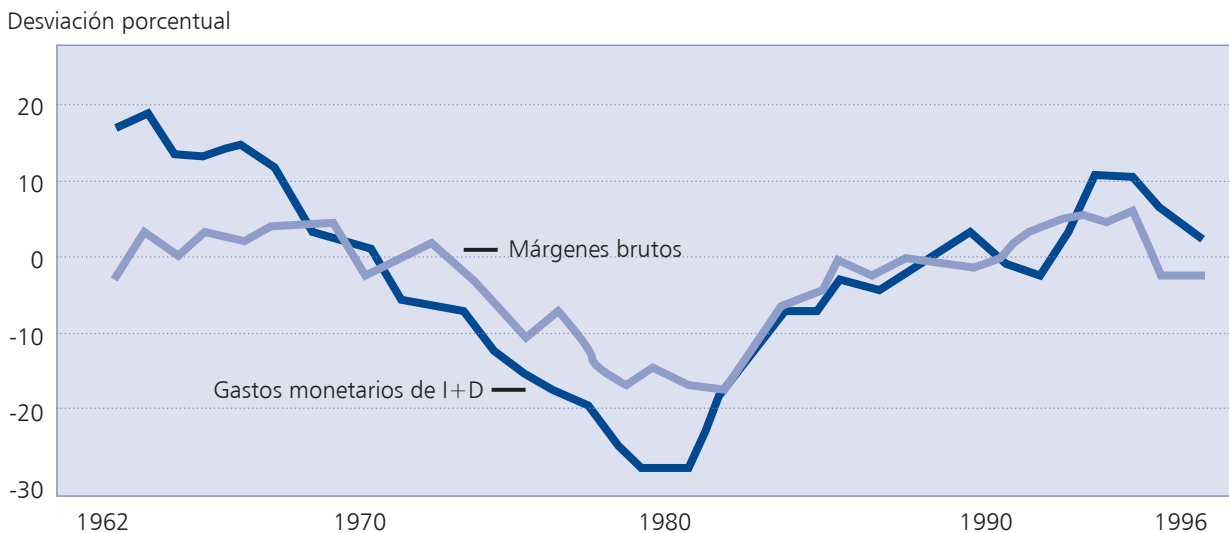
En todo caso, entre 1970 y 2007 la media de «nuevas entidades químicas» (un concepto

**GRÁFICO 2**  
**NUEVAS ENTIDADES MOLECULARES (NEM) APROBADAS POR LA FDA A LO LARGO DEL TIEMPO**



Fuente: Kinch et al. (2014).

**GRÁFICO 3**  
**DESVIACIONES PORCENTUALES DEL PORCENTAJE DE GASTOS DE I+D SOBRE VENTAS Y DE LOS MÁRGENES PRECIOS-COSTES COMO PORCENTAJE DE VENTAS SEGÚN EL CENSO DE MANUFACTURAS**



Nota: Porcentajes calculados con dólares constantes de 1992.

Fuente: Scherer (2001).

más restringido que el de entidades moleculares) fue de 21,2 por 100 con una tendencia creciente estadísticamente significativa a lo largo del tiempo (Scherer, 2010; p. 543). En la actualidad, parece que asistimos a una oleada innovadora protagonizada sobre todo por los nuevos productos biológicos, la inmunología y los oncológicos. En 2017 la FDA aprobó 46 medicamentos novedosos (incluyendo nuevas entidades moleculares y biológicos) y en 2018 un récord de 59 (United States, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2018 y 2019). En los últimos veinte años en Europa se han autorizado 98 sustancias para enfermedades oncológicas, 95 por procedimiento centralizado, en una tendencia al alza que levanta fundadas esperanzas en el progreso de las terapias innovadoras en esta área crítica (Jönsson *et al.*, 2016). ¿La tesis de la disminución de la productividad y la Ley de Eroom podría estar siendo refutadas por los datos más recientes? Todavía es pronto para afirmar que se ha producido un giro copernicano en la tendencia.

## VI. RENTABILIDAD DE LA I+D

Después de repasar los costes y los resultados de la I+D farmacéutica nos hemos de preguntar por su *rentabilidad* económica, tanto la de la industria en su conjunto como a nivel de proyecto o producto innovador, que, naturalmente, están relacionadas. En cuanto a lo primero, en otro artículo en este mismo monográfico (Lobo, 2019) nos referimos a los altos beneficios relativos de la industria en términos contables

habituales (tasa de beneficios después de impuestos como porcentaje del capital); en términos de un índice expresivo del margen bruto (calculado por Scherer, 2010, para 1987, año con datos disponibles); y de una «tasa de recuperación del flujo de caja» (calculada para un período de doce años por la OTA (1993). En los tres casos el resultado fue que la rentabilidad resultó ser superior a la de otras industrias. El estudio de la OTA llegó a esta conclusión después de ajustar por las diferencias en riesgo entre industrias y estimó que dicha rentabilidad era suficiente para incentivar un flujo sustancial de nuevas inversiones hacia la innovación farmacéutica

Otra perspectiva metodológica, que ya hemos visto al tratar los costes, es abandonar la empresa como unidad de análisis, descender al nivel de los productos o proyectos de I+D agrupados en cohortes y calcular la rentabilidad media por producto exitoso que llega a ser comercializado, contabilizando los gastos de I+D como gastos de capital con un coste de oportunidad. Es la perspectiva de Hansen (1979), de la serie de cuatro trabajos de DiMasi y colaboradores publicados entre 1991 y 2016 reiteradamente citados (DiMasi, Grabowski y Hansen 2016) y de la OTA en 1993 (que también analizó la perspectiva a nivel de empresa).

Este organismo público para los costes se basó en los estudios anteriores de Hansen (1979) y DiMasi *et al.* (1991) con ciertos refinamientos que los elevaron en alguna medida y para los ingresos en datos originales detallados de ventas para 1981-1983. Destacó, como la principal de sus conclusiones, que en los años

precedentes las compensaciones financieras derivadas de la I+D más que cubrieron sus costes y riesgos pues los rendimientos después de impuestos obtenidos de cada producto superaron en 36 millones a la inversión, lo que representaba aproximadamente un 4,3% de los ingresos anuales de cada medicamento en todo su ciclo de vida (OTA, 1993; p. 1, 21 y 22).

Unos años después, Grabowski, Vernon y DiMasi (2002) calcularon que la rentabilidad media de los nuevos medicamentos era del 11,5 por 100, frente a un coste del capital del 11 por 100. DiMasi y Grabowski (2012) revisaron los estudios de este tipo y concluyeron que la rentabilidad de la industria farmacéutica se alinearía con las de otras industrias y solo sería ligeramente superior a sus costes de capital. Scherer, por su parte, resumió que «el argumento de que las empresas farmacéuticas, por término medio, consiguen beneficios supranormales se reduce sustancialmente, e incluso se elimina por completo si la I+D se contabiliza correctamente como una inversión a largo plazo» (Scherer, 2010; p. 564), aunque las limitaciones de estos estudios también deben ser recordados aquí.

Por otro lado hay que tener en cuenta que la distribución entre productos de los ingresos está muy sesgada. El 10 por 100 de las innovaciones absorben del 48 al 55 por 100 de los beneficios (cuasirentas), mientras que el 80 por 100 menos lucrativo apenas cubriría el coste medio capitalizado de sus costes de I+D. Esta variabilidad llegaría a afectar a la rentabilidad bruta media global de la industria, que podría oscilar un 25 por 100 más/menos

(Harhoff y Scherer, 2000). Por ello, DiMasi y Grabowski (2012) consideran que la búsqueda de los (pocos) medicamentos de altísima rentabilidad (*blockbuster*) es un motor clave de la competencia en investigación. También sacan la conclusión de que las políticas que tratan de contener los ingresos de estos productos «ganadores» (como las regulaciones de precios en los países europeos) afectan gravemente a los incentivos a la innovación de los nuevos productos.

Finalmente nos podemos plantear si se filtran los beneficios hacia la I+D. Scherer (2001) comparó las series de gastos en I+D con los márgenes brutos de la industria entre 1962 y 1996, en Estados Unidos. Comprobó que la tasa de crecimiento de los márgenes brutos fue del 4,2 por 100 por año y la tasa de la inversión en I+D del 7,5 por 100 y encontró una gran coincidencia en la evolución temporal de ambas variables. Todo ello sugeriría que los beneficios realmente atraen la inversión y se filtran hacia ella y verificaría el modelo virtuoso de captación de rentas propuesto por Scherer (2001 y 2010) para explicar la dinámica de la I+D en este sector, que expusimos en el apartado dos de este artículo.

Todas estas conclusiones deben ser matizadas recordando nuevamente las limitaciones de los estudios sobre costes y las conclusiones distintas sobre rentabilidad obtenidas por la OTA (1993), un organismo público independiente, en un estudio impecable, aunque ya antiguo y referido a un periodo limitado. También cabe apreciar un sesgo sistemático en las recomendaciones sobre políticas a seguir y, en general, en los estudios

de DiMasi et al. en contra de la regulación del mercado, a pesar de todas sus imperfecciones. Si la industria facilitara datos transparentes y completos se podrían realizar nuevos análisis y llegar a conclusiones más firmes.

## VII. FACTORES DETERMINANTES DE LA I+D

Además de la expectativa de altos beneficios, ya suficientemente tratada, otros *factores pueden determinar la evolución de la I+D*. Se trata, primero, de factores exógenos como las tendencias demográficas, cuya influencia comprobaron Acemoglu y Linn (2004). Las políticas y la acción del Estado tienen una influencia decisiva: por el lado de la demanda, el aseguramiento sanitario público y otras subvenciones; por el lado de la oferta, las que aumentan los incentivos del beneficio (patentes y otras formas de derechos de exclusiva de ventas) y las que reducen los costes. También hay que considerar políticas dirigidas a otros objetivos, pero que pueden tener efectos colaterales importantes sobre la innovación: regulaciones técnico-sanitarias y controles de precios y la exigencia de evaluación de la eficiencia para justificar la financiación pública.

Por su importancia empezamos por la *legislación y acción administrativa que garantiza la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos* como condición de la comercialización. Su puesta en marcha a partir de 1962, en EE.UU. por la FDA, en Europa por las autoridades nacionales primero y ahora por la EMA, ha sido uno de los mayores logros de la historia de la salud pública. Con referencia

a Estados Unidos, Lakdawalla (2018) resume la literatura económica que argumenta que los procedimientos tradicionalmente seguidos por la FDA serían demasiado prolongados, retrasarían la aplicación de los nuevos medicamentos a los pacientes y la obtención de ingresos por las empresas, sin aportar información adicional significativa en términos de eficacia y seguridad. Las autorizaciones de comercialización tradicionales serían excesivamente binarias: o todo o nada, se autoriza o no se autoriza. Esto favorecería los ensayos clínicos cortos, en los que no se pueden estudiar variables de resultado final, que son sustituidas por variables subrogadas y resultados intermedios que son menos relevantes. Así, prosigue esta línea argumental, sería mejor organizar procedimientos más cortos, con autorizaciones flexibles, condicionales o adaptables a los datos que se obtuvieran después de la comercialización del medicamento con la monitorización de datos de resultados obtenidos en la práctica clínica en el mundo real. Por ejemplo, expidiendo autorizaciones limitadas a un número determinado de pacientes que podrían formar parte de grandes ensayos clínicos de fase III (Manski, 2009). Parecen propuestas interesantes, pero en realidad este es un camino que ya han emprendido las agencias reguladoras.

Sigue en importancia la legislación nacional e internacional que establece derechos de exclusiva de comercialización (monopolio), como las *patentes*. Está en la base del proceso de competencia dinámica mencionado al principio de este artículo. Trata de responder al problema de incentivos que plantea la I+D farmacéutica. Sus costes «fijos»

son de alto riesgo y pueden llegar a ser muy elevados, mientras que la difusión de la información sobre las innovaciones y desarrollos tecnológicos y su aprendizaje por otras empresas no innovadoras puede resultar relativamente fácil y poco costosa. Mantener los incentivos a innovar es el objetivo del controvertido sistema de *patentes* y otros derechos de exclusiva, que permiten al innovador marcar precios y conseguir beneficios altos en el corto plazo, a cambio de un posible flujo continuado de nuevos productos en el futuro.

¿Esta legislación genera los suficientes incentivos? ¿Son sus costes insoportables en el corto plazo en términos de dificultades para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios o de acceso a los medicamentos por parte de las personas o los países que no pueden pagar los altos precios resultantes de estos monopolios temporales? La pregunta es especialmente relevante para los países menos desarrollados. Ha tratado de contestar estos interrogantes una abundantísima literatura, tanto académica como procedente de los gobiernos, los organismos internacionales y organizaciones no gubernamentales de cooperación al desarrollo. No podemos extendernos aquí en esta decisiva cuestión. Remitimos a tres resúmenes en español relativamente recientes donde se trata con cierta extensión: García-Fontes (2011), Puig-Junoy (2012a) y Lobo (2017). Las conclusiones principales, si es que es lícito resumir tanto una cuestión compleja, son tres: que hay muchas dudas sobre si los derechos de exclusiva tal como los conocemos generan beneficios netos; que no fomentan suficientemente la I+D orientada a las necesidades de los países en

desarrollo y deben ser suplidos por actuaciones públicas y privadas ajenas a los incentivos del mercado; y tres, que hay campo para la imaginación en el diseño de mecanismos alternativos, de los que ya se han propuesto algunos.

Por el lado de la demanda no cabe duda de que la generalización del *aseguramiento sanitario público*, que implica una subvención y amplía el mercado, ha fomentado la investigación de medicamentos. Se ha comprobado que en EE.UU. la creación de la prestación farmacéutica en el seguro sanitario público para los ancianos (*Medicare «Part D»*) en tiempos del presidente Bush, coincidió con un aumento de la I+D en las clases de medicamentos con mayor cuota de mercado y en las empresas especializadas en ellos (Blume-Kohout y Sood, 2013, ob. cit. por Lakdawalla, 2018). Además, la innovación se orientó hacia las enfermedades de los mayores (Dranove, Garthwaite y Hermsilla, 2014).

Más allá de la ampliación del mercado, Lakdawalla y Sood (2009) argumentan que el seguro y las imperfecciones del mercado, que le acompañan, aumentan la disponibilidad a pagar por los medicamentos. El seguro rompe también la conexión habitual entre protección de patentes y pérdidas de bienestar derivadas de los precios de monopolio, ya que los consumidores solo pagan una parte del precio (copago). En un programa de seguro público, el Gobierno podría fijar el precio que pagan los consumidores individuales a un nivel igual al coste marginal, aunque los productores recibirían precios de monopolio. El gasto público cubre la diferencia. Así conseguiríamos la eficiencia

estática sin comprometer la eficiencia dinámica. (Lakdawalla y Sood, 2009; Lakdawalla, 2018). Otros subsidios, como los destinados a la adquisición de vacunas, también actúan por el lado de la demanda aumentando los incentivos a innovar (Lakdawalla, 2018).

La eficacia de las políticas que *reducen los costes de investigación* está bastante clara. Actualmente el mejor ejemplo es el de la legislación que favorece a los medicamentos *huérfanos* –Orphan Drug Act, ODA, en los EE.UU (United States Congress 1983) y el Reglamento europeo EC /141/2000 (Unión Europea 2000)– que han aumentado la investigación en enfermedades raras y la comercialización de nuevos productos. Se discute incluso si sus incentivos son excesivos o inapropiados, porque el coste de desarrollar estos medicamentos es, en ocasiones, menor y, a veces, han conducido a la remodelación de medicamentos ya conocidos y la subdivisión de una enfermedad en subgrupos de pacientes e indicaciones para conseguir la calificación de medicamento huérfano (*«salami slicing»*). Según Lakdawalla (2018) en estos casos se trataría más que de inversiones en innovación, de manipulaciones de la ley en búsqueda de rentas extraordinarias, aprovechando las exclusivas de venta que confiere.

La *regulación de los precios* de los medicamentos por las administraciones públicas, como ya hemos dicho, está muy extendida. Se ha discutido mucho su repercusión sobre la innovación. Está claro que se correlaciona con precios e ingresos por ventas más bajos, que es precisamente su objetivo. Sin embargo,

Lakdawalla en su revisión (2018), considera que sus efectos en la innovación «no están tan claros». Hace tiempo, Vernon (2005) mostró que las empresas con mayor proporción de sus ventas en los EE.UU., sin intervención de precios, invierten más en I+D. Pero podría ser que las empresas no innovadoras fueran más proclives a operar en otros mercados (Lakdawalla, 2018).

El requisito legal que obliga a las empresas a presentar ante los reguladores estudios de *evaluación de la eficiencia* de los medicamentos para justificar la financiación pública por los sistemas públicos de salud, o su exigencia por una aseguradora privada, se han generalizado en muchos países desarrollados, aunque todavía no en España. El motivo es que los problemas de información presentes exigen que se demuestre explícitamente la eficiencia de los productos. Se trata de una aplicación particular del análisis coste-beneficio a las particularidades del sector salud, que tiene por finalidad demostrar que en términos marginales los beneficios que genera el medicamento en términos de salud acrecentada, compensan los recursos que exige su adquisición. Está experimentando un gran desarrollo técnico en los últimos años y se ha convertido en una auténtica disciplina científica. Además, incluso si se demuestra la eficiencia habrá que considerar el impacto presupuestario, para dilucidar si el nuevo producto encaja en los presupuestos disponibles. Se ha alegado, como en el caso de la intervención de precios, que la exigencia de estos estudios de eficiencia es una carga burocrática más que aumenta los costes y retrasa la innovación. También se ha argumentado lo contrario: que orienta la I+D de las empresas

hacia la innovación que más necesitan los pacientes. En este monográfico se tratan extensamente estos temas en otros artículos.

#### NOTAS

(1) Esta tasa en inglés se denomina *attrition rate*.

(2) En 2018 la japonesa Takeda ha adquirido la irlandesa Shire por 53.200 millones de euros. También ha comprado la biotecnológica TiGenix, especializada en terapia basada en células madre alogénicas. Celgene compró Juno Therapeutics, especializada en receptor quimérico de antígeno T(CAR-T) y receptor de linfocitos T(TCR). Novartis compró AveXis, especializada en terapia génica y atrofia muscular espinal. GSK adquirió Tesaro, especializada en oncología. Sanofi compró Ablinx centrada en el desarrollo de nanobodies (*Diario Médico*, 17 de diciembre de 2018, p. 12).

(3) La Fundeu define la serendipia como «descubrimiento que se logra de manera casual e imprevista, cuando en realidad se estaba tratando de encontrar o de conseguir algo diferente».

#### BIBLIOGRAFÍA

- ACEMOGLU, D. y LINN, J. (2004). Market Size in Innovation: Theory and Evidence from the Pharmaceutical Industry. *Quarterly Journal of Economics*, 119(3), pp. 1049-1090. <https://www.nber.org/papers/w10038>
- ADAMS, C. P. y VAN BRANTNER, V. (2006). Estimating the Cost of New Drug Development: Is It Really \$802 Million? *Health Affairs*, 25(2), pp. 420-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16522582>
- Banco Mundial GDP deflator: linked series <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.DEFL.ZS.AD>
- BERNDT, E. R., COCKBURN I. M. y GREPIN, K. A. (2006) The impact of incremental innovation in biopharmaceuticals. Drug utilisation in original and supplemental indications. *PharmacoEconomics*, 24(Supl. 2), pp. 69-86.
- BLUME-KOHOUT, M. E. y SOOD, N. (2013). Market size and innovation: Effects of Medicare Part D on pharmaceutical research and development. *Journal of Public Economics*, 97, pp. 327-336.
- COCKBURN, I. M. (2004). The changing structure of the pharmaceutical industry. *Health Affairs*, 23, pp. 10-22.

COCKBURN, I. y HENDERSON, R. (1994). Racing to Invest? The Economics of Competition in Ethical Drug Discovery. *Journal of Economics and Management Strategy*. 33, pp. 481-519. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1430-9134.1994.00481.x>

— (1998). Absorptive Capacity, Co-Authoring Behavior, and the Organization of Research in Drug Discovery. *Journal of Industrial Economics*, 46, pp. 157-182. [https://www.jstor.org/stable/117547?seq=1#metadata\\_info\\_tab\\_contents](https://www.jstor.org/stable/117547?seq=1#metadata_info_tab_contents)

— (2001). Scale and Scope in Drug Development: Unpacking the Advantages of Size in Pharmaceutical Research. *Journal of Health Economics*, 20(6), pp. 1033-1057. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629601001084>

COMANOR, W. S. (1964). Research and Competitive Product Differentiation in the Pharmaceutical Industry in the United States. *Economica*, 31, pp. 372-384. [https://www.jstor.org/stable/2550516?seq=1#metadata\\_info\\_tab\\_contents](https://www.jstor.org/stable/2550516?seq=1#metadata_info_tab_contents)

— (1965). Research and Technical Change in the Pharmaceutical Industry. *Review of Economics and Statistics*. 47(2), pp. 182-190 [https://www.jstor.org/stable/1924065?seq=1#metadata\\_info\\_tab\\_contents](https://www.jstor.org/stable/1924065?seq=1#metadata_info_tab_contents)

— (2007). The economics of research and development in the pharmaceutical industry. En F. A. SLOAN y C. H. HSIEH, *Pharmaceutical innovation. Incentives, competition, and cost-benefit analysis in international perspective*. New York (EE.UU.): Cambridge University Press. <https://www.cambridge.org/es/academic/subjects/economics/industrial-economics/pharmaceutical-innovation-incentives-competition-and-cost-benefit-analysis-international-perspective?format=HB&isbn=9780521874908>

DANZON, P. M y NICHOLSON, S. (eds.) (2012). *The Oxford handbook of the Economics of the biopharmaceutical industry*. New York: Oxford U.P. <http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199742998.001.0001/oxfordhb-9780199742998>

DANZON, P., NICHOLSON, S. y SOUSA PEREIRA, N. (2005). Productivity in pharmaceutical-biotechnology R&D: The role of experience and alliances. *Journal of Health Economics*, 24(2), pp. 317-339.

DEL LLANO SEÑARIS (ed). (2017). *Innovación y regulación en Biomedicina: obligados a entenderse*. Madrid: Fundación Gaspar Casal, pp. 51-88. <http://www.>

<p><a href="http://fgcasal.org/publicaciones/Innovacon-y-Regulacion-en-Biomedicina-Obligados-a-Entenderse.pdf">fgcasal.org/publicaciones/Innovacon-y-Regulacion-en-Biomedicina-Obligados-a-Entenderse.pdf</a></p> <p>DIARIO MÉDICO (17 de diciembre de 2018).</p> <p>DiMASI, J. A. y GRABOWSKI, H. G. (2007). The cost of biopharmaceutical R&amp;D: Is biotech different? <i>Managerial and Decision Economics</i>, 28(4-5), pp. 469-79. <a href="https://pdfs.semanticscholar.org/0020/e4faf-09076c58931ac9b0b73c21b382416b3.pdf">https://pdfs.semanticscholar.org/0020/e4faf-09076c58931ac9b0b73c21b382416b3.pdf</a></p> <p>DiMASI J. A. y GRABOWSKI, H. G. (2012). R&amp;D costs and returns to new drug development: a review of the evidence. En P. M. DANZON y S. NICHOLSON (eds.), <i>The Oxford handbook of the Economics of the biopharmaceutical industry</i>. New York: Oxford U.P. <a href="http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199742998.001.0001/oxfordhb-9780199742998http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199742998.001.0001/oxfordhb-9780199742998-e-2">http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199742998.001.0001/oxfordhb-9780199742998http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199742998.001.0001/oxfordhb-9780199742998-e-2</a></p> <p>DiMASI, J. A., H. G. GRABOWSKI y HANSEN, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&amp;D costs. <i>Journal of Health Economics</i>, 47, pp. 20-33. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291</a></p> <p>DiMASI, J. A., HANSEN, R. W. y GRABOWSKI, H. G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. <i>Journal of Health Economics</i>, 22(2), pp. 151-185. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12606142">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12606142</a></p> <p>DiMASI, J. A., HANSEN, R., GRABOWSKI, H. G. y LASAGNA, L. (1991). Cost of innovation in the pharmaceutical industry. <i>Journal of Health Economics</i>, 10(2), pp. 107-142. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10113009">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10113009</a></p> <p>DRANOVE, D., GARTHWAITE, C. y HERMOSILLA, M. (2014). Pharmaceutical Profits and the Social Value of Innovation. <i>Working Paper 20212</i>. National Bureau of Economic Research. <a href="https://www.nber.org/papers/w20212">https://www.nber.org/papers/w20212</a></p> <p>EVENS, R. P. (2016) Pharma success in product development-Does Biotechnology change the paradigm in product development and attrition. <i>AAPS Journal</i>, Jan, 18(1), pp. 281-285. doi: 10.1208/s12248-015-9833-6 Disponible en: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4706289/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4706289/</a></p> <p>GARCÍA-FONTES, W. (ed.) (2011). Incentives for research, development, and innovation in pharmaceuticals. Edited by Vicente Ortún, CRES-UPF. Serie Economía de la salud y gestión sanitaria. Madrid: Springer Healthcare. <a href="https://www.springer.com/gb/book/9788493806217">https://www.springer.com/gb/book/9788493806217</a></p>	<p><a href="https://www.springer.com/gb/book/9788493806217">springer.com/gb/book/9788493806217</a></p> <p>— (2011). Incentives for innovation a survey. En W. GARCÍA-FONTES (ed.). <i>Incentives for research, development, and innovation in pharmaceuticals</i>. Edited by Vicente Ortún, CRES-UPF. Serie Economía de la salud y gestión sanitaria. Madrid: Springer Healthcare.</p> <p>GRABOWSKI, H. G. (1968). The determinants of industrial research and development: A study of the chemical, drug, and petroleum industries. <i>Journal of Political Economy</i>, 76(2), pp. 292-306. <a href="https://www.jstor.org/stable/1830489?seq=1#metadata-info_tab_contents">https://www.jstor.org/stable/1830489?seq=1#metadata-info_tab_contents</a></p> <p>— (2011). The evolution of the pharmaceutical industry over the past 50 years: a personal reflection. <i>International Journal of the Economics of Business</i>, 18, pp. 161-176. Versión castellana en J. PUIG-JUNOY (ed.) (2012). <a href="https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13571516.2011.584421">https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13571516.2011.584421</a></p> <p>GRABOWSKI, H. G. y VERNON, J. (2000). The determinants of pharmaceutical research and development expenditures. <i>Journal of Evolutionary Economics</i>, 10(1-2), pp. 201-215. <a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s001910050012">https://link.springer.com/article/10.1007/s001910050012</a></p> <p>GRABOWSKI, H. G., VERNON, J. M. y DiMASI, J. A. (2002). Returns on research and development for 1990s new drug introductions. <i>PharmacoEconomics</i>, 20(supl. 3), pp. 11-29.</p> <p>HANSEN, R. W. (1979). The pharmaceutical development process: estimates of current development costs and times and the effects of regulatory changes. En <i>Chien</i>, pp. 151-187. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234301/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234301/</a></p> <p>HARHOFF, D. y SCHERER, F. M. (2000). Technology policy for a world of skew-distributed outcomes. <i>Research Policy</i>, 29, pp. 559-566.</p> <p>HARRINGTON, S. E. (2012). Cost of capital for pharmaceutical, biotechnology, and medical device firms. En P. M. DANZON y S. NICHOLSON (eds.), <i>The Oxford handbook of the Economics of the biopharmaceutical industry</i>. New York: Oxford U.P. <a href="http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199742998.001.0001/oxfordhb-9780199742998-e-4">http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199742998.001.0001/oxfordhb-9780199742998-e-4</a></p> <p>HALL, B. y ROSENBERG, N. (eds.) (2010). <i>Handbook of the Economics of innovation</i>. Amsterdam: North Holland.</p> <p>HENDERSON, R. y COCKBURN, I. (1996). Scale, scope, and spillovers: The determinants of research productivity in drug discovery.</p>	<p><i>RAND Journal of Economics</i>, 27(1), pp. 32-59.</p> <p>IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS. (2016). <i>Delivering on the potential of biosimilar medicines The role of functioning competitive markets</i>. IMS.</p> <p>JÖNSSON, B. HOFMARCHER, T. LINDGREN, P. y N. WILKING. 2016. Comparator report on patient access to cancer medicines in Europe Revisited. <a href="https://www.efpia.eu/media/412110/ihe-report-2016_4_.pdf">https://www.efpia.eu/media/412110/ihe-report-2016_4_.pdf</a></p> <p>KINCH, M. S., HAYNESWORTH, A., KINCH, S. L. y HOYER, D. (2014). An overview of FDA-approved new molecular entities: 1827-2013. <i>Drug Discovery Today</i>, 19(8), <a href="https://ac.els-cdn.com/S1359644614001032/1-s2.0-S1359644614001032-main.pdf?_tid=e53dd9be-26e1-44d7-8416-892084ad8149&amp;acdnat=1547149511cf1ded9ba9ed072f6a0f83341283842e">https://ac.els-cdn.com/S1359644614001032/1-s2.0-S1359644614001032-main.pdf?_tid=e53dd9be-26e1-44d7-8416-892084ad8149&amp;acdnat=1547149511cf1ded9ba9ed072f6a0f83341283842e</a></p> <p>LAKDAWALLA, D. N. (2018). Economics of the Pharmaceutical Industry. <i>Journal of Economic Literature</i>, 56(2), pp. 397-449. <a href="https://doi.org/10.1257/jel.20161327">https://doi.org/10.1257/jel.20161327</a></p> <p>LAKDAWALLA, D. y SOOD, N. (2009). Innovation and the welfare effects of public drug insurance. <i>Journal of Public Economics</i>, 93(3-4), pp. 541-48. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047272708001783">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047272708001783</a></p> <p>LOBO, F. (2017). Análisis y propuestas para hacer compatibles el fomento de la innovación y la disponibilidad de medicamentos. En DEL LLANO SEÑARIS (ed.), <i>Innovación y regulación en Biomedicina: obligados a entenderse</i>. Madrid: Fundación Gaspar Casal. <a href="http://www.fgcasal.org/publicaciones/Innovacon-y-Regulacion-en-Biomedicina-Obligados-a-Entenderse.pdf">http://www.fgcasal.org/publicaciones/Innovacon-y-Regulacion-en-Biomedicina-Obligados-a-Entenderse.pdf</a></p> <p>— (2019). La industria farmacéutica en la actualidad: un vistazo a sus características. <i>Papeles de Economía Española</i>, 160. Madrid: Funcas.</p> <p>MANSKI, C. F. (2009). Adaptive partial drug approval: A Health Policy proposal. <i>The Economists' Voice</i>, 6(4). <a href="https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/ev.2009.6.4/ev.2009.6.4.1449/ev.2009.6.4.1449.pdf">https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/ev.2009.6.4/ev.2009.6.4.1449/ev.2009.6.4.1449.pdf</a></p> <p>MESTRE-FERRÁNDIZ, J., SUSSEX, J. y TOWSE, A. (2012). <i>The R&amp;D cost of a new medicine</i>. Office of Health Economics.</p> <p>MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL (2018). Nota informativa de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 187, de 30 de noviembre de 2018. <a href="https://www.msbs.gob.es/va/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM">https://www.msbs.gob.es/va/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM</a></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



<p>MORGAN, S., GROOTENDORST, P., LEXCHINE, J., CUNNINGHAM, C. y GREYSON, D. (2011). The cost of drug development: A systematic review. <i>Health Policy, 100</i>, pp. 4-17. doi:10.1016/j.healthpol.2010.12.002 <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851010003659?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851010003659?via%3Dihub</a></p> <p>OCDE (2017). <i>Health at a glance</i>. Paris: OCDE. <a href="https://doi.org/10.1787/health-glance-2017-en">https://doi.org/10.1787/health-glance-2017-en</a></p> <p>PRASAD, V. y MAILANKODY, S. (2017). Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. <i>JAMA Internal Medicine, 177</i>(11), pp. 1569-1575. <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2653012">https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2653012</a></p> <p>PUIG-JUNOY, J. (2012a). La economía del sector biofarmacéutico: un panorama. En J. PUIG-JUNOY (ed.), <i>Lecturas sobre economía del sector biofarmacéutico</i>, pp. 9-53. Madrid: Springer Healthcare. <a href="https://axon.es/ficha/libros/9788494011849/lecturas-sobre-economia-del-sector-biofarmaceutico">https://axon.es/ficha/libros/9788494011849/lecturas-sobre-economia-del-sector-biofarmaceutico</a></p> <p>— PUIG-JUNOY, J. (ed.). (2012b). <i>Lecturas sobre economía del sector biofarmacéutico</i>. Madrid: Springer Healthcare. <a href="https://axon.es/ficha/libros/9788494011849/lecturas-sobre-economia-del-sector-biofarmaceutico">https://axon.es/ficha/libros/9788494011849/lecturas-sobre-economia-del-sector-biofarmaceutico</a></p> <p>REINHARDT, U. E. (2001). Perspectives on the pharmaceutical industry. <i>Health</i></p>	<p><i>Affairs, 20</i>(5), pp. 136-49. <a href="https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.20.5.136">https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.20.5.136</a></p> <p>ROTTINGEN, J. A., REGMI, S., EIDE, M., YOUNG, A. J., VIERGEVER, R. F., ARDAL, C., GUZMAN, J., EDWARDS, D., MATLIN, S. A. y TERRY, R. F. (2013). Mapping of available health research and development data: What's there, what's missing, what role is there for a global observatory? <i>The Lancet, 382</i>(9900), pp. 1286-1307.</p> <p>SCHERER, F. M. (2001). The link between gross profitability and pharmaceutical R&amp;D spending. <i>Health Affairs, 20</i>(5), pp. 216-220. <a href="https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.20.5.216">https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.20.5.216</a></p> <p>— (2010). <i>Pharmaceutical innovation</i>. En B. HALL y N. ROSENBERG (eds.), 1, chap. 12.</p> <p>UNIÓN EUROPEA (2000). Reglamento (ce) n.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos. <a href="https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:ES:PDF">https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:ES:PDF</a></p> <p>UNITED STATES, CONGRESS (1983). Public Law 97-414-Jan. 4, 1983. 97th Congress. An Act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes. <a href="https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/UCM517741.pdf">https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/UCM517741.pdf</a></p>	<p>UNITED STATES, CONGRESS. OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT (1993). <i>Pharmaceutical R&amp;D: costs, risks, and rewards</i>. OTA-H-522. Washington D.C.: U.S. Government Printing Office.</p> <p>UNITED STATES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (2018). <i>Advancing health through innovation. 2017 new drug therapy approvals</i>. <a href="https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ReportsBudgets/UCM591976.pdf">https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ReportsBudgets/UCM591976.pdf</a></p> <p>— (2019). <i>Advancing health through innovation. 2018 new drug therapy approvals</i>. Nero. <a href="https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM629290.pdf">https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM629290.pdf</a></p> <p>VERNON, J. A. (2005). Examining the link between price regulation and pharmaceutical R&amp;D investment. <i>Health Economics 14</i>(1), pp. 1-16. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15386673">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15386673</a></p> <p>VERNON, J. M. y GUSEN, P. (1974). Technical change and firm size: Pharmaceutical industry. <i>Review of Economics and Statistics, 56</i>, pp. 294-302. <a href="https://www.nber.org/reporter/2018number3/garthwaite.html">https://www.nber.org/reporter/2018number3/garthwaite.html</a></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------